

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF (nettversjon)

Sted: Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen
Tidspunkt: Mandag 27. mai kl. tidspunkt blir ettersendt
Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Kåre Birger Hagen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Rådgiver Camilla Hjelm,
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

Kopi: Hege Bue, Statens legemiddelverk
Trygve Ottersen, Folkehelseinstituttet
Eva Friberg, Statens strålevern
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Trond Skorstad, Sykehusinnkjøp HF
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
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Sak 76-19 Protokoll fra møte 29. april 2019. *Til godkjenning.*

NYE METODER

- Sak 77-19 Forslag ID2019_047 MR undersøkelse i vektbærende posisjon og i ulike stillinger. *Til drøfting.*
- Sak 78-19 Forslag ID2019_048 Utvidelse av aldersgruppen i mammografiprogrammet. *Til drøfting.*
- Sak 79-19 Forslag ID2019_049 Venetoklaks (Venclyxto) som bro til allogen stamcelletransplantasjon for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). *Til drøfting.*
- Sak 80-19 Forslag ID2019_050 Langtidsvirkende Buprenorfin til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). *Til drøfting.*
- Sak 81-19 Forslag ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). *Til drøfting.*
- Sak 82-19 Metodevarsel ID2019_052 Rituximab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år). *Til drøfting.*
- Sak 83-19 Metodevarsel ID2019_053 Trastuzumabemtansine (Kadcyla) til adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft. *Til drøfting.*
- Sak 84-19 Metodevarsel ID2019_054 Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med rituximab ved tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom. *Til drøfting.*
- Sak 85-19 Metodevarsel ID2019_055 Nintedanib (Ofec/Vargatef) til behandling av interstitiell lungesykdom ved systemisk sklerose. *Til drøfting.*
- Sak 86-19 ID2017_106 Nivolumab (Opdivo) til behandling av avansert eller tilbakevendende ventrikkeltkreft etter to eller flere tidligere systemiske terapier. *Oppfølging av sak fra Bestillerforum RHF 29. april 2019. Til drøfting.*
- Sak 87-19 ID2017_044 Ruxolitinib (Jakavi) til behandling av polycytemia vera. *Forespørsel fra firma om endring av bestilling. Til drøfting.*
- Sak 88-19 Oppdrag gitt til Folkehelseinstituttet på ID2016_085_Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær, alvorlig astma. Status og videre arbeid. *Til drøfting.*
- Sak 89-19 Oversikt over pågående og ikke-oppstartede metodevurderinger ved FHI på oppdrag fra Bestillerforum RHF. Statusoversikt. *Til drøfting.*
- Sak 90-19 Bestilte metodevurderinger der Legemiddelverket ikke har mottatt dokumentasjonspakke fra legemiddelfirmaet. Statusoversikt. *Til drøfting.*
- Sak 91-19 Forslag om fullstendige metodevurderinger. *Notat fra Folkehelseinstituttet i samarbeid med Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF. Til drøfting.*
- Sak 92-19 Prosedyre for utkvittering av ferdigstilte metodevurderinger fra Statens legemiddelverk med og uten tilhørende prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. *Notat fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF. Til orientering*
- Sak 93-19 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 29. april 2019

mandag 29. april 2019, 15:45 til 17:15

Radisson Blue Airport Hotell, Gardermoen

Deltakere

Geir Tollåli (Leder av Bestillerforum RHF, Fagdirektør Helse Nord RHF) , Jan Frich (Fagdirektør Helse Sør-Øst RHF) , Baard-Christian Schem (Fagdirektør Helse Vest RHF) , Henrik Andreas Sandbu (Fagdirektør Helse Midt RHF) , Hege Wang (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet) , Ingvild Grendstad (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet) , Elisabeth Bryn (Enhetsleder, Statens legemiddelverk) , Camilla Hjelm (Rådgiver, Statens legemiddelverk) , Trygve Ottersen (Områdedirektør, Folkehelseinstituttet) , Øyvind Melien (Avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet) , Asbjørn Mack (Rådgiver, Sykehusinnkjøp HF) , Hanne Husom Haukland (Rådgiver, Helse Nord RHF) , Michael Vester (Spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF) , Karianne Mollan Tvedt (Spesialrådgiver, Sekretariatet for Bestillerforum RHF) , Helene Orthagen (Spesialrådgiver, Sekretariatet for Bestillerforum RHF) , Ellen Nilsen (Enhetsleder, Sekretariatet for Bestillerforum RHF)

Fraværende: Sabrina Johannessen (Helse Vest RHF), Kjetil Istad (Sykehusinnkjøp HF), Ingrid Espe Heikkila (Direktoratet for strålevern og atomikkerhet), Gunn Fredriksen (Helse Midt-Norge RHF), Kåre Birger Hagen (Folkehelseinstituttet), Lene Juvet (Folkehelseinstituttet)

Møteprotokoll

Sak 51-19

Protokoll fra møte 18. mars 2019. Til godkjenning

Protokoll fra møtet 18. mars 2019 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 52-19

Forslag ID2019_019_TurbiLatex suPARnostic test for kvantifisering av prognostisk biomarkør suPAR. Til drøfting

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 53-19

Forslag ID2019_020_Human C1-esterasehemmer (Berinert) for forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem. Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med fokus på effekt og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for human C1-esterasehemmer (Berinert) til forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem.

Sak 54-19

Forslag ID2019_021_Eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis. Ny vurdering. Til drøfting.

Bestillerforum RHF ser også behov for en metodevurdering på indikasjonen paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis.

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). (ID2019_061).

Sak 55-19

Forslag ID2019_032_Okrelizumab (Ocrevus) til behandling av PPMS. Revurdering. Til drøfting.

Firma kan sende inn tilleggsk dokumentasjonen som ønskes vurdert til Folkehelseinstituttet.

Beslutning:

Bestillerforum RHF avventer pågående fullstendig metodevurdering ved Folkehelseinstituttet.

Sak 56-19

Metodevarsel ID2019_033_Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ikke-ambulatoriske pasienter. Til drøfting.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt.

Bestillerforum RHF ber om en forenklet metodevurdering med fokus på klinisk effekt og kostnader ved Statens legemiddelverk for ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter. (ID2019_062).

Sak 57-19

Metodevarsel ID2019_034_Ceftarolin fosamil (Zinforo) til behandling av kompliserte infeksjoner hos spedbarn under 2 måneder.

Saken ble ikke behandlet i møtet da metoden ikke finansieres av spesialisthelsetjenesten.

Sak 58-19

Metodevarsel ID2019_035_Polatuzumab vedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab ved behandling av refraktært/residiverende diffust storcellet B-celle lymfom. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for polatuzumab vedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab ved behandling av refraktært/residiverende diffust storcellet B-celle lymfom. Statens legemiddelverk kan legge metodevurderingen fra EUnetHTA til grunn for sin vurdering.

Sak 59-19

Metodevarsel ID2019_036_Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin som førstelinjebehandling av metastatisk, ikke-plateepitel, ikke-småcellet lungekreft. Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med fokus på klinisk effekt og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin som førstelinjebehandling av metastatisk, ikke-plateepitel, ikke-småcellet lungekreft.

Sak 60-19

Metodevarsel ID2019_037_Ustekinumab (Stelara) til behandling av ulcerøs kolitt. Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med fokus på klinisk effekt og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ustekinumab (Stelara) til behandling av ulcerøs kolitt.

Sak 61-19

Metodevarsel ID2019_038_Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polyneuropati hos voksne med kardiomyopati. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polyneuropati hos voksne med kardiomyopati.

Sak 62-19

Metodevarsel ID2019_039_Quizartinib til andrelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML). Til drøfting.

Pasientene har i dag tilgang til legemiddelet via Compassionate Use program.

Beslutning:

Bestillerforum RHF avventer bestilling av nasjonal metodevurdering inntil indikasjonen for MT er klar.

Sak 63-19

Metodevarsel ID2019_040_Siponimod til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS). Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for siponimod til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS).

Sak 64-19

Metodevarsel ID2019_041_Fostamatinib til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni. Til drøfting.

Beslutning:

Bestillerforum RHF avventer en eventuell bestilling av nasjonal metodevurdering inntil resultatene fra studiene foreligger.

Sak 65-19

Metodevarsel ID2019_042_Dolutegravir/lamivudine kombinasjonstabletter til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon. Til drøfting.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF, LIS lage et prisnotat som kan ligge til grunn for en beslutning om en eventuell innføring.

Sak 66-19

Metodevarsel ID2019_043_Eculizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive.

Sak 67-19

Metodevarsel ID2019_044_Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av småcellet lungekreft. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av småcellet lungekreft.

Sak 68-19

Metodevarsel ID2019_045_Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

Sak 69-19

Metodevarsel ID2019_046_Lentiviral genterapi til behandling av betatalassemi. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Lentiviral genterapi til behandling av betatalassemi. Firma oppfordres til å sende inn dokumentasjon gjennom nordisk samarbeid i FINOSE.

Sak 70-19

ID2016_086_Trastuzumabemtansin (Kadcyla) til bruk etter pertuzumab (Perjeta)- behandling ved brystkreft. Notat med informasjon om avbestilling av oppdrag. Til drøfting.

Beslutning:

Bestillerforum RHF avbestiller oppdraget da det dekkes av allerede gjennomført metodevurdering for ID2013_009_Trastuzumabemtansin (Kadcyla) til behandling for pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter førstelinjebehandling.

Sak 71-19

ID2018_037_Pacritinib (Epjenvy) til behandling av pasienter med myelofibrose med splenomegali og trombocytopeni. Avbestilling av oppdrag. Til orientering.

Saken ble tatt til orientering og nettsidene oppdateres med aktuell informasjon. Oppdrag med ID2018_037 avbestilles da firma har trukket søknad om MT.

Sak 72-19

ID2016_085_Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær, alvorlig astma. Status på oppdrag. Til orientering.

Bestillerforum RHF ønsker informasjon om status for metoden i dag i Helse Bergen som er forslagsstiller. Ønsker foretaksledelsen i Helse Bergen for eksempel at søknad om nasjonal behandlingstjeneste trekkes og i tilfelle hvorfor?

Beslutning:

Sekretariatet for Bestillerforum RHF bes om å ta kontakt med Haukeland Sykehus for å få informasjon fra foretaksledelsen i Helse Bergen om det er et ønske at søknad om nasjonal behandlingstjeneste for metoden trekkes og i tilfelle hva som er begrunnelsen.

Saken tas så opp i Bestillerforum RHF igjen for diskusjon om videre arbeid med oppdraget.

Sak 73-19

Hurtig metodevurdering ferdigstilt på ID2018_085_Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet. Metodevurdering vedlagt. Til drøfting.

Det er kommet et innspill til rapporten fra St .Olavs Hospital.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF sende innspillet fra St. Olavs Hospital til Helsedirektoratet og de som jobber med nasjonale faglige retningslinjer. Bestillerforum RHF ber om Helsedirektoratets vurdering av innkommet innspill.

Sak 74-19

Forslag til prosess for koordinering mellom Nye metoder og EUnetHTA i produksjon og bruk av metodevurderinger. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF og Folkehelseinstituttet om å jobbe videre med en prosedyre for koordinering mellom Nye metoder og EUnetHTA i produksjon og bruk av metodevurderinger. Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.

Sak 75-19

Eventuelt

Det ble meldt inn fire saker til Eventuelt.

1. Stivarga til behandling av kolorektalkreft.

I møtet i Beslutningsforum RHF 29. april 2019 (sak 46-2019) ble følgende beslutning tatt: "Regorafenib (Stivarga) kan innføres til behandling i tredje eller fjerde linje til pasienter med metastatisk kolorektalkreft."

Beslutning:

Bestillerforum RHF avbestiller metodevurderingen ID2018_058 Regorafenib (Stivarga) til behandling av kolorektalkreft.

2. Triclosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet komme med et tilleggsnotat i forhold til oppdaterte guidelines fra NICE.

3. ID2017_106_Nivolumab (Opdivo) til behandling av avansert eller tilbakevendende ventrikkeltkreft etter to eller flere tidligere systemiske terapier.

Firmaet har trukket MT-søknad. Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF om å sette metoden opp som sak til møtet i Bestillerforum RHF 27. mai. Metoden vil da gjennomgå ordinær innspillrunde før møtet.

4. Sekretariatet for Bestillerforum RHF meldte inn at det er behov for en oversikt over oppdrag som er på vent hos Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet til møtet i Bestillerforum RHF 27. mai.

Saksnummer 77-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_047 MR undersøkelse i vektbærende posisjon og i ulike stillinger (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Nakke- og kjeveskaddes landsforening.
- Leverandør av denne metoden er Fonar Corp og utstyret heter «Fonar Upright MRI».
- Ny metode som kommer i tillegg til liggende MR som brukes i Norge i dag.
- Forslagstiller beskriver at utstyret kan gi mer nøyaktige diagnoser og er spesielt god på nakke og rygg med tanke på alvorlige leddbåndskader i overgang hode/nakke og resten av nakken. Egner seg godt for personer med klaustrofobi og overvektige personer.
- I følge forslagstiller er det gjennomsnittlig 27.000 nakkeskader pr år, samt at muskel- og skjelettlidelser koster samfunnet 70 milliarder kroner pr år.
- Det bes om en bekreftelse på hvilke metoder som blir brukt i Norge i dag til å stille ICD-10 diagnoser på craniocervical instabilitet og instabilitet i resten av nakken dersom metoden ikke blir innført.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- Finner ingen dokumentasjon om CE-merking. Ikke godkjent av FDA.
- Noen pasienter har symptomer fra nakken som forverres eller bare fremkommer i vektbærende stillinger, men det er ikke identifisert informasjon om pasientgrunnlag for undersøkelse i vektbærende stilling.
- Foreligger en internasjonal systematisk oversikt, men understreket at meta-analyse ikke kunne gjøres på grunn av at de identifiserte studiene er for forskjellig og oftest fra individuelle institusjoner.
- Foreligger en pågående klinisk case-control studie. Estimert ferdig des. 2021.
- Metoden har to kommersielle produsenter.
- Folkehelseinstituttet skriver at det er sannsynligvis for lite dokumentasjon til å kunne vurdere metodenes rolle som et alternativt diagnostisk verktøy.

Innspill fra pasientorganisasjon (Personskadeforbundet LTN Akershus og FFO Akershus) (hele innspillet vedlagt):

- Aktuell for diagnostisering av muskel- og skjelett skader/tilstander i nakke for korrekt ICD-10 kode.
- Mangelfull diagnostisering av mennesker med helseplager i nakke og rygg fordi det kun benyttes konvensjonell MR/ liggende.
- Pasienter reiser utenlands for å stille korrekt diagnose med stående / vektbærende MR (privat) og mottar deretter helsetjenester i Norge.
- Fordel med stående vektbærende MR at det gir mulighet for å undersøke mennesker under naturlig belastning og avdekker skader/tilstander som kun er synlig når pasienten er oppreist.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF (medisinsk utstyr):

Ingen innspill.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Innspill 1:

Finnes flere leverandører av samme utstyr. Metoden er tatt i bruk både klinisk og innen forskning, men ikke i utstrakt grad. Vurdere klinisk nytte og diagnostisk sikkerhet av funn som kan gjøres på undersøkelsen. Fremdeles ikke helt avklart hva som skiller normal anatomi og normal variasjon fra patologiske funn da nesten all kunnskap som finnes om dette på MR i dag er basert på liggende undersøkelser. Kan gi andre diagnoser, men også en del omstridte diagnoser der den kliniske relevansen ikke er sikker. De aller fleste muskel- og skjelettlidelser trenger ikke en radiologisk diagnose. Dagens metode er, om den kliniske indikasjonen for undersøkelsen er godt stillet, oftest svært effektiv. Den aktuelle metoden er ikke nødvendig for det store flertallet pasienter, men kan ha en stilling i utredning av de mest kompliserte.

Innspill 2:

Dette er en metode som har vært der i mange år, men som ikke har slått riktig igjennom. Man ser riktignok betydelig flere stenoser i columna med vektbærende MR, men det viser seg at man også ser stenoser hos asymptomatiske pasienter, slik at den terapeutiske konsekvensen blir bestemt av klinikken og ikke av bildene.

Innspill 3:

Hørt om MR lumbal columna tatt i vektbærende stilling, ser imidlertid ikke at dette vil bli tatt i bruk som rutine MR utredning av denne pasientgruppen i nærmeste fremtid.

Innspill 4:

Rikelig pågang av pasienter som har vært til disse undersøkelsene i utlandet. Riktig at det totale nevrokirurgiske miljøet i Norge involveres i saken, nytteverdi med tanke på nevrokirurgiske problemstillinger i nakke og kraniocervikalovergangen. Bør involvere kompetansesenter for nakke og rygglidelser ved St. Olav.

Innspill 5:

Antar denne modaliteten ikke vil bidra med noe vesentlig innen vårt fagfelt.

Samlet vurdering / prioritering: Trenger trolig ikke prioriteres for nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Per i dag finnes det begrensede muligheter til å undersøke om det foreligger patologisk bevegelighet på en objektiv måte, der dette er av klinisk betydning å vite, for å kunne gi pasienter riktig diagnose og behandling.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ikke god dokumentasjon på nytteverdien av sittende / stående MR sammenliknet med ordinær MR i kombinasjon med vanlige røntgenbilder. Finnes mulighet per i dag å sende pasient til København for stående / sittende MR. Minimal etterspørsel hos klinikere ved St. Olavs Hospital – utført 2 ganger siste 10 år. For å gå i økonomisk balanse må man daglig undersøke 15-20 pasienter per MR-maskin.

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering støttes ikke.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonale faglige retningslinjer for «Bildedagnostikk ved ikke-traumatiske muskel- og skjelettlidelser» kan påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

NYE METODER

Kunnskapssenteret leverte i oktober 2014: «Magnetisk resonanstomografi ved undersøkelse av nakkeskade». Helsedirektoratet mener at det er behov for en ny gjennomgang av feltet, denne gangen med fokus på sittende / stående MR.

Finansieringsdivisjonen: Ingen innspill.

Magnetisk resonanstomografi (MR) i ulike stillinger (Fonar Upright Multi-Position MRI) og undersøkelse i vektbærende posisjon

Type metode	Utstyr				
Område	Muskel og skjelett; Nevrologi; Radiologi				
Generisk navn	Magnetisk resonanstomografi				
Produktnavn	Fonar Upright Multi-Position MRI				
Produsenter	Fonar				
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten				
Status for bruk og godkjenning					
Metoden er ifølge forslagstiller ikke tatt i bruk i Norge. Vi finner ingen dokumentasjon om CE-merking. Flere MRI-apparater fra Fonar Corp er godkjente av US Food and Drug Administration (FDA), men ikke Upright.					
Beskrivelse av den nye metoden					
MR-undersøkelser gjøres vanligvis i liggende stilling. Den nye metoden er en MR-maskin som muliggjør undersøkelser i forskjellige stillinger, inkludert i vektbærende posisjon. Dette vil ifølge forslagstiller forenkle diagnostisering av symptomatisk ustabilitet i nakken. Metoden kunne også bli brukt som et diagnostisk verktøy ved andre sykdommer og abnormiteter i den kranio-vertebrale overgangen eller i virvelsøylen (1).					
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag					
Noen pasienter har symptomer fra nakken som forverres eller bare forekommer i vektbærende stillinger. Vi har ikke identifisert informasjon som kan si noe om hvor mange pasienter kan bli betjent av undersøkelse i vektbærende stilling for å kunne få en diagnose.					
Dagens behandling					
Hos pasienter med nakkesmerter anbefales MR-undersøkelse ved nevrologiske symptomer eller mistanke om alvorlig sykdom som kan stamme fra nakke (2).					
Dokumentasjonsgrunnlag					
Metodevurderinger -norske					
- Ingen relevante identifisert					
Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale					
- Det foreligger en internasjonal systematisk oversikt (3) som fremhever mulige fordeler med MR i vektbærende stillinger, men understreker at meta-analyse ikke kunne gjøres på grunn av at de identifiserte studiene er for forskjellige og oftest fra individuelle institusjoner. Derfor kan ikke mulig effekt av MR i vektbærende posisjon sammenlignes med andre metoder.					
Metodevarsler					
- Ingen relevante identifisert					
Kliniske studier					
Det foreligger en pågående klinisk case-control studie.					
Populasjo n (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidspers pektiv resultater
Personer fra 12 år hvor det var avvik i den kranio-vertebrale overgange n. (N=43)	Målinger av strømningshastigheter av cerebrospinalvæske i forskjellige stillinger med dynamisk MR hos individer med abnormaliteter i den kranio-vertebrale overgangen.	Målinger av strømningshastigheter av cerebrospinalvæske i forskjellige stillinger med dynamisk MR i kontrollgruppe uten radiologiske avvik.	Sammenligning av strømningshastigheter av cerebrospinalvæske hos individer med og uten radiologiske avvik.	NCT00795080 Dynamic MRI and Quantitative MR CSF Flow Studies in Craniovertebral Junction Anomalies	Estimert desember 2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov		
Aspekter relevante for metodevurdering		
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til forbedret MR diagnose av sykdomstilstand der vekt bærende stillinger kreves for deteksjon av patologi.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☐	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	
Hva slags metodevurdering kan være aktuell		
Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☐	Metoden har to kommersielle produsenter og det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Det er uklart hvor stort pasientgrunnlaget for metoden er. Det er sannsynligvis for lite dokumentasjon til å kunne vurdere metodenes rolle som et alternativt diagnostisk verktøy.

Hovedkilder til informasjon

1. Stående MR undersøkelse. Forslag Nye Metoder ID2019_047. Hentet 15.04.2019 fra <https://nyemetoder.no/metoder/staende-mr-undersokelse>
2. Nasjonal faglig retningslinje for bildediagnostikk ved ikke-traumatiske muskel- og skjelettlidelser: Anbefalinger for primærhelsetjenesten (2014). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 15.04.2019 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-bildediagnostikk-ved-ikke-traumatiske-muskel-og-skjelettlidelser-anbefalinger-for-primarhelsetjenesten>
3. Lao LF, et al. (2015). Kinetic Magnetic Resonance Imaging Analysis of Spinal Degeneration: a Systematic Review. *Orthop Surg.* 6(4):294-299. Hentet 15.04.2019 fra <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/os.12137>

Første varsel	25042019
Siste oppdatering	25042019

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](#).

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_047
Metodens tittel:	MR undersøkelse i vekt bærende posisjon og i ulike stillinger

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Kjell Silkoset, (Personskadeforb.) Mariann Saugerud (FFO)
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Personskadeforbundet LTN Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon Akershus
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	kjell.silkoset@gmail.com mariann.saugerud@gmail.com

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

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet:

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
Til diagnostisering av muskel- og skjelett skader/tilstander i nakke for korrekt ICD-10 kode

4. Øvrige kommentarer

Norge har gjennom tiår ikke klart å diagnostisere mennesker med store helseplager i nakke- og rygg skader/tilstander fordi vi kun benytter konvensjonell MR/liggende.

De som har sterk økonomi reiser utenlands for å stille korrekt diagnose med stående vektbærende MR av nakke, rygg, hofter, knær osv. da mange skader ikke viser seg i liggende stilling. Disse mottar deretter helsetjenester ift. diagnostisering i utlandet, her hjemme i Norge.

De tusenvis som ikke har økonomisk mulighet til å reise utenlandsk lider under manglende diagnostisering og uten helsetilbud, bortsett fra smertelindring.

Pasienter får smertelindring via smerteklinikker og smertestillende medisiner for å lindre symptomet/«smerte», men ikke helsebehandling ift. reel skade/tilstand. Flere tusen mennesker lider døgnnet rundt som både går utover familiesituasjon og et aktivt arbeidsliv, som «kasteball» i helse-systemet og hvor mange ender opp som uføre. I verste tilfelle har det ført til selvmord som har vært omtalt i media.

Det er store fordeler med stående vektbærende MR da det gir mulighet for å undersøke mennesker under naturlig belastning. Kroppen kan avbildes i ulike stillinger, roterende eller sideveis, med bøydd nakke/rygg osv. som utløser smerten. Likeså en detaljert undersøkelse av spinalkanalen og nerve utganger i ulike kroppsstillinger. I tillegg avbildes ustabilitet fordi en virvel har sklidd ut eller pga. posisjonsavhengig skiveprolaps. Alt dette er ikke mulig i en konvensjonell MR. Stående vektbærende MR avdekker skader/tilstander som kun er synlig når pasienter er oppreist. Dette gjelder hele muskel- og skjelettet fra nakke, rygg, hofter, knær, ankel til føtter.

Det vil simpelthen gi en mer presis diagnose.

Mennesket er oppreist, «står og går», og det er logisk at skader/tilstander gir en mye bedre diagnostisering i en stående vektbærende MR. Mennesket ligger for å hvile pga. smerter i både nakke, rygg, hofter osv., og det er logisk at mange skader/tilstander ikke vises i en liggende stilling og konvensjonell MR.

Stående vektbærende MR er «åpen» og avhjelper de som opplever klaustrofobi i en konvensjonell MR.

Når det gjelder det samfunnsøkonomiske bilde er stående vektbærende MR en liten økonomisk investering sammenlignet med alle som blir sykmeldt, går videre til AAP og til uførhet pga. muskel- og skjelett skader/tilstander.

Det er et tydelig behov for bedre diagnostisering når en ser på tallene på dette området. Ref. forslag stiller sine tall.

Personskadeforbundet LTN Akershus og Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon- FFO Akershus, mener stående vektbærende MR må bli en standard ved norske sykehus for å avdekke muskel- og skjelettskader så tidlig som mulig.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres 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: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet: Ingen

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_047

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.).

Bilediagnostikk ved ikke-traumatiske muskel- og skjelettlidelser

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Jørgen Holmboe
E-post: jorgen.holmboe@helsedir.no
Tlf.:

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

Kunnskapssenteret leverte i oktober 2014: "Magnetisk resonanstomografi ved undersøkelse av nakkeskade". Vi mener at det er behov for en ny gjennomgang av feltet, denne gangen med fokus på sittende/stående MRI.

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:

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):

Nakke og kjeveskaddes landsforening

Navn på kontaktperson:

Knut Albert Pedersen

Telefonnummer:

91634455

E-postadresse:

post@nakkeogkjeve.no

Dato og sted:

"Klikk her og skriv"

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Innføring av Fonar stående MR/Upright MRI i Norge

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Mr undersøkelse i vektbærende posisjon og undersøkelser i ulike stillinger

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?)

I Norge finnes det kun liggende MR maskiner. Ny metode kommer i tillegg

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

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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

"Klikk her og beskriv nærmere om finansieringsansvar"

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?))

Radiologi. Muskel- og skjelettskader og tilstander

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.

"Klikk her og skriv"

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

Den bør gjennomføres for den kan gi mer nøyaktige diagnoser og i noen tilfeller kan gi diagnoser som i dag ikke kan gis i Norge

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Fra svært alvorlig/invalidiserende til ulike former for skader i muskel og skjelett

Forventet effekt

Svært god på en rekke skader og tilstander ved muskel og skjelett, spesielt på nakke og rygg. Egner seg godt for personer med klaustrofobi og overvektige personer

Sikkerhet

Ingen

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Gjennomsnittlig 27000 nakkeskadde pr år. Ref.:
Skriftlig spørsmål fra Jan-Henrik Fredriksen (FrP) til helse- og omsorgsministeren
 Dokument nr. 15:673 (2012-2013)
 Innlevert: 17.01.2013
 Sendt: 17.01.2013
 Besvart: 24.01.2013 av helse- og omsorgsminister Jonas Gahr Støre.

I tillegg kommer ryggskadde, revmatikere, chiari, visualisering og måling av spinalvæske osv. Det er også gjort studier på neurodegenerative sykdommer som MS

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Muskel og skjelettlidelser koster samfunnet 70 milliarder kroner pr år. Det kan føre til store innsparinger i helsevesenet da dagens metode ofte er ineffektiv når diagnose ikke blir stilt ved første radiologiske undersøkelse

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

Ja. Med tanke på alvorlige leddbåndsskader i overgang hode/nakke og resten av nakken

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.)

http://ihiwg.org/wp-content/uploads/2013_francis-smith_upright-MRI-in-Cranio-cervical-junction_san-diego.pdf

https://www.fonar.com/research_index.htm

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260416/#!po=59.1346>

<https://www.spinecenter.com/assets/abstract-weight-bearing-mri.pdf>

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/29350639/?i=1&from=/28975892/related&filters=y_5

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/27041883/?i=7&from=/28975892/related&filters=y_5

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00590-006-0153-5>

<https://www.fonar.com/pdf/Independent%20Study%20UCLA.pdf>

<https://www.thefreelibrary.com/Study+On+FONAR+Stand-up+MRI+Published+in+Peer-reviewed+Journal%3b...-a096939695>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/30857995/?i=1&from=upright%20mri>

<https://www.stortinget.no/no/Saker-og-publikasjoner/Vedtak/Vedtak/Sak/?p=43453>

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

Fonar Upright MRI

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

Er innført og godkjent. Metoden er i bruk i flere land innen EU, Usa og Dubai

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

For at korrekte ICD-10 koder skal stilles.

Dersom denne metoden ikke blir innført, ber vi om bekreftelse på hvilke metoder som i Norge i dag blir brukt til å stille ICD-10 diagnoser på craniocervical instabilitet og instabilitet i resten av nakken. Ref. Stortingsvedtak 484 av 16.06.2009.

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.)

Ingen

Saksnummer 78-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_048 Utvidelse av aldersgruppen i mammografiprogrammet (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller: Norsk forening for Radiologisk Brystdiagnostikk (NFRBD)
- Dette er et forslag om å screene kvinner i alderen 45-74 annethvert år. I dag screenes kvinner i alderen 50-69 år.
- Utvidelse av Mammografiprogrammet vil komme i tillegg til nåværende Mammografiprogram (50-69 år), men vil erstatte den mer kostbare og mindre effektive villscreeningen som foregår i utstrakt grad i dag.
- Specialisthelsetjenesten har ansvar for screening i aldersgruppe 50-69 i dag, men ikke for 45-50 og 70-74 år som nå meldes inn for vurdering.
- Mer kostnadseffektivt å screene enn å ta mammografi på mange kvinner i denne målgruppen etter henvisning fra lege, som ofte også betales av det offentlige. Mer rettferdig fordeling av helsekronene.
- En endring vil føre til økt nytte (flere krefttilfeller diagnostisert i tidlig fase).
- ECIBCS og IARC (WHO) anbefaler /er positiv til metoden. Flere andre Europeiske land har innført screening i disse aldersgruppene.
- Involverer stråling

Tilleggsinformasjon fra FHIs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Det foreligger allerede en rekke systematiske oppsummeringer og kunnskapsbaserte anbefalinger om mammografi som inkluderer kvinner i de aktuelle aldersgruppene. Det virker derfor lite hensiktsmessig å utføre en ny metodevurdering.
- Hvis det er et ønske kan fhi gjøre en kritisk oppsummering av den informasjon som er tilgjengelig (hvorav mye er nylig publisert).
- Flere av de nylige oppsummeringene peker på uenigheten som hersker i vurderingen av tilliten til dokumentasjonen, samt i vurderingen av balansen mellom gevinstene ved screening kontra ulempene med overdiagnostikk.

Innspill fra Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (hele innspillet vedlagt):

- Metoden anvender ioniserende stråling og DSA skal involveres i en eventuell nasjonal metodevurdering.
- DSA har ikke oversikt over andel kvinner i aktuell alder som henvises til «individuell helsekontroll» med mammografi, andel henvisninger som er berettiget og hvilken påvirkning disse undersøkelsene har på den offentlige helseøkonomien. Det er imidlertid forventet at antallet er betydelig lavere enn alle kvinner i de aktuelle aldersgruppene (45-49 år og 70-75 år). Dette er faktorer som bør belyses i en eventuell helseøkonomisk evaluering.
- DSA støtter FHI om at det vil være behov for også å evaluere klinisk effekt og risiko i en eventuell nasjonal metodevurdering, der økning i akkumulert dose og strålerisiko samt påvirkning av tettheten til brystvevet på undersøkelsens sensitivitet må tas inn i en effekt og risiko vurdering, sammen med andre relevante parametre.

NYE METODER

- Dersom dagens oppsummeringer ikke entydig konkluderer med større nytte enn risiko, må slik dokumentasjon fremskaffes før en utvidelse av mammografiscreeningprogrammet kan gjennomføres.

Innspill fra Universitetet i Oslo og Oslo Universitetssykehus (hele innspillet vedlagt)

- Forslaget (til NFRBD) baserer seg på «Recommendations fra European Breast Guidelines»
- Til tross for at retningslinjen sier at den baserer seg på det anerkjente metodeverktøyet GRADE og har som mål å være transparent ved at det skal komme klart frem hva retningslinjene er grunnlagt på, finnes ikke evidensgrunnlaget for anbefalingene i retningslinjen. Det er videre ukjent hvilke aktører som har utgjort retningslinjepanelet.
- Det som er klart er at det ikke ligger nye randomiserte studier til grunn for de nye anbefalinger.
- Det er ikke gjort nye randomiserte studier siden en Cochrane rapport om mammografiscreening ble oppdatert i 2013 og anbefalte mot slik screening.
- Mammografiscreening reduserer ikke total-dødeligheten.
- Selv om man finner flere mindre kreftsvulster, reduseres ikke forekomsten av sen-stadium kreft. Det er derfor ikke mulig at screening, kan være kostnadseffektivt.
- Når vi skal vurdere nye folkehelseiltak på friske mennesker, mener jeg at det bør utarbeides en oppdatering av evidensgrunnlaget og ikke bare stole på andres retningslinjer. I og med at det ikke er produsert ny høykvalitetsevidens etter at Cochrane publiserte sin rapport, ser jeg ingen grunn til å gå videre med forslaget til Norsk Forening for Radiologisk Brystdiagnostikk. Det er dermed heller ikke behov for en ny kunnskapsoppdatering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljøer:

- Screening i alder 70-75år har tilstrekkelig publisert kunnskapsgrunnlag og det gir mening å gjøre en metodevurdering. I aldersgruppen 45-50 år er dette mer usikkert, men er som nevnt i henvendelsen noe WHO stiller seg positive til.
- En utviding av screeningprogrammet må ledsages av en tilsvarende økning av radiolog/kirurgkapasiteten.
- Det er viktig å være klar over at dette dreier seg om to ulike grupper av pasienter; 45-49 åringene inn i Mammografiprogrammet og 70-74 åringene inn i Mammografiprogrammet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dette er absolutt noe som bør vurderes. Det er tunge data som taler for at dette bør innføres. Det er allerede et godt fungerende system med god logistikk, der utvidede aldersgrupper kan inngå. Full metodevurdering er unødvendig, hurtig-metodevurdering dekkende.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Bør gjøres en ansvarsavklaring med mammografiprogrammet før metodevurdering startes.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Mammografiscreening er omtalt i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for brystkreft.
- Helsedirektoratet ser behov for en nasjonal metodevurdering.
- Mammografiscreening er omtalt i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for brystkreft.

Endring av målgruppen for mammografiprogrammet innebærer ikke innføring av en ny metode, men kan ses på som en indikasjonsendring. Det er viktig å vite om en slik utvidelse er nyttig. I tillegg vil en slik endring få betydelige ressursmessige og administrative konsekvenser i helsetjenesten og i Mammografiprogrammet. Helsedirektoratet har sendt forslag til prosess og rollebeskrivelse når det gjelder større endringer av eksisterende screeningprogrammer til Helse- og omsorgsdepartementet og avventer svar fra dem. Vi har foreslått at når saker bør besluttet politisk, som i dette tilfellet, bør Helsedirektoratet være innstillende myndighet. Likevel er det viktig at vi bruker Nye metoder og Bestillerforum i prosessen. I disse sakene har vi foreslått at Beslutningsforum ikke er beslutningstaker, men de bør gi en uttalelse til videre behandling i Hdir som legger saken frem for HOD. Helsedirektoratet ser dermed behov for en nasjonal metodevurdering.

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):

Norsk forening for Radiologisk Brystdiagnostikk ([NFRBD](#))

Navn på kontaktperson:

Hildegunn Aase, leder NFRBD, overlege Brystdiagnostisk senter Haukeland Universitetssjukehus og PhD-kandidat, master i Helseledelse (helseøkonomi)

Telefonnummer:

90918181

E-postadresse:

hildegunn.aase@helse-bergen.no

Dato og sted:

06.03.19 Bergen

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Utvidelse av aldersgruppene i Mammografiprogrammet

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Invitasjon av kvinner i alder 45-74 år til mammografi hvert annet år

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?)

I dag screenes kun kvinner 50-69 år. Studier har vist at dødelighet av brystkreft er redusert med ca. 40 % hos de som screenes sammenlignet med de som ikke screenes i alder 50-69 år. I dag foregår i tillegg betydelig (kostbar) villscreening av kvinner under 50 år og over 69 år. Utvidelse av Mammografiprogrammet vil komme i tillegg til nåværende Mammografiprogram (50-69 år), men vil erstatte den mer kostbare og mindre effektive villscreeningen som foregår i utstrakt grad i dag. Ny metode vil fange opp flere brystkrefttilfeller i tidligere stadium enn i dag. Studier har vist at screening i aldersgruppen 70-74 reduserer brystkreftdødelighet, og har flere fordeler enn ulemper, [se European Commission Initiative on Breast Cancer](#) (ECIBC) og rapport fra [International Agency for Research on Cancer \(IARC\)](#), Kreftforskningsinstituttet i Verdens Helseorganisasjon (WHO). Gruppene foreslår/er positivt også til screening i aldersgruppen 45-50 år.

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?

☐ ☒

Man vil få økt nytte (flere krefttilfeller diagnostisert i tidlig fase). Mer rettferdig fordeling av helsekronene enn ved dagens praksis.

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 ☐

Tidlig diagnostikk av brystkreft. Screening reduserer dødelighet av brystkreft.

7. Finansieringsansvar Ja Nei

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

Spesialisthelsetjenesten har ansvar for screening i aldersgruppe 50-69 i dag, men ikke for 45-50 og 70-74 år som nå meldes inn for vurdering. Vil erstatte den mer kostbare villscreening som foregår i dag.

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

☐ ☒

ECIBCS og IARC (WHO) anbefaler /er positiv til metoden. Flere andre Europeiske land har innført screening i disse aldersgruppene.

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

☒ ☐

Ja, men stråledosen er særdeles liten, nær bakgrunns-bestråling, og det oppdages langt flere brystkrefttilfeller enn det som teoretisk sett kan induseres ved screening

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

Radiologi (i noen grad også patologi, kirurgi). Alle kvinner i aldersgruppen 45-74 år får samme tilbud, mer rettferdig fordeling av helsekronene enn dagens system.

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.

Helseøkonomisk evaluering. Organisering, hvor raskt kan de brystdiagnostiske sentrene i Norge bli utbygd tilstrekkelig til å ha kapasitet til å gjennomføre utvidet screening? Flere radiologer og radiografer med spesialkompetanse må utdannes, dette vil ta noe tid.

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

Screening reduserer dødelighet av brystkreft, også i aldersgrupper som ikke inviteres til screening i Norge i dag.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Brystkreft er den hyppigste kreftsykdommen blant kvinner og en av de kreftsykdommene som krever flest liv. Screening reduserer dødelighet av brystkreft.

Forventet effekt

Redusert dødelighet av brystkreft. Mindre kostnadskrevende behandling siden mindre utbredt sykdom koster mindre å behandle. Mer kostnadseffektivt å screene enn å ta mammografi på mange kvinner i denne målgruppen etter henvisning fra lege, -som ofte også betales av det offentlige. Mer rettferdig fordeling av helsekronene.

Sikkerhet

Metoden anses som sikker, siden stålebelastningen er svært liten. Noen kvinner vil bli kalt inn til videre etterundersøkelse uten at man finner brystkreft likevel (falske positive), og noen vil få diagnostisert saktevoksende brystkreft som ikke ville blitt oppdaget uten screening (overdiagnostikk), men fordelene er altså større enn ulempene (jfr. [EIBC](#) og [IARC](#)(WHO))

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Alle kvinner i Norge i aldersgruppen 45-50 og 70-74 år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det vil koste noe mer å utvide populasjonen i Mammografiprogrammet, men villscreening vil bli redusert i disse aldersgruppene.

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

Nei, kun mindre justeringer.

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. European Commission Initiative On Breast Cancer. European Breast Guideline: European Commission 2017 [Available from: <https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>]
2. Fitzgerald SP. Breast-Cancer Screening--Viewpoint of the IARC Working Group. The New England journal of medicine. 2015;373(15):1479.
3. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuodegard S, Moller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. Cancer. 2013;119(17):3106-12.
4. International Agency for Research on Cancer. Handbook of Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
5. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. British journal of cancer. 2013;108(11):2205-40.
6. Weedon-Fekjaer H, Romundstad PR, Vatten LJ. Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. BMJ (Clinical research ed). 2014;348:g3701.
7. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. Journal of medical screening. 2012;19 Suppl 1:14-25.
8. Paci E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. Journal of medical screening. 2012;19 Suppl 1:5-13.
9. The Research Council of Norway. Research-based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. In: Division for Society and Health, editor. Oslo: The Research Council of Norway; 2015.
10. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(6):Cd001877.

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

Kreftregisteret administrerer programmet i Norge.

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.)

Mammografi tatt i screening er en rimelig og effektiv metode for å få svært mange kvinner til brystsjekk med begrensede ressurser. I Mammografiprogrammet har ca. 3-4 % av kvinnene fått beskjed om at de må inn til videre undersøkelser før de har fått et endelig resultat av undersøkelsen. Man finner 6 brystkrefttilfeller per 1000 screenede kvinner i dag. Tidlig diagnostikk av brystkreft øker sjansene for å overleve og man kan motta mindre omfattende behandling, som også er mindre kostbar enn behandling av mer langkommet kreft. Kvinner med screeningoppdaget brystkreft har betydelig bedre prognose enn kvinner som venter med å ta mammografi til de får symptomer. WHO's ekspertgruppe, IARC, mener at mammografiscreening reduserer brystkreftdødeligheten også blant kvinner mellom 70 og 74 år, og de foreslår screening også for aldergruppen 45-50 år. Studier har vist at kvinner som deltar i Mammografiprogrammet har betydelig mindre risiko for at det oppdages langtkommen brystkreft enn kvinner som ikke deltar.

I en helseøkonomisk masteroppgave ved UiB fra 2015 fant H.Aase med utgangspunkt i Hordaland fylke: *Man kan tilby screening til 4 ekstra årskull (48-50 år og 69-71 år) med sannsynlighet for å oppdage nærmere 50 flere brystkrefttilfeller i tidligere fase enn i dag i Hordaland pr 2-års periode uten vesentlig økte kostnader. Beregninger viser at det kan diagnostiseres 23 flere krefttilfeller i tidlig fase hvert år med en kostnadsøkning på 204 124 kr årlig. Kostnaden blir med dette 8 875 kr pr nye krefttilfelle som vil oppdages tidligere enn i dag med innføring av screening i Hordaland i den «nye» aldersgruppen (48-50 og 69-71 år). Dette ville gitt økt nytte for kvinnene i Hordaland, med økt overlevelse og mindre oppfattende behandling for flere enn i dag.*

Disse resultatene kan selvsagt ikke uten videre overføres til landet generelt, men kan gi et signal om kostnadseffektivitet ved screening kontra villscreening.

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.)

Styret i Norsk forening for radiologisk brystdiagnostikk (NFRBD) består av radiologer som har diagnostikk av brystkreft som sitt arbeidsområde. Flertallet er ansatt ved et offentlig brystdiagnostisk senter (BDS) som både har ansvar for screening og for diagnostikk av brystkreft på henviste pasienter. Et av styremedlemmene er ansatt ved brystsenter i et privat røntgeninstitutt. Styremedlemmene har ingen interessekonflikter; ingen økonomiske interesser eller andre bindinger knyttet til metoden.

Utvidelse av aldersgruppene i Mammografiprogrammet

Type metode	Diagnostikk	
Område	Screening; Kreft	
Generisk navn	Ikke relevant	
Produktnavn	Ikke relevant	
Produsenter	Ikke relevant	
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenest	
Status for bruk og godkjenning		
Mammografiprogrammet er allerede etablert i aldersgruppene 50-69 år.		
Beskrivelse av den nye metoden		
Forslaget gjelder en utvidelse av dagens mammografiprogram til å inkludere alle norske kvinner i alderen 45-74 år og tilby dem mammografi hvert annet år.		
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag		
Brystkreft er den vanligste formen for kreft hos kvinner i Norge, og forekomsten øker (1). Økningen har delvis blitt tilskrevet mammografiprogrammet. Samtidig har overlevelsen blitt gradvis bedre. I 2017 ble 3589 kvinner diagnostisert med brystkreft (2). Det estimerte potensielle pasientgrunnlaget for 2019, basert på alle kvinner i Norge i alderen 50-69 år, er 625206 kvinner aktuelle for screening. Ved en utvidelse av programmet til å omfatte aldersgruppen 45-74 år, vil det estimert potensielle pasientgrunnlaget for 2019 i Norge være 939719 kvinner (3).		
Dagens behandling		
Siden 2004 har alle norske kvinner i alderen 50-69 år blitt tilbudt mammografisk screening hvert annet år (1).		
Dokumentasjonsgrunnlag		
Metodevurderinger -norske		
I tillegg til de nasjonale retningslinjene (1) identifiserte søket to eldre rapporter / kunnskapsoppsummeringer om screening av brystkreft (4,5) og en forskningsbasert evaluering av det norske mammografiprogrammet (6).		
Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale		
Det foreligger en rekke kunnskapsbaserte retningslinjer og systematiske oversikter som omfatter de foreslåtte aldersgruppene (7,8,9,10,11). Flere av disse er nylig publiserte. I tillegg er det identifisert mange pågående prosjekter med oppsummering av forskning om ulike aspekter ved mammografiscreening.		
Kliniske studier		
Det er et stort antall både pågående og fullførte kliniske studier. Studienes mulige relevans avhenger av hvilke aspekter av utvidelsen av aldersgruppen som er av interesse (45-49 og/eller 70-74 år), samt i hvilken man vil bruke data fra studier fra kvinner i andre aldersgrupper i vurderingen.		
Aspekter relevante for metodevurdering		
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☒	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Se nedenfor.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell		
Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	Metoden inngår i nasjonale screening-program og påvirker nasjonale retningslinjer for diagnostikk av brystkreft
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Det foreligger allerede en rekke systematiske oppsummeringer og kunnskapsbaserte anbefalinger om mammografi som inkluderer kvinner i de aktuelle aldersgruppene. Det virker derfor lite hensiktsmessig å utføre en ny metodevurdering. Hvis det er et ønske om at vi skal følge opp saken, kan vi gjøre en kritisk oppsummering av den informasjon som er tilgjengelig (hvorav mye er nylig publisert). Resultatet kunne presenteres på en digital plattform f.eks som den som brukes i de Europeiske anbefalingene (7) – Evidence to Decision framework. Flere av de nylige oppsummeringene peker på uenigheten som hersker i vurderingen av tilliten til dokumentasjonen, samt i vurderingen av balansen mellom gevinstene ved screening kontra ulempene med overdiagnostikk.

Hovedkilder til informasjon

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. (Sist oppdatert 2019). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 23.04.2019 fra https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1494/IS-2760_brystkreft_handlingsprogram.pdf
2. Fakta om Brystkreft. Kreftregistret. Hentet 23.04.2019 fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Brystkreft-Alt2/>
3. Statistikkbanken. Statistisk sentralbyrå. Hentet 23.04.2019 fra <https://www.ssb.no/statbank/table/11667/>
4. Bjørndal A, et al. (2007). Mammografiscreening av kvinner 40-49 år. Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 9 – 2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
5. Mørland B, et al. (2002). Screening for brystkreft: en oppsummering av kunnskapsstatus per august 2002. SMM-rapport Nr. 4/2002. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering.
6. Research-based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program, Final report (2015). The Research Council of Norway. Hentet 29.04.2019 fra <https://www.forskningsradet.no/globalassets/publikasjoner/1254012138940.pdf>
7. Recommendations from European Breast Guidelines. Ispra (Italy): European Commission Joint Research Centre (JRC). (Sist oppdatert 02.04.2019). Hentet 24.04.2019 fra <https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/list/Professional>
8. WHO position paper on mammography screening. (2014). Geneva: World Health Organisation.
9. Nelson HD, et al. (2016). Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality.
10. Van den Ende C, et al. (2017). Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years: A systematic review. Int J Cancer. 141(7), 1295-1306.
11. Klarenbach S, et al. (2018). Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40-74 years who are not at increased risk for breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2018 December 10;190:E1441-51. doi: 10.1503/cmaj.180463

Første varsel	29042019
Siste oppdatering	29042019

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](#).

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum RHF

Fra aktør:	Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (DSA)
Navn:	Eva G. Friberg - fagdirektør
Dato:	14.05.2019

Innspill til metodevarsel til Bestillerforum med frist 15. mai 2019

ID2019_048 – Utvidelse av aldersgruppen i mammografiprogrammet (forslag)

Hva saken omhandler i korte trekk

Forslag til nasjonal metodevurdering fra Norsk forening for Radiologisk Brystdiagnostikk (NFRBD)

Metoden anvender ioniserende stråling og DSA skal involveres i en eventuell nasjonal metodevurdering.

Bakgrunn for saken

NFRBD foreslår å utvide dagens mammografiscreening fra 50-69 år til 45-74 år, med mammografi hvert andre år. Hovedmotivasjonen for utvidelsen er å fange opp flere krefttilfeller i tidlig stadium, reduksjon i brystkreftdødelighet og mer rettferdig fordeling av helsekroner enn ved dagens praksis med «villscreening». Kun kostnader/ressursbruk og organisatoriske endringer er spilt inn som relevante aspekter for vurdering.

FHI har gjort en egnethetsvurdering av forslaget. Her oppgis det at det finnes en rekke systematiske oppsummeringer og kunnskapsbaserte anbefalinger for de aktuelle aldersgruppene og at det er lite hensiktsmessig å utføre en ny metodevurdering. Det vises til at nyere oppsummeringer peker på uenigheter som hersker i vurderingen av tilliten til dokumentasjonen, samt i vurderingen av balansen mellom gevinstene ved screening kontra ulempene med overdiagnostikk.

Informasjon til Bestillerforum RHF

DSA har følgende kommentarer til metodevarselet:

Dersom metoden går til metodevurdering er det viktig at følgende momenter tas inn i vurderingen:

Informasjon om «villscreening»

Private aktører har i lang tid tilbudt selvbetalt privat «mammografiscreening» til kvinner utenfor aldersgruppen som er inkludert i det offentlige mammografiscreeningprogrammet (50-69 år). En revisjon av strålevernforskriften som trådte i kraft 1.1.2011 innførte krav til henvisning for røntgen-, MR- og nukleærmedisinske undersøkelser med unntak av undersøkelser som utføres i regi av screeningprogrammer (jf. § 39 i gjeldende strålevernforskrift). Strålevernforskriften stiller egne krav til screeningprogrammer (jf. § 51 i gjeldende strålevernforskrift). DSA (den gang Statens strålevern) konkluderte i samråd med Helsedirektoratet og Helse- og omsorgsdepartementet at de privates tilbud om «mammografiscreening» ikke tilfredsstiller kravet til screeningprogram og tilbudet faller inn under «individuell helsekontroll», noe som krever henvisning fra lege. Hensikten med krav til henvisning er at kun de kvinner som har en klinisk nytteverdi av mammografiundersøkelsen skal undersøkes og at såkalt «villscreening» avvikles. DSA har ikke oversikt over andel kvinner i aktuell alder som henvises til «individuell helsekontroll» med mammografi, andel henvisninger som er berettiget og hvilken påvirkning disse undersøkelsene har på den offentlige helseøkonomien. Det er imidlertid forventet at antallet er betydelig lavere enn alle kvinner i de aktuelle aldersgruppene (45-49 år og 70-75 år). Dette er faktorer som bør belyses i en eventuell helseøkonomisk evaluering.

Doser, risiko og sensitivitet av mammografi relatert til alder:

Brystkjertelen er identifisert som et strålefølsomt organ og risiko for stråleindusert kreft er avhengig av alder ved bestråling. Høyest risiko for bestråling under 20 år og lavest for bestråling etter overgangsalder. Risiko er også forbundet med akkumulert dose til brystkjertel og denne vil øke med en utvidelse av aldersgruppen, siden kvinnene vil gjennomgå flere undersøkelser i screeningperioden. Tettheten av brystvevet øker normalt også med lavere alder og vil kunne påvirke sensitiviteten til mammografiundersøkelsen. DSA støtter FHI om at det vil være behov for også å evaluere klinisk effekt og risiko i en eventuell nasjonal metodevurdering, der økning i akkumulert dose og strålerisiko samt påvirkning av tettheten til brystvevet på undersøkelsens sensitivitet må tas inn i en effekt og risiko vurdering, sammen med andre relevante parametre.

Evidensbasert kunnskap:

Ut fra informasjon gitt i metodeforslaget synes det at evidensgrunnlaget for aldersgruppen på 45-49 år er noe svakere enn evidensgrunnlaget for aldersgruppen på 70-75 år.

I henhold til strålevernforskriftens § 39 og § 51 må det foreligge dokumentasjon på at fordelene er større enn risikoen ved å innføre en utvidelse av det offentlige mammografiscreeningprogrammet for begge de foreslåtte aldersgruppene. Dersom dagens oppsummeringer ikke entydig konkluderer med større nytte enn risiko, må slik dokumentasjon fremskaffes før en utvidelse av mammografiscreeningprogrammet kan gjennomføres.

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_048
Metodens tittel:	Utvidelse av aldersgruppene i Mammografiprogrammet

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Mette Kalager
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Professor, Universitetet i Oslo og Oslo Universitetssykehus
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	mette.kalager@medisin.uio.no

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja
Hvis metoden er i bruk: Mammografiscreening for kvinner i alderen 50-69 år Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: I Norge siden 1996 Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk: I hele landet	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Alternativet et å ikke utvide mammografiscreeningen.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Ja, for radiologer som driver med brystdiagnostikk

4. Øvrige kommentarer

Innspill til forslag «Utvidelse av aldersgruppene i Mammografiprogrammet» fra Norsk forening for Radiologisk Brystdiagnostikk ved Hildegunn Aase, leder av foreningen.

Forslaget går ut på å utvide dagens aldersgrupper som inviteres til mammografi screening (fra 50-69 år) til å omfatte kvinner mellom 45-74 år. Dvs. å utvide screeningen til kvinner mellom 45-49 år og mellom 70-74 år.

Argumentene fra foreningen baserer seg på

- 1) at det foregår mye villscreening,
- 2) at villscreening er mer kostbart og mindre effektiv enn organisert screening,
- 3) at det vil finnes nye metoder som fanger opp flere brystkrefttilfeller i tidligere stadium enn i dag,
- 4) at screening reduserer brystkreftdødelighet i aldersgruppen 70-74 år og 5) at WHO og European Comission Initiative on Breast Cancer er positive til screening for kvinner i aldersgruppen 45-49 år (1).

Forslaget baserer seg på «Recommendations fra European Breast Guidelines» (1).

Til tross for at retningslinjen sier at den baserer seg på det anerkjente metodeverktøyet GRADE og har som mål å være transparent ved at det skal komme klart frem hva retningslinjene er grunnlagt på, finnes ikke evidensgrunnlaget for anbefalingene i retningslinjen. Det er videre ukjent hvilke aktører som har utgjort retningslinjepanelet.

Det som er klart er at det ikke ligger nye randomiserte studier til grunn for de nye anbefalinger. Det er ikke gjort nye randomiserte studier siden en Cochrane rapport om mammografiscreening ble oppdatert i 2013 og anbefalte mot slik screening (2).

Det er derimot publisert en rekke retningslinjer. Dette til tross for at evidensgrunnlaget for aldersgruppe 40-49 og 70-74 ikke er endret og dermed ikke er basert på ny høykvalitetsevidens (randomiserte studier). At «European Comission Initiative on Breast Cancer» nylig har publisert sine retningslinjer bør ikke alene avstedkomme endringer av klinisk praksis fordi evidensgrunnlaget ikke er endret.

Mine innspill vil i det følgende dreie seg rundt de argumenter som er anført av Norsk Forening for Radiologisk Brystdiagnostikk.

Reduksjon i brystkreft dødelighet og overdiagnostikk

Helt i motsetning til det foreningen påstår er det for aldersgruppen 45 til 49 år god evidens for att screening *ikke* reduserer brystkreft dødelighet.

Det er gjort flere randomiserte studier som ikke viser effekt av screening i denne aldersgruppen. Ingen nye studier er gjort etter at Cochrane rapporten ble oppdatert i 2013. Noen av studiene som har oppdatert sine tall, viser fortsatt at det *ikke* er effekt på brystkreftdødelighet (3, 4). Derimot viser studiene at det er betydelig grad av overdiagnostikk. Hos kvinner eldre enn 70 år er det noe mer usikker effekt av

screening på brystkreftdødelighet, da det er få randomiserte studier som inkluderer kvinner i denne aldersgruppen. I og med at kvinner som er eldre enn 70 år har kortere forventet levetid enn yngre kvinner, er faren for overdiagnostikk høyere som kan føre til en liten økning i totaldødelighet i denne aldersgruppen (5).

Mange retningslinjer presenterer ikke absolutte tall, men forholder seg relative tall. I det følgende vil jeg presentere norske tall hentet fra NORDCAN databasen (6). Jeg bruker de samme relative effekter og overdiagnostikk som i Cochrane rapporten (2).

Risiko for å dø av brystkreft hos kvinner 40-49 år er 0.12%; og risiko for å få brystkreft er 1.39%.

Basert på tall fra Cochran rapporten er det ingen reduksjon i dødelighet og omlag 30% sjanse for overdiagnostikk forbudent med screening.

Det vil si at risikoen for å få brystkreft øker med 0.4%, fra 1.39% til 1.8%.

I Norge er det i 2019 354.815 kvinner i denne aldersgruppen (7). Det vil si at vi i løpet av ti år vil 1419 flere kvinner i denne aldersgruppen få kreft som en følge av screening, de vil si at de er overdiagnostisert.

De tilsvarende absolutte tall for kvinner i aldersgruppen 70 til 75, er risiko for å dø av brystkreft 0.33% og for å få brystkreft er den 1.25% (dette blir da 5 års risiko).

Om man legger Cochrane tallene til grunn og ikke tar hensyn til kvaliteten på de randomiserte studiene, og forventer samme effekt og overdiagnostikk hos kvinner eldre enn 69 år som man ser hos kvinner mellom 50-69 år, vil vi kunne forvente 20% reduksjon i brystkreftdødelighet og 30% overdiagnostikk.

Det vil si at brystkreftdødeligheten i denne gruppen faller med 0,07% fra 0.33% til 0.26%, og brystkreft risikoen øker med 0.38% fra 1.25% til 1.63%.

I 2019 var det 150.884 kvinner i denne alderen i Norge (6).

I løpet av en 10-års periode vil vi derved kun forhindre 106 brystkreftdødsfall men 4919 flere kvinner vil få en brystkreft diagnose.

Ved å innføre screening i alderen 40-49 og 70-74, vil vi i løpet av en ti-års periode forhindre at 106 dør som en følge av brystkreft, 6338 flere kvinner vil få en brystkreftdiagnose som følge av overdiagnostikk ved screening.

Mammografiscreening reduserer ikke total-dødeligheten.

Behandling

Selv om man finner flere mindre kreftsvulster, reduseres ikke forekomsten av sen-stadium kreft (8-12). Det er derfor ikke mulig at screening, kan være kostnadseffektivt. Når flere får diagnostisert kreft og det ikke er reduksjon av senere stadier kreft, betyr dette at flere kvinner gjennomgår behandling samtidig med at det ikke er færre som får mer avansert behandling.

Nye metoder

Det er ingen nye metoder som er testet ut i randomiserte studier med død som endepunkt. Flere nye teknikker slik som digital bryst tomosyntese, har vist seg øke forekomsten det vil si øke risikoen for overdiagnostikk, uten at det er en reduksjon av sen-stadier kreft (13).

Når vi skal vurdere nye folkehelseiltak på friske mennesker, mener jeg at det bør utarbeides en oppdatering av evidensgrunnlaget og ikke bare stole på andres retningslinjer. I og med at det ikke er produsert ny høykvalitetsevidens etter at Cochrane publiserte sin rapport, ser jeg ingen grunn til å gå videre med forslaget til Norsk Forening for Radiologisk Brystdiagnostikk. Det er dermed heller ikke behov for en ny kunnskapsoppdatering.

Referanser:

1. European Commission Initiative On Breast Cancer. European Breast Guideline: European Commission 2017. <https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>
2. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD001877
3. Miller AB et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ 2014;348:g366
4. Moss S et al Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK age trial at 17 years follow up: a randomized controlled trial. Lancet Oncology 2015; 16: 1123-32
5. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. J Natl Cancer Inst 2002;94:167-173
6. NORDCAN- kreftstatistikk for de nordiske landene <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/frame.asp>
7. Statistisk sentralbyrå. <https://www.ssb.no/statbank/table/07459/>
8. Bleyer A et al. Effect of three decades of screening mammography on breast cancer incidence. N Engl J Med 2012; 367:1998-2005
9. Jørgensen KJ et al. Breast cancer screening in Denmark: A cohort study of tumor size and overdiagnosis. Ann Intern Med 2017; 166:313-323
10. Kalager M et al. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: result from the Norwegian screening program. Ann Intern Med 2012; 156:491-9
11. Lousdal ML et al. Effect of organized mammography screening on stage-specific incidence incidence in Norway: population study. Br J Cancer 2016; 114: 590-6
12. Lousdal ML et al. trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. Eur J Public Health 2014; 6:1017-22.
13. Funaro K, et al. Screening mammography and digital breast tomosynthesis: Controversies. South Med J 2017

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres 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: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet: Undertegnede har tidligere vært leder for mammografiprogrammet, har forsket på screening inkludert brystkreftscreening og leder forskergruppen Klinisk effektforskning. Forskergruppen forsker blant annet på kreftscreening, og har publisert mange vitenskapelige artikler om kreftscreening i verdensledende medisinske tidsskrift (NEJM, JAMA, Annals of Internal Medicine, BMJ). Se mer om forskergruppen her <https://www.med.uio.no/helsam/forskning/grupper/klinisk-effektforskning/index.html>

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_048

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.).

Mammografiscreening er omtalt i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for brystkreft

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Trude Andreassen
E-post: trude.andreassen@helsedir.n, Tlf.:99265740

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

Mammografiscreening er omtalt i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for brystkreft. Endring av målgruppen for mammografiprogrammet innebærer ikke innføring av en ny metode, men kan ses på som en indikasjonsendring. Det er viktig å vite om en slik utvidelse er nyttig. I tillegg vil en slik endring få betydelige ressursmessige og administrative konsekvenser i helsetjenesten og i Mammografiprogrammet. Helsedirektoratet har sendt forslag til prosess og rollebeskrivelse når det gjelder større endringer av eksisterende screeningprogrammer til Helse- og omsorgsdepartementet og avventer svar fra dem. Vi har foreslått at når saker bør besluttet politisk, som i dette tilfellet, bør Helsedirektoratet være innstillende myndighet. Likevel er det viktig at vi bruker Nye metoder og Bestillerforum i prosessen. I disse sakene har vi foreslått at Beslutningsforum ikke er beslutningstaker, men de bør gi en uttalelse til videre behandling i Hdir som legger saken frem for HOD. Helsedirektoratet ser dermed behov for en nasjonal metodevurdering.

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 79-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_049_Venetoklaks (Veclyxto) som bro til allogen stamcelletransplantasjon for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Forslagsstiller fra spesialisthelsetjenesten ved Helse Bergen
- Gjelder en indikasjonsutvidelse
- Pasienter med KLL som enten har sviktet på tyrosin-kinase hemmere eller som har intoleranse for tyrosin-kinase hemmere har svært dårlig prognose. For pasienter under 70 år er det aktuelt med allogen stamcelletransplantasjon. Behandlingen har da kurativ intensjon. For å kunne gjennomføre transplantasjon er det påkrevd med sykdomskontroll og betydelig reduksjon av tumorvolumet. Tumorvolum ved transplantasjonstidspunktet er den viktigste prediktoren for behandlingsresultatet etter allogen stamcelletransplantasjon. God sykdomskontroll med beskjedne resttumor kan man oppnå med venetoklaks. Venetoklaks brukes således tidsbegrenset som bro til allogen stamcelletransplantasjon.
- Forslagsstiller angir at metoden er tatt i bruk i klinisk praksis, og at 2-4 pasienter i Norge vil være aktuelle for metoden (som bro til allogen stamcelletransplantasjon)

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

- Forslaget som er sendt inn omhandler en indikasjon Legemiddelverket ikke kan se at det er sendt inn søknad om MT til.
- Forslagsstiller angir en kostnad på ca. 1 million per pasient. Det er da antatt at behandlingstiden for de aktuelle pasientene vil være under 1 år. En måneds behandling (28 dager) med en post-titreringsdose á 400 mg daglig koster i underkant av 80.000 kr (maks AUP inkl. mva).
- Legemiddelverkets vurdering av forslagens relevans/egnethet: Forslaget gjelder metodevurdering av en indikasjon uten MT (heller ikke pågående prosess for denne indikasjonen)

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill. I følge SLV en indikasjon uten MT, og heller ingen pågående MT-prosess.

Samlet vurdering / prioritering: Prioriteres ikke for nasjonal metodevurdering

Helse Nord RHF:

Ingen innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dette må selvsagt metodevurderes. Det er et revolusjonerende behandlingsprinsipp. Man bør metodevurdere bredere, bl. A. på relapsed refractory CLL etter ref Seymour et al NEJM 2018.

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer, sist oppdatert i januar 2019. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHFene siden 15.07.2017. Ingen endring av finansieringsansvar, off-label.

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):

Tor Henrik Anderson Tvedt

Navn på kontaktperson:

Tor Henrik Anderson Tvedt

Telefonnummer:

05300

E-postadresse:

thetve@helse-bergen.no

Dato og sted:

27.02.19, Bergen

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Venetoclax (Venclyxto) som bro til allogene stamcelletransplantasjon for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Det søkes metodevurdering for Venetoclax (Venclyxto) som bro til allogen stamcelletransplantasjon for pasienter med KLL som enten har sviktet på tyrosin-kinase hemmere eller som har intoleranse for tyrosin-kinase hemmere

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?)

Pasienter med KLL som enten har sviktet på tyrosin-kinase hemmere eller som har intoleranse for tyrosin-kinase hemmere har svært dårlig prognose. For pasienter under 70 år er det aktuelt med allogen stamcelletransplantasjon. Behandlingen har da kurativ intensjon. For å kunne gjennomføre transplantasjon er det påkrevd med sykdomskontroll og betydelig reduksjon av tumorvolumet. Tumorvolum ved transplantasjonstidspunktet er den viktigste prediktoren for behandlingsresultatet etter allogen stamcelletransplantasjon. God sykdomskontroll med beskjeden resttumor kan man oppnå med venetoklax. Venetoclax brukes således tidsbegrenset som bro til allogen stamcelletransplantasjon.

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? | ☒ | ☐ |

Skal kun brukes etter søknad til fagdirektør i hvert enkelt tilfelle

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

Ja Nei
☒ ☐

Vil bli omtalt i nasjonalt handlingsprogram maligne blodsykdommer

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?))

Blodsykdommer, onkologi

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.

"Klikk her og skriv"

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

"Klikk her og skriv"

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Den aktuelle pasientkategorien har en svært alvorlig prognose uten allogen stamcelletransplantasjon.

Forventet effekt

Hos pasienter som gjennomgår allogen stamcelletransplantasjon for kronisk lymfatisk leukemi og som på transplantasjonstidspunktet har god sykdomskontroll og liten resttumor vil langtidsoverlevelse være ca 50%.

Sikkerhet

Ikke noe ut over SPC

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

2-4 pasienter per år i Norge

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Kostnad per år for behandling med Venetoclax er ca 1million. For pasienter der behandlingen er aktuelle vil varighet være kortere enn 1 år.

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

Nei

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.)

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-1120

+

Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2016;374(4):311-322.

+

Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(1):65-75.

+

Jones J, Choi M, Mato AR, Furman R, Davids MS, Heffner L, et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Ibrutinib or Idelalisib. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2016:Abstract 637.

+

Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis

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

[AbbVie](#)

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

Godkjent og markedsføres, men ikke akkurat med denne spesifikke indikasjonen

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.)

Ansvarlig for nasjonalt handlingsprogram maligne blodsykdommer
--



Bestilling nr ID2019_049

Tittel på bestillingen:

Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon III

Bro til allogen stamcelletransplantasjon for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som enten har sviktet på tyrosin-kinase hemmere eller som har intoleranse for tyrosin-kinase hemmere

Bakgrunn:

I norsk klinisk praksis er tyrosin-kinase hemmeren ibrutinib den meste brukte B-cellereseptor-signalveishemmeren ved behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Venetoklaks har en annen virkningsmekanisme, og hemmer det antiapoptotiske proteinet BCL-2 (B-cellelymfom-2).

Venetoklaks har følgende godkjente indikasjoner:

Venclyxto i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere terapi. (for denne indikasjonen pågår det en hurtig metodevurdering ved SLV, ID2018_017)

Venclyxto som monoterapi er indisert til behandling av KLL:

- *med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med en hemmer av B-cellereseptor-signalveien er ansett som uegnet eller har sviktet, eller*
- *i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne pasienter der behandling med både kjemoimmunterapi og en hemmer av B-cellereseptor-signalveien har sviktet.*

Forslaget som er sendt inn (venetoklaks som bro til stamcelletransplantasjon), omhandler en indikasjon Legemiddelverket ikke kan se at det er sendt inn søknad om MT for.

Venetoklaks i monoterapi har følgende tidligere beslutning i Bestillerforum:
ID2016_073: Venetoklaks (Venclyxto) – behandling av kronisk lymfatisk leukemi:

Beslutning en ble: Avvente med hurtig metodevurdering ved Statens legemiddelverk for Venclyxto (venetoklaks) til kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Det vil være aktuelt å gi oppdrag om, og gjennomføre, en hurtig metodevurdering av venetoklaks når det søkes indikasjonsutvidelse for legemidlet.

Legemiddelverket kan ikke se at det er søkt om indikasjonsutvidelse i denne saken.

Forslagsstiller angir at metoden er tatt i bruk i klinisk praksis, og at 2-4 pasienter i Norge vil være aktuelle for metoden (som bro til allogen stamcelletransplantasjon)

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Forslagsstiller angir en kostnad på ca 1 million per pasient.

Det er da antatt at behandlingstiden for de aktuelle pasientene vil være under 1 år. En måneds behandling (28 dager) med en post-titreringsdose á 400 mg daglig koster i underkant av 80.000 kr (maks AUP inkl. mva).



Finansieringsordning: Sykehus
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Ikke søkt
Leveringstid: Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Forslaget gjelder metodevurdering av en indikasjon uten MT (heller ikke pågående MT prosess for denne indikasjonen).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_049

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 maligne blodsykdommer, sist oppdatert januar 2019

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.7.17 NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar, off-label

Saksnummer 80-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_050 Langtidsvirkende Buprenorfin til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller: Indivior Europe LTD
- Depotformulering i ferdigfylt sprøyte til injeksjon
- Skal administrere subkutant av helsepersonell
- Et alternativ som substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet
- Den mest relevante komparatoren er sublingvalt buprenorfin/nalokson
- Fordelene sammenlignet med sublingvaltabletter er at det blir mindre stigmatiserende for pasientene, mindre risk for at legemidlet komme på avveier, mindre risk for misbruk og så er det heller ikke behov for daglig overvåking av et tablettinntak.
- Kostandene for sykehusene ventes bli lavere da det ikke er behov for å legge til rette for (daglig) overvåking tablettinntaket
- Forslag til PICO er inkludert, og firma foreslår forenklet metodevurdering

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Nytt behandlingsprinsipp
- Ingen andre lignende legemidler i bruk i Norge i dag
- Har søkt om norsk MT. MT-prosessen er forventet ferdigstilt mars 2020.
- Legemiddeltilbudet i LAR består i dag primært av daglig inntak av enten metadon (mikstur), buprenorfin (sublingvaltablett) eller kombinasjonspreparatet buprenorfin/nalokson (sublingvaltablett). Disse legemidlene må hentes ut og inntas under overvåking én eller flere ganger hver uke i apotek eller andre behandlingssteder.
- RHF finansier LAR inkludert kostnader knyttet til utlevering og overvåket inntak
- Et annet buprenorfinpreparat som administreres som enten ukentlige eller månedlige depotinjeksjoner er Buvidal. Buvidal er til metodevurdering-ventes ferdigstilt innen juni 2019.
- Har ikke tilgjengelig pris. Estimert årlig legemiddelkostnad per pasient som behandles med Buvidal er om lag 73 000 NOK (ved månedlige injeksjoner) eller 76 000 NOK (ved ukentlige injeksjoner).
- Aktuelt antall pasienter er svært usikkert, men klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med estimerer opp mot totalt 1500 pasienter på sikt.
- Innspill fra LIS: Legemidler som benyttes i LAR er med i et pågående anbud. LIS-LAR spesialistgruppe vil ta stilling til hvilken plass den aktuelle buprenorfin depotinjeksjonen får i LAR og om legemidlet er egnet for rangering med eksempelvis Buvidal depotinjeksjon som for tiden metodevurderes og skal til Beslutningsforum for en eventuell innføring.
- Legemiddelverket vurderer at bestillingen er egnet for en forenklet metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- LAR-behandling er for mange en livslang behandling. Observasjoner kan oppleves belastende uansett pasienttype. Kan være et aktuelt medikament om pasienten ønsker dette, i både skadereduksjonsgruppen og i rehabiliteringsgruppen.

Samlet vurdering / prioritering: Prioriteres for nasjonal vurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det foreligger en omfattende vitenskapelig litteratur på buprenofin brukt som LAR medisin og legemiddelet anses som adekvat dokumentert med henblikk på virkemekanismer, effekt av klinisk bruk, tolerabilitet og sikkerhet. Det foreligger imidlertid noe begrenset med publikasjoner på klinisk bruk av buprenorfin depot injeksjon (4 ukes varighet), men den høye kvaliteten på de relevante publikasjonene anses å representere et tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å kunne gjøre en metodevurdering. Metoden vurderes å ville kunne bli et egnet tilbud for en del av målgruppen med opioid avhengighet og med det forventes å bidra til at flere i målgruppen kommer inn i en trygg behandlingsform.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Buprenorfin som depotinjeksjon er interessant og er noe som allerede diskuteres i LAR- nasjonalt og slik jeg har forstått det også noe som vil bli vurdert implementert i de nye nasjonale retningslinjene. Effekten vil være tilsvarende som for subutex med dertil lik bivirkningsprofil. Forskjellen ligger i administrasjonsformen som kan gi opphav til ubehag hos enkelte. Man vil kunne påregne høyere kostnad knyttet til legemiddel, men mindre kostnad knyttet til administrasjonen. Tenker at det vil kunne være en alternativ administrasjonsform av legemiddel i LAR for en selektert pasientgruppe. I dokumentet foreslår man en forenklet metodevurdering. Om man skal velge kun en komparator må det bli subutex.

Samlet vurdering / prioritering: Er ikke dette allerede gjort i hurtig metodevurdering fra Statens legemiddelverk for ID-nr. «ID2018_108 Buprenorfin depotinjeksjon (Buvidal) til behandling av opioidavhengighet» , som nå er ferdigstilt?

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for LAR ligger hos RHFene.

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet.
- Kan ID2019_050 og ID2018_108 (oppdrag gitt) samkjøres på et eller annet vis?

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

Contact information:

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

Indivior Europe LTD

Name of proposal contact:

Agneta Linne

Telephone number:

+46706008922

E-mail address:

Agneta.linne@indivior.com

Date and locality:

2019-03-22 Landskrona

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Buprenorphine depot for the treatment of opioid dependence

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

Buprenorphine in ATRIGEL® delivery system

Biodegradable polymer and solvent create a solid depot of buprenorphine

Prefilled syringe administered subcutaneously

Each 0,5 ml solution for injection in pre-filled syringe contains 100 mg buprenorphine (as buprenorphine base). Each 1,5 ml solution for injection in pre-filled syringe contains 300 mg buprenorphine (as buprenorphine base).

Depot formulation is a common way to administer drugs for several indications and conditions (e.g. schizophrenia, pain, vaccines). Buprenorphine/buprenorphine+naloxone has been on the Norwegian market since many years.

The depot formulation is not a new technology but rather a new administrative form of an established treatment

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

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

The standard of care (SOC) for treatment of opioid dependence in Norway varies considerably depending on patients' needs and goals, although all treatment has a common objective of reducing the risk of death and ill health due to the opioid dependence. As part of treatment, which typically also involves a framework of medical, social and psychological care, the following opioid substitution medicines may be administrated:

- Sublingual buprenorphine (various products, generic and branded)
- Sublingual buprenorphine (generic and branded)
- Oral methadone (various products, generic and branded)

The proposed technology will represent an alternative to three medicines above. The most relevant comparator is sublingual buprenorphine/naloxone, as this formulation of buprenorphine is recommended by Statens Legemiddelverk for first-line use, to reduce risk of diversion and misuse.

The patient profile for this formulation will be same as for tablets. There will be benefits vs tablets for patients (less stigma, reduce risk of diversion and misuse and no daily supervision of the drug intake). The cost for specialist health services/HF will be reduce due to no daily supervision.

4. This proposal concerns:

	Yes	No
A brand new and innovative health technology	☐	☐
A new application, or a new indication for an established method	☒	☐
A comparison between several methods	☐	☐
A technology that is already in use	☒	☐

- | | | |
|---|-------------------------------------|--------------------------|
| If yes – technology used in clinical practice | ☒ | ☐ |
| If yes – technology used in research/clinical trials | ☐ | ☐ |
| A re-evaluation of technology used in clinical practice | ☐ | ☐ |
| The technology is relevant for disinvestment | ☐ | ☐ |

The depot formulation is not a new technology but rather a new administrative form of an established treatment

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

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

“*If the technology is CE-marked: What is it CE- marked as and for which indication? Please describe”

- | | |
|---|--------------------------|
| Medical device/IVD medical device that is not CE-marked | ☐ |
| Procedure | ☐ |
| Screening | ☐ |
| Highly specialized services / national offers | ☐ |
| Organization of the health services | ☐ |
| Other (describe) | ☐ |

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

6. Application of the technology:

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

The product will be administered by a health care professional

7. Responsibility for funding

	Yes	No
Is the specialized health service responsible for financing the technology today?	☒	☐
May the specialized health service become responsible for funding the health technology?	☒	☐

Treatment of opioid dependence is funded through regional hospital healthcare budgets, HF.

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health?

Yes No
☒ ☐

National guidelines on the treatment of opioid dependence are currently under review. Depot formulation is expected to be part of the new guidelines

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)?

Yes No
☐ ☒

"Give a short description of type of radiation source, device and degree of radiation exposure"

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

The health technology is used in addiction medicine, a multidisciplinary field involving psychiatry, social work and pharmacology. The technology has implications for delivery of therapy as, unlike oral and sublingual products, there is no requirement for daily dosing (which in some cases is supervised)

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

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

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

Patient: Patients requiring treatment for opioid drug dependence

Intervention: RBP- 6000 depot buprenorphine

Comparator: Sublingual buprenorphine/naloxone (Suboxone) suggested due to its relevance to the prevention of diversion and misuse

Outcome: Urine samples negative for illicit opioids (i.e. illicit opioids used “on top” of prescribed opioid dependence therapy), overall median cumulative percent negative urine samples, retention in treatment, resource use associated with administration and supervision of consumption of the intervention and comparator.

The depot formulation is not a new technology but rather a new administrative form of an established treatment. The patient profile for this formulation will be the same as for tablets. There will be benefits vs tablets for patients (less stigma, reduce risk of diversion and misuse and no daily supervision of the drug intake). The cost for HF will be reduced due to no daily supervision.

A Cost minimization model and a “forenklet metodevurdering” would be relevant for this depot formulation.

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

RBP- 6000 represents a major innovation in opioid dependence treatment. It has a unique potential to eliminate the potential for buprenorphine diversion and misuse, a major concern for health authorities in Norway.

The Suboxone formulation has potential to deter misuse and thereby reduce its value on the illegal market. However, preventing the misuse and trade of buprenorphine products on the illegal market remain a high priority. Consequently, the administration of sublingual buprenorphine products continues to be frequently supervised.

RBP-6000 is administered monthly by a healthcare professional and cannot be diverted or misused at the point of administration. It also affords potential savings to the healthcare service because unlike sublingual formulations, RBP-6000 does not require daily supervision.

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

Opioid dependence is a potentially fatal condition which has profound impacts for the patient and the society in which they live. Aside from the risk of fatal overdose, long-term addiction to opioids can increase an individual's risk of comorbidities, greatly increasing their likelihood of premature death (e.g. due to respiratory or liver diseases) as well as their burden to the health care sector, families and the community. The impact on wider society is also severe, due to drug-related crime, acquisitive crimes committed to fund the drug use.

Expected effect

RBP-6000 has a potential to generate resource savings and free up health services capacity and therefore will have benefits for the LAR clinic sector.

For patients, RBP-6000 represents an opportunity to stop having daily (usually supervised) opioid maintenance treatment. This has potential to remove the psychological impact, stigma and disruption of visiting addiction clinics on a regular basis and would remove the daily reminder to patients of their condition and risk of returning to use illicit opioids.

For wider society, sustained treatment retention and reduced levels of "on-top" illicit opioid use have a proven impact on the level of crime committed. Further, successful management of opioid dependence will reduce patients' future morbidity and their burden on the public sector including healthcare.

Safety

Summary of the safety profile

The most common side effects reported during the pivotal clinical studies with RBP-6000 were those related to withdrawal symptoms (eg insomnia, headache, nausea and hyperhidrosis) and injection site pain. The frequency of adverse reactions observed during the pivotal clinical studies with RBP-6000 was consistent with those reported with SUBUTEX, except for injection site reactions (eg erythema, induration, pain and pruritus) .

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

Relevant for the existing patients in “LAR” treatment. The licensed indication for RBP-6000 does not limit usage to any one subpopulation of patients with opioid dependence.

Consequences for resource use in the public health service

The RBP-6000 product is expected to result in savings in supervision costs.

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

National guidelines for opioid dependence treatment are currently under revision. A new guideline is expected to include depot formulation as this is requested by the LAR services to reduce administration costs and improve patient satisfaction.

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

Height B, Learned S, Laffont C, Fudala P, Zhao Y, Garofalo A. Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2019 Feb;778-90.

Nasser AF, Greenwald MK, Vince B, Fudala PJ, Twumasi-Ankrah P, Liu Y, Jones JP 3rd, Heidbreder C. Sustained-Release Buprenorphine (RBP-6000) Blocks the Effects of Opioid Challenge With Hydromorphone in Subjects With Opioid Use Disorder. J Clin Psychopharmacol. 2016 Feb;36(1):18-26.

Laffont CM¹, Gomeni R², Heidbreder C¹, Jones JP 3rd¹, Nasser AF. Population Pharmacokinetic Modeling After Repeated Administrations of RBP-6000, a New, Subcutaneously Injectable, Long-Acting, Sustained-Release Formulation of Buprenorphine, for the Treatment of Opioid Use Disorder. J Clin Pharmacol. 2016 Jul;56(7):806-15

Ling W1, Nadipelli VR, Solem CT, Ronquest NA, Yeh YC, Learned SM, Mehra V, Heidbreder C. Patient-centered Outcomes in Participants of a Buprenorphine Monthly Depot (BUP-XR) Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Phase 3 Study. J Addict Med. 2019 Mar 4. doi: 10.1097/ADM.0000000000000517. [Epub ahead of print]

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

Indivior Europe LTD

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

If the application for MA is approved and a license issued, the MA numbers will be as follows:

18 -12593 (100mg) – approx. (25/03/2020)

19-12682 (300mg) - approx. (25/03/2020)

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

The depot formulation is not a new technology but rather a new administrative form of an established treatment. The patient profile for this formulation will be the same as for tablets. There will be benefits vs tablets for patients (less stigma, reduce risk of diversion and misuse and no daily supervision of the drug intake). The cost for HF will be reduced due to no daily supervision.

A Cost minimization model and a “forenklet metodevurdering” would be relevant for this depot formulation.

We have established a dialog with Sykehusinnkjop and it is our understanding that they are both positive to the introduction of depot formulation in Norway and that a Cost minimization model/BIM and a “forenklet metodevurdering is sufficient.

19. Interests and potential conflicts of interests

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

Indivior Europe LTD will be the marketing authorization holder of the RBP-6000 depot buprenorphine product.



Bestilling nr ID2019_050

Tittel på bestillingen:

Buprenorfin depotinjeksjon til behandling av opioidavhengighet

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Buprenorfin depotinjeksjon er et nytt legemiddel til behandling av opioidavhengighet.

Dagens behandling av pasienter med opioidavhengighet administreres via ordningen for legemiddellassisteret rehabilitering (LAR). Legemiddeltilbudet i LAR består i dag primært av daglig inntak av enten metadon (mikstur), buprenorfin (sublingvaltablett) eller kombinasjonspreparatet buprenorfin/nalokson (sublingvaltablett). Disse legemidlene må hentes ut og inntas under overvåking én eller flere ganger hver uke i apotek eller andre behandlingssteder.

Det aktuelle legemidlet administreres som depotinjeksjoner som administreres subkutant én gang per måned, og representerer således et nytt behandlingsprinsipp for den aktuelle pasientpopulasjonen. Ingen andre lignende legemidler i bruk i Norge i dag, men et annet buprenorfin-preparat som administreres som enten ukentlige eller månedlige depotinjeksjoner (Buvidal) er for øyeblikket til metodevurdering hos Legemiddelverket. Denne metodevurderingen forventes ferdigstilt innen juni 2019.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Det aktuelle legemidlet har ikke tilgjengelig pris, ettersom det p.t. ikke har fått innvilget markedsføringstillatelse. Godkjent maksimal utsalgspris (inkl. mva.) for Buvidal er 6064,3 NOK og 1457,2 NOK per pakning for henholdsvis månedlige og ukentlige injeksjoner. Estimert årlig legemiddelkostnad per pasient som behandles med Buvidal er om lag 73 000 NOK (ved månedlige injeksjoner) eller 76 000 NOK (ved ukentlige injeksjoner).

Ved utgangen av 2017 var i alt 7622 pasienter under behandling for opioidavhengighet i LAR¹. Det estimerte antallet pasienter av disse som kan være aktuelle for behandling med depotinjeksjoner med buprenorfin er svært usikkert, men klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med metodevurderingen av Buvidal estimerer at det på sikt kan være snakk om opp mot totalt 1500 pasienter i Norge.

Finansieringsordning:

RHF (inkludert kostnader knyttet til utlevering og overvåket inntak).

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har søkt om norsk MT. MT-prosessen er forventet ferdigstilt mars 2020.

Leveringstid:

Ikke undersøkt.

¹ Seraf - Senter for rus- og avhengighetsforskning. SERAF RAPPORT 3/2018 - Statusrapport 2017. 2018.



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Innspill fra LIS:

Legemidler som benyttes i LAR er med i et pågående anbud. LIS-LAR spesialistgruppe vil ta stilling til hvilken plass den aktuelle buprenorfin depotinjeksjonen får i LAR og om legemidlet er egnet for rangering med eksempelvis Buvidal depotinjeksjon som for tiden metodevurderes og skal til Beslutningsforum for en eventuell innføring.

Legemiddelverket vurderer at bestillingen er egnet for en forenklet metodevurdering.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_050

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.).

Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Christian Ohldieck
E-post: Christian.Ohldieck@helsedir.no
Tlf.:

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

Denne saken (ID2019_050) kommer fra Indivior Europe.
Saksnummer ID2018_108 er et legemiddel fra Camurus AB. Her er det bestilt metodevurdering.
Samkjøre på et eller annet vis?

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Finansieringsansvaret for LAR ligger hos RHF-ene

Saksnummer 81-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_051_Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft (forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Forslagsskjema sendt inn av firma – Roche Norge AS
- Legemiddelverket har tidligere vurdert kostnadseffektiviteten for PD-L1-negative pasienter ved behandling med atezolizumab for den aktuelle indikasjonen (ID2016_045B). Ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum 14.05.2018
- Det bør gjøres en forenklet effektvurdering av atezolizumab (Tecentriq) sammenliknet med nivolumab for det gjeldende bruksområdet (PD-L1 negativ (PD-L1<1%)) ikke-småcellet lungekreft for pasienter som tidligere har mottatt kjemoterapi.
- Nivolumab er under revurdering for det aktuelle bruksområdet (ID2019_022). Atezolizumab har i likhet med nivolumab indikasjon for, og vist effekt i, tidligere behandlet ikke-småcellet lungekreft uavhengig av PD-L1-uttrykk.
- Nivolumab vil muligens innføres av Beslutningsforum dersom det nå blir funnet å være kostnadseffektivt for dette bruksområdet. For disse pasientene vil atezolizumab kunne utvide legens verktøykasse.
- Legemiddelverket har allerede konkludert med at Tecentriq har effekt på lik linje med nivolumab i PD-L1 positive. Tecentriq er anbudsvinner i 2019.

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

- Atezolizumab er metodevurdert og innført for pasienter som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi med PD-L1-uttrykk over 1%.
- Legemiddelverket har tidligere vurdert kostnadseffektiviteten for PD-L1-negative pasienter ved behandling med atezolizumab for den aktuelle indikasjonen (ID2016_045B)
- Det foreslås nå fra produsenten en forenklet analyse dersom resultatet av en revurdering av nivolumab til den samme pasientgruppen, fører til en beslutning om at nivolumab innføres til den aktuelle pasientgruppen (ID2019_022). For pasienter med PD-L1 uttrykk over 1 % ble det i en tidligere metodevurdering vist effektivitet mellom atezolizumab og nivolumab/pembrolizumab (ID 2016_045A).
- Atezolizumab er billigst av disse legemidlene i LIS-anbudet
- Legemiddelverkets vurdering av forslagets relevans/egnethet:
Dersom nivolumab innføres til pasienter med PD-L1-uttrykk under 1 % (enten alle, eller kun de med plateepitelkarsinom), bør også atezolizumab vurderes til den samme pasientgruppen. Som foreslått av produsenten virker det rimelig å sammenligne effekt og sikkerhet for disse legemidlene.
Den skisserte forenklete vurderingen forutsetter imidlertid at nivolumab får en positiv beslutning for den aktuelle pasientgruppen. Uten en slik beslutning, vil relevant analyse for atezolizumab for den aktuelle pasientgruppen være en kostnad-nytte analyse.

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglig innspill om at det er relevant med metodevurdering her. Metoden ikke tatt i bruk, men fyller viktig hull i behandlingstilbudet.

Samlet vurdering / prioritering: Prioriteres for nasjonal vurdering

Helse Nord RHF:

Ingen innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Aktuell for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHFene siden 15.07.2017. Ny bruk endrer ikke finansieringsansvar.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Roche Norge AS

Navn på kontaktperson:

Fredrik Haukaas

Telefonnummer:

+47 22 78 90 00

E-postadresse:

Fredrik.haukaas@roche.com

Dato og sted:

Oslo 21.03.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Effektvurdering av atezolizumab (Tecentriq) i PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Tecentriq er et monoklonalt antistoff som binder seg til proteinet PD-L1. Tecentriq er utviklet til å binde til PD-L1 på både tumorceller og tumor-infiltrerende immunceller, og blokker interaksjonen med PD-1 og B7.1 reseptorer. Ved å blokkere PD-L1 kan Tecentriq aktivere T-celler som kan føre til en antitumor immunrespons.

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?)

Immunterapi tilbys i dag ikke til pasienter med tidligere behandlet PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft. Dagens praksis er behandling med docetaxel eller pemetreksed.

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 <u>ikke</u> er CE-merket	☐
Prosedyre	☐
Screening	☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	☐
Organisatorisk oppsett av helsetjenesten	☐

Annet (beskriv)



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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

"Klikk her og beskriv nærmere om finansieringsansvar"

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

Ja Nei
☒ ☐

Ja, Tecentriq er inkludert i handlingsprogrammet, men ikke for det foreslåtte bruksområdet

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?))

"Klikk her og skriv"

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.

Det bør gjøres en forenklet effektvurdering av Tecentriq sammenlignet med nivolumab for det gjeldende bruksområdet (PD-L1 negativ (PD-L1 <1%) ikke-småcellet lungekreft for pasienter som tidligere har mottatt kjemoterapi).

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

Nivolumab er under revurdering for det aktuelle bruksområdet (ID2019_022). Tecentriq har i likhet med nivolumab indikasjon for, og vist effekt i, tidligere behandlet ikke-småcellet lungekreft uavhengig av PD-L1-uttrykk. Nivolumab vil muligens innføres av Beslutningsforum dersom det nå blir funnet å være kostnadseffektivt for dette bruksområdet. For disse pasientene vil Tecentriq kunne utvide legens verktøykasse. Legemiddelverket har allerede konkludert med at Tecentriq har effekt på lik linje med nivolumab i PD-L1 positive. Tecentriq er anbudsvinner i 2019.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

For tidligere behandlet PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft beregnet Legemiddelverket et prognosetap på 14,4 QALYs, og sykdommen regnes som alvorlig.

Forventet effekt

Tecentriq har demonstrert effekt på overlevelse uavhengig av PD-L1-uttrykk. Vi refererer til publikasjon: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)30611-7/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)30611-7/pdf)

Sikkerhet

Vi refererer til SPC for Tecentriq: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Totalt regnet Legemiddelverket med at det var opp til 370 pasienter i året i forrige vurdering (ID2016_045B). Ifølge Legemiddelverket er 80 pasienter aktuelle for behandling innenfor plateepitel, mens BMS har beregnet 30.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Kostnadsbesparende.

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

Retningslinjene må oppdateres med det gjeldende bruksområdet for Tecentriq.

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.)

A. Rittmeyer, F. Barlesi, D. Waterkamp, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial Lancet, 389 (2017), pp. 255-265

L. Fehrenbacher, A. Spira, M. Ballinger, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial Lancet, 387 (2016), pp. 1837-1846

L. Fehrenbacher, J. von Pawel, K. Park, et al. Updated efficacy analysis including secondary population results for OAK: a randomized phase III study of atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. J. Thorac. Oncol., 13 (2018), pp. 1156-1170

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

Roche Norge AS

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

Tecentriq har markedsføringstillatelse

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.)

Roche Norge AS markedsfører Tecentriq i Norge.



Bestilling nr ID2019_051

Tittel på bestillingen:

Effektvurdering av atezolizumab (Tecentriq) i PD-L1 negativ ikke-småcellet lungkreft

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Atezolizumab er metodevurdert og innført for pasienter som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi med PD-L1-uttrykk over 1 %. Legemiddelverket har tidligere vurdert kostnadseffektiviteten for PD-L1-negative pasienter ved behandling med atezolizumab for den aktuelle indikasjonen (ID 2016_045B). Effekten ble der anslått til 0,30 QALYs og ICER til [REDACTED] (LIS AUP, 1,2 millioner til maksimal AUP).

Det foreslås nå fra produsenten en forenklet analyse dersom resultatet av en revurdering av nivolumab til den samme pasientgruppen, fører til en beslutning om at nivolumab innføres til den aktuelle pasientgruppen (ID2019_022). For pasienter med PD-L1 uttrykk over 1 % ble det i en tidligere metodevurdering vist effektivitet mellom atezolizumab og nivolumab/pembrolizumab (ID 2016_045A).

Atezolizumab er billigst av disse legemidlene i LIS-anbudet.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

30-60 dager etter vurdering av nivolumab, også mulig med samtidig levering

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Dersom nivolumab innføres til pasienter med PD-L1-uttrykk under 1 % (enten alle, eller kun de med plateepitelkarsinom), bør også atezolizumab vurderes til den samme pasientgruppen. Som foreslått av produsenten virker det rimelig å sammenligne effekt og sikkerhet for disse legemidlene.

Den skisserte forenklete vurderingen forutsetter imidlertid at nivolumab får en positiv beslutning for den aktuelle pasientgruppen. Uten en slik beslutning, vil relevant analyse for atezolizumab for den aktuelle pasientgruppen være en kostnad-nytte analyse.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_051

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.07.2017 NEI ☐

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

Ny bruk endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 82-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_052_Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år)(metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Gjelder en indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering i EMA og FDA.
- Det ble i juni 2018 bestilt hurtig metodevurdering på «Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos voksne»
- Administreres som intravenøs infusjon
- Foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt.
- Foreligger en fase II/III studie som ble avsluttet i 2010
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Norsk Revmatologisk Forening / OUS Rikshospitalet (hele innspillet vedlagt):

- Metoden har vært i bruk siden ca. 2010
- Brukt ved Barnerevmatologisk seksjon, Avd. for Revmatologi/Hud/Infeksjon, KIT klinikken, OUS/Rikshospitalet
- Cyclofosfamid er den behandling som tidligere vært mest i bruk som induksjonsbehandling hos barn med GPA/MPA. Grunnet bivirkningsprofil, spesielt infertilitet, er Rituximab et likeverdig og godt alternativ til Cyclofosfamid
- Aktuell som induksjons og eventuelt vedlikeholdsbehandling i de få tilfeller hos barn med GPA/MPA

Innspill fra interessegruppe for barnerevmatologi

- Støtter at Rituximab tas inn som behandlingsalternativ, men det må presiseres at det til nå ikke finnes noen publisert dokumentasjon på behandlingen på denne indikasjonen til vår aldersgruppe.

Vi forventer at slik dokumentasjon bør komme så snart som mulig, siden studier er underveis,

-

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill

Helse Nord RHF:

Ingen innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ser behov for en hurtig metodevurdering

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHFene siden 01.07.2014. Ny indikasjon gir ingen endring i finansieringsansvar

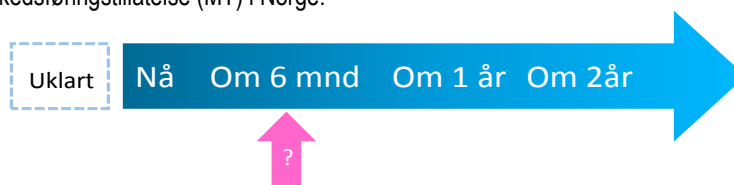


Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år)

Type metode: Legemiddel
Område: Hjerte og kar; Sjeldne sykdommer
Virkestoffnavn: rituksimab, rituximab
Handelsnavn: MabThera
ATC-kode: L01XC02
MT søker/innehaver: Roche Registration GmbH (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Rituksimab er et monoklonalt antistoff mot cellemarkøren CD20, som i hovedsak finnes hos B-lymfocytter, en type hvite blodceller som spiller en avgjørende rolle i immunsystemet. Medikamentet binder seg til B-lymfocytene og fører til celledød. Ved å ødelegge B-lymfocytter reduseres produksjonen av antistoffer som tenkes å ha en viktig rolle i angrep på blodkar og som medfører betennelse (inflammasjon). Fra tidligere er rituksimab i kombinasjon med glukokortikoider godkjent for å fremkalle bedring hos voksne pasienter med alvorlig aktiv GPA og MPA. Denne indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av rituksimab hos barn i alderen 2-18 år med aktiv GPA og MPA. Rituksimab administreres som intravenøs infusjon (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Granulomatøs polyangitt (wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) er to former for betennelse i blodårer som påvirker særlig lunger, nyrer, bihuler, hals og nese. Dette er autoimmune sykdommer, det vil si at immunforsvaret deriblant B-celler ved en feiltakelse angriper kroppens eget vev. Ved GPA er symptomene ofte uklare i begynnelsen slik som langvarige ørebetennelser, plagene fra lungene og nyrene kommer ofte senere. Begge sykdommene er sjeldne, men alvorlige og kan være livstruende hvis de ikke behandles. I Norge er det omtrent 50 nye tilfeller av GPA hvert år; det er imidlertid ikke funnet tall på forekomst hos barn. Vi har ikke funnet tall for forekomst av MPA i Norge (3,4).

Dagens behandling

Behandlingen av GPA og MPA er langvarig, ofte over 2-3 år. De første 3-6 måneder gis behandling for å slå sykdommen tilbake (remisjonsbehandling). I denne fasen brukes ulike immundempende medikamenter eller cellegifter som kortikosteroider, metotreksat, cyklofosfamid eller rituksimab. Medikamentvalget er individuelt, og styres av spesialist innen fagområdet.

Dersom sykdommen blir slått effektivt tilbake, anbefales vedlikeholdsbehandling for å forhindre tilbakefall. Som vedlikeholdsbehandling brukes ulike immundempende medisiner, ofte de samme som i induksjonsfasen. Det gjelder også ved eventuelt tilbakefall av sykdommen (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere pågående norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2018_045](#)/ [ID2018_069](#)/ [ID2018_004](#)/ [ID2019_018](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (5,6).

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
Alder: 15 år og eldre. Vekt på minst 40 kg. Diagnostisert GPA eller MPA. N=197	Placebo per oralt dosert som cyklofosamid + Rituximab infusjon 375 mg/m ² infusjon en gang i uken i 4 uker. Metylprednisolon (eller annen glukokortikoid) 1 g/dag i.v. opptil 3 dager innen 14 dager før bruk av rituximab Prednison; under induksjonsfase med remisjon fikk alle deltakere oral prednison daglig 1 mg/kg/dag (overskrider ikke 80 mg/dag). Blir avsluttet etter 6 måneder.	Placebo infusjon dosert som rituximab + cyklofosamid per oralt 2 mg/kg/dag i månedene 1-3. Azatioprin 2 mg/kg/dag oralt i månedene 4-6. Metylprednisolon (eller annen glukokortikoid) 1 g/dag i.v. opptil 3 dager innen 14 dager før bruk av rituximab Prednison; under induksjonsfase med remisjon får alle deltakere oral prednison daglig 1 mg/kg/dag (overskrider ikke 80 mg/dag). Blir avsluttet etter 6 måneder.	Remisjon av sykdom (6 måneder etter randomisering)	RAVE NCT00104299 Fase 2 og 3, dobbeltblind og randomisert	Avsluttet januar 2010

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Behandling av pediatriske pasienter mellom 2 og 18 år
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, tilgjengelig fra 27.03.2019: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-march-2019_en.pdf
- 2) EMA, tilgjengelig fra 27.03.2019:
 - a. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004725/WC500233386.pdf
- 3) Norsk Helseinformatikk, tilgjengelig fra 27.03.2019: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/blodaresykdom/blodarebetennelser-vaskulitter/?page=all>
- 4) Norsk Helseinformatikk, tilgjengelig fra 27.03.2019: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/blodaresykdom/granulomatos-polyangiitt/>
- 5) De Graeff N, et al. (2018). [European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative](#). Rheumatology (Oxford). doi: 10.1093/rheumatology/key322
- 6) Iudici M, et al. (2016). [Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis](#). Orphanet J Rare Dis. 11(1), 141

Dato for første publisering 25.04.2019
Siste oppdatering 25.04.2019

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_052
Metodens tittel:	Rituximab (MabThera) til beh for GPA og MPA hos barn (2-18år) Metodevarsel

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Helena Andersson
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norsk Revmatologisk Forening/OUSRikshospitalet
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	helean@online.no 99223230

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja	Ja/Nei
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: ca 2010 (ev tidligere) Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk: Barnerevmatologisk seksjon, Avd for Revmatologi/Hud/Infeksjon, KIT klinikken, OUS/Rikshospitalet		

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet; Cyclofosamid er den beh som tidligere vært mest i bruk som induksjonsbehandling hos barn med GPA/MPA. Grunnet bivirkningsprofil, spes infertilitet, er Rituximab et likeverdig og godt alternativ til Cyclofosamid.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Aktuell som induksjons og ev vedlikholdsbehandling i de få tilfeller hos barn med GPA/MPA

4. Øvrige kommentarer

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres 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: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet:

Undertegnede har ikke noen økonomiske interesser eller spesifike bindinger knyttet til metoden.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_052

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.14 NEI ☐

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

Ny indikasjon gir ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 83-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_053 Trastuzumabemtansine (Kadcyla) til adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden er tenkt som støttende tilleggsbehandling etter operasjon (adjuvant behandling) av HER2 positive pasienter med tidlig brystkreft.
- Adjuvant medikamentell, ikke-hormonell behandling til HER2 positive pasienter består i dag av kjemoterapi i kombinasjon med trastuzumab. Aktuelt regime velges på bakgrunn av subtypeklassifisering.
- Standard antracyklinholdig kjemoterapi, som brukes til mange pasienter, er EC90 x 4 (epirubicin + cyklofosamid), etterfulgt av et taxan (paclitaxel eller docetaxel) i kombinasjon med trastuzumab. Dette er det generelle utgangspunktet for behandling av HER2 positive. Dersom trastuzumabemtansine tas i bruk ved adjuvant behandling forventes det at legemiddelet erstatter trastuzumab i dette regimet.
- De antatt viktigste studien, en åpen fase III RCT, hadde primært datakutt i juli 2018.
- Statens legemiddelverk foreslår en kostnad – nyttevurdering.

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.07.2014.

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

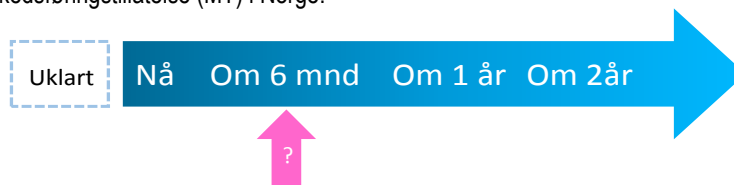


Trastuzumab emtansine (Kadcyla) til adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft
Virkestoffnavn: Trastuzumab emtansine
Handelsnavn: Kadcyla
ATC-kode: L01XC14
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 US Food and Drug Administration (FDA), og forventes søkt til det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) første kvartal 2019 (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Den nye metoden er en indikasjonsutvidelse for trastuzumab emtansine (T-DM1) som støttende tilleggsbehandling etter operasjon (adjuvant behandling) av HER2 positive pasienter med tidlig brystkreft. Legemiddelet er et konjugat av antistoffet trastuzumab og emtansine (DM1), en mikrotubulinhemmer. Trastuzumab i T-DM1 binder til HER2 reseptoren og virker på samme måte som ukonjugert trastuzumab, samtidig som DM1 målstyres til celler som overuttrykker HER2. DM1 virker cytotoxisk ved å forstyrre cellyklusen.

T-DM1 administreres som i.v. infusjon. Anbefalt dosering er 3,6 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke (2, 3)

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastaser. Ved avansert brystkreft er fjernspredning påvist (stadium IV) og prognosen er betraktelig dårligere enn brystkreft oppdaget i et tidlig stadium, om lag 20 til 25 % av pasientene vil være i live etter 5 år. Tidlig brystkreft er definert som stadium I, IIa/b eller IIIa (4).

I 2017 fikk 3393 kvinner invasiv brystkreft, hvorav 13 % av tumorene var HER2 positive. Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år. 2016 fikk 785 pasienter adjuvant medikamentell behandling. Av disse fikk 31 % ikke-hormonell behandling, 47 % hormonell behandling og 22 % både hormonell og ikke-hormonell behandling (4, 5).

Dagens behandling

Adjuvant medikamentell, ikke-hormonell behandling til HER2 positive pasienter består i dag av kjemoterapi i kombinasjon med trastuzumab. Aktuelt regime velges på bakgrunn av subtypeklassifisering. Standard antracyklinholdig kjemoterapi, som brukes til mange pasienter, er EC90 x 4 (epirubicin + cyklofosamid), etterfulgt av et taxan (paclitaxel eller docetaxel) i kombinasjon med trastuzumab. Dette er det generelle utgangspunktet for behandling av HER2 positive (4). Dersom T-DM1 tas i bruk ved adjuvant behandling forventes det at legemiddelet erstatter trastuzumab i dette regimet.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder [ID2013_009](#))

Vi har også identifisert en norsk metodevurdering om den adjuvante indikasjonen, men med et annet virkestoff, pertuzumab (se Nye metoder [ID2017_017](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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 metodevarslere om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om metodevarslere, se [Om MedNytt](#).

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

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 HER2+ primær brystkreft som har residualtumor etter preoperativ terapi N=1487	T-DM1 3,6 mg/kg hver 3. uke i 14 sykluser	Trastuzumab 6 mg/kg hver 3. uke i 14 sykluser	Invasive disease-free survival (IDFS)	NCT01772472 (KATHERINE) Åpen fase III RCT	Primært datakutt juli 2018

*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-nyttevurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- 1) *Trastuzumab emtansine*. (18. mars 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 19. mars 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/trastuzumab-emtansine/>
- 2) EMA. Preparatomtale for Kadcyla. Hentet 21. mars 2019 fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_no.pdf
- 3) von Minckwitz G. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628
- 4) Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (januar 2019). Hentet 21. mars 2019 fra https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1494/IS-2760_brystkreft_handlingsprogram.pdf
- 5) Kreftregisteret. Årsrapport for brystkreft 2017. Utgitt 2018.
- 6) *Kadcyla (trastuzumab-emtansin)*. (13. februar 2019). Stockholm: Janusinfo.

Dato for første publisering 25.04.2019
Siste oppdatering 25.04.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_053

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 pasienter med brystkreft

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 98822164

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.14. NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar

Saksnummer 84-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_054 Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med rituksimab ved tidligere behandlet follikulært lymfom og marginalsone (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Gjelder en indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering i EMA og FDA. Tilkjent orphan drug for begge sykdommer.
- Metoden gis som en tablett (lenalidomid) i tillegg til intravenøs infusjon (rituksimab).
- Kombinasjonen antas å virke ved komplementære mekanismer som inkluderer direkte tumor apoptose i follikulært og marginalsone lymfom.
- 9700 personer lever i Norge i dag etter behandling for non-Hodgkins lymfom. 15-20% av disse er pasienter med follikulært lymfom (FL) og 5-10% er pasienter med marginalsone.
- Median debutalder for FL er rundt 60 år, median levetid er over 20 år fra diagnosetidspunkt for lavgradige follikulære lymfomer.
- Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer for behandling av maligne lymfomer oppdatert i 2019.
- Registrert minst en pågående relevant metodevurdering.
- Identifisert to fase 3 studier hvor AGUMENT (fase 3) er estimert ferdig 2021 og MAGNIFY (fase 3b) er estimert ferdig 2024.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

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.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for lymfomer kan påvirkes. Helsedirektoratet ser behov for hurtig metodevurdering.

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

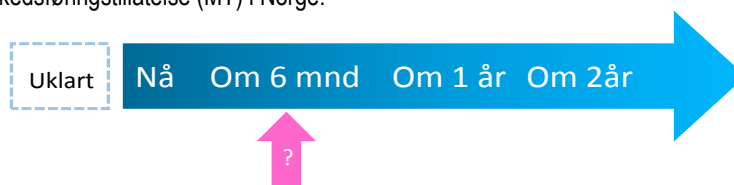


Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med rituksimab ved tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom

Type metode: Legemiddel;
Område: Blod; Kreft
Virkestoffnavn: Lenalidomid
Handelsnavn: Revlimid
ATC-kode: L04AX04 (Other immunosuppressants)
MT søker/innehaver: Celgene Europe Ltd. (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1) og US Food and Drug Administration (FDA) (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) for begge sykdommer (3,4).

Beskrivelse av den nye metoden

Lenalidomid er fra tidligere godkjent ved myelomatose, myeloplastisk syndrom og mantelcellelymfom. Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte behandling av pasienter med follikulært lymfom eller marginalsone lymfom som tidligere har fått systemisk behandling. Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab antas å virke ved komplementære mekanismer som inkluderer direkte tumor apoptose i follikulært og marginalsone lymfom. Metoden gis som en tablett (lenalidomid) i tillegg til intravenøs infusjon (rituksimab).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Follikulært lymfom og marginalsone lymfom er to hovedtyper av indolente (langsomt voksende) non-Hodgkins lymfomer. Det registreres årlig 250 nye tilfeller med follikulært lymfom (FL) i Norge, og om lag 9700 personer lever i Norge i dag etter behandling for non-Hodgkins lymfom, en stor andel av disse er pasienter med lavgradige FL (15-20%) og marginalsone lymfom (5-10% av alle NHL) (5). Median debutalder for follikulære lymfomer er rundt 60 år, og median levetid er over 20 år fra diagnosetidspunkt for lavgradige follikulære lymfomer (6).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av maligne lymfomer oppdatert i 2019 (6). Ved symptomatisk, utbredt sykdom anbefales systemisk behandling. Valg av behandlingsregime skjer etter en vurdering av blant annet alder, klinikk, FLIPI score og senere behandlingsmuligheter. De fleste pasientene relapserer etter initiell respons, og tilbys deretter flere terapilinjier etter opplevd respons og relaps. Rituksimab (immunterapi) og rituksimabholdige regimer (rituksimab kombinert med f.eks. klorambucil) er sentrale både i første- og senere linjer, avhengig av tidligere behandling/ behandlingskombinasjoner) og varighet av respons.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om virkestoffet (lenalidomid), men med andre indikasjoner
[ID2013_031](#); [ID2017_049](#); [ID2017_050](#); [ID2017_051](#); [ID2018_019](#)

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger for indikasjonen follikulært lymfom, men med andre virkestoffer: Se nye metoder [ID2014_020](#), [ID2016_013](#), [ID2017_004](#) og [2017_015](#)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (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
Pasienter med FL eller marginalsone lymfom, tidligere behandlet og ikke refraktære til rituximab (N=258)	Lenalidomide og rituximab	Rituximab + placebo	Progresjonsfri overlevelse	AGUMENT (fase 3) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938001	Pågående, planlagt avsluttet i 2021
Pasienter med tilbakefall/refraktær FL, marginalsone lymfom, eller mantelcellelymfom (N=500)	Lenalidomide og rituximab etterfulgt av lenalidomid	Lenalidomid og rituximab, etterfulgt av rituximab	Progresjonsfri overlevelse	MAGNIFY (fase 3b) NCT01996865 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01996865?term=Magnify+lenalidomide&rank=1	Pågående, planlagt avsluttet i 2024

*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

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-march-2019_en.pdf
- <https://www.healio.com/hematology-oncology/lymphoma/news/online/%7Bd88fe07d-c643-4547-9a9d-558fa90c1712%7D/fda-grants-priority-review-to-revlimid-as-part-of-regimen-for-follicular-marginal-zone-lymphomas>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1097-public-summary-opinion-orphan-designation-lenalidomide-treatment-follicular-lymphoma_en.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1473-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-lenalidomide-treatment-marginal-zone_en.pdf
- Chilara et al. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2015 May; 15(5): 531–544.
- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. (09. januar 2019). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2747). Oslo: Helsedirektoratet.
- Lenalidomide for previously treated follicular lymphoma and marginal zone lymphoma ID1374. (2018). (In development [GID-TA10323]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 18. februar 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10323>
- Lenalidomide (Revlimid) + rituximab for relapsed/refractory follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. (2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_054

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for lymfomer (se metodevarselet)

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar

Saksnummer 85-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_055 Nintedanib (Ofev/Vargatef) til behandling av interstitiell lungesykdom ved systemisk sklerose (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Nintedanib er en proteinkinasehemmer som hemmer aktivering av vekstfaktorreseptorene FGFR, VEGFR og PDGFR.
- Formulert som kapsler.
- Sjelden tilstand med ukjent årsak. Antas at om lag 500 personer i Norge er affisert, men usikkert hvor mange av disse som har lungesykdom.
- Foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt.
- To fase III studier er identifisert. Den ene er avsluttet i 2018, men kan ikke finne publiserte resultater. Den andre er estimert ferdig i 2021.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse

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.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Helsedirektoratet ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2019. Legemidlet finnes som Ofev mot idiopatisk lungefibrose og Vargatef mot kreft fra tidligere. Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_055

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒

Fullstendig metodevurdering ☐

Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 og 1.4.15 NEI ☐

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

Legemidlet finnes som Ofev mot idiopatisk lungefibrose og Vargatef mot kreft fra tidligere. Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar.

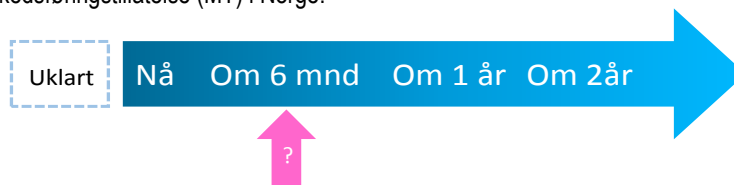


Nintedanib (Ofev/Vargatef) til behandling av interstitiell lungesykdom ved systemisk sklerose

Type metode: Legemiddel
Område: Luftveier
Virkestoffnavn: Nintedanib
Handelsnavn: Ofev/Vargatef
ATC-kode: L01XE31 (proteinkinasehemmere)
MT søker/innehaver: Boehringer Ingelheim (1)
Finansierungsansvar: 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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Nintedanib er en småmolekylær hemmer av tyrosinkinasene blodplatederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR) alfa og beta, fibroblast vekstfaktorreseptor (FGFR) 1-3 og vaskulær endotel vekstfaktorreseptor (VEGFR) 1-3. Nintedanib bindes kompetitivt til bindingssetet for adenosintrifosfat (ATP) på disse reseptorene og blokkerer overføring av intracellulære signaler involvert i proliferasjon, migrasjon og differensiering av lungefibroblaster og myofibroblaster. Nintedanib kan dermed virke antifibrotisk og redusere sykdomsprogresjonen ved interstitiell lungesykdom hos pasienter med systemisk sklerose.

Nintedanib er formulert som kapsler. Nintedanib er allerede godkjent til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne (Ofev) og i kombinasjon med docetaxel til behandling av voksne med lokalavansert, metastatisk eller lokalt tilbakevendende ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen adenokarsinom (tumorhistologi) etter kjemoterapi førstelinje (Vargatef) (1, 2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Systemisk sklerose (også kalt sklerodermi) er en systemisk bindevevssykdom der en vedvarende betennelsesreaksjon i små blodårer fører til nedsatt blodtilførsel og oksygenmangel i vevene. Dette fører etterhvert til at normalt vev i huden, i blodårer og i de indre organer erstattes av bindevev, såkalt sklerose. Bindevevsdannelsen medfører at huden blir fortykket og ubevegelig, og det utvikles funksjonssvikt i de indre organene. Interstitiell lungesykdom er en vanlig komplikasjon ved systemisk sklerose der en betennelsesprosess med diffus bindevevsdannelse i begge lungene kan påvirke lungefunksjonen i betydelig grad. Interstitiell lungesykdom er en alvorlig prognose (1, 3, 4).

Systemisk sklerose er en sjelden tilstand med ukjent årsak. Det antas at omlag 500 personer i Norge er affisert, men det er usikkert hvor mange av disse som har lungesykdom(5).

Dagens behandling

Systemisk sklerose behandles med organspesifikk symptomatisk behandling og har som mål å oppnå symptomlindring og bremse sykdomsutvikling. Optimal behandling av interstitiell lungesykdom ved systemisk sklerose er ikke fastlagt. Ved symptomatiske, alvorlige tilstander kan systemisk immunsuppressiv behandling med mykofenolatmofetil og syklofosfamid være aktuelt. Mykofenolatmofetil foretrekkes fremfor syklofosfamid grunnet bedre sikkerhetsprofil. Azatioprin kan forsøkes til pasienter med kontraindikasjon eller intoleranse for mykofenolatmofetil og syklofosfamid (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter - norske

Ingen identifisert.

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

Metodevurdering eller systematiske oversikter - internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 3)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N = 580 deltakere >18 år med interstiell lungesykdom relatert til systemisk sklerose	Nintedanib (kapsler, to ganger daglig)	Placebo	Årlig reduksjonshastighet av forsert vitalkapasitet (i ml) (tidsramme: 52 uker)	NCT02597933 (fase 3)	2018
Estimert N = 450 deltakere >18 år som har gjennomført studie NCT02597933	Nintedanib (kapsler, to ganger daglig)	Ingen	Insidens av samlede uønskede hendelser i løpet av studieperioden (tidsramme: 34 mnd)	NCT03313180 (fase 3, oppfølgingsstudie)	2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp
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. Nintedanib: Ofav - Systemic sclerosis (scleroderma) including the associated interstitial lung disease (SSc-ILD). (oppdatert 19.02.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 15.03.2019 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nintedanib/>
2. Ofav preparatomtale. European Medicines Agency. Hentet 03.04.2019 fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofav-epar-product-information_no.pdf
3. Nintedanib for Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease. (2018). Evidence Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Hentet 15.03.2019 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/nintedanib-for-systemic-sclerosis-associated-interstitial-lung-disease/>
4. Skjønberg OH (2018). Lungefibrose. Store medisinske leksikon. Hentet 04.04.2019 fra <https://sml.snl.no/lungefibrose>
5. Årsrapport 2013. Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register (NOSVAR). Hentet 03.04.2019 fra <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/%C3%85rsrapport%20Nosvar%202013.pdf>
6. Varga J, Montesi S (2019). Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). UpToDate. Hentet 03.04.2019 fra <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma#H1837024688>
7. Bruni C, et al. (2017). Use of biologics and other novel therapies for the treatment of systemic sclerosis. Expert Rev Clin Immunol. 13(5), 469-482. Hentet 15.03.2019 fra <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1744666X.2017.1263153>

Dato for første publisering 25.04.2019
Siste oppdatering 25.04.2019

Saksnummer: 86-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	15. mai 2019

ID2017_106 Nivolumab (Opdivo) til behandling av avansert eller tilbakevendende ventrikkelkreft etter to eller flere tidligere systemiske terapier. *Oppfølging av sak fra Bestillerforum RHF 29. april 2019. Til drøfting.*

Sakshistorikk

Beslutning i Bestillerforum RHF (18.12.2017):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til behandling av avansert eller tilbakevendende ventrikkelkreft etter to eller flere tidligere systemiske terapier.

Beslutning i Bestillerforum RHF (28.01.2019):

Oppdrag om nasjonal metodevurdering avbestilles da firma har trukket MT-søknad.

Info fra EMA sine nettsider: "*In its letter notifying the Agency of the withdrawal of application, the company stated that it was withdrawing because of the remaining uncertainties which would not allow the CHMP to conclude that the benefits outweighed the risks at the present time*".

Bestillerforum RHF (29.04.2019):

Saken ble satt opp under Eventuelt.

Beslutning: Firma har trukket MT-søknad. Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF om å sette metoden opp som sak til møtet i Bestillerforum RHF 27. mai. Metoden vil da gjennomgå ordinær innspillrunde før møtet.

Vedlegg: Notat fra Statens legemiddelverk mottatt 15052019



Bestilling nr ID2017_106

Tittel på bestillingen: Nivolumab (Opdivo) til behandling av avansert eller tilbakevendende ventrikkelfrekst etter to eller flere tidligere systemiske terapier.

Bakgrunn:

Denne saken var på agenda i Bestillerforum 18/12-2018, og det ble besluttet at oppdrag om nasjonal metodevurdering skulle avbestilles siden firma hadde trukket MT-søknaden for den aktuelle indikasjonen. Se informasjon på EMA sine nettsider:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/opdivo-0>.

Saken var igjen på agendaen i Bestillerforum 29/4-2019 under eventuelt. Det ble besluttet at saken skulle settes på agendaen i det påfølgende Bestillerforum.

Informasjon om regulatorisk prosess i EMA:

Den aktuelle saken er knyttet til en indikasjonsutvidelse for nivolumab (Opdivo) knyttet til behandling av ventrikkelfrekst, følgende ordlyd er brukt i den regulatoriske prosessen i EMA: «*Extension of Indication to include treatment of adult patients with advanced or recurrent gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer after two or more prior systemic therapies...*»

Under presenteres de primære studiene for MT søknaden og utdrag av EMAs evaluering av resultatene fra disse studiene. For utfyllende informasjon se EMAs withdrawal assessment report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-opdivo_en-0.pdf.

Tabell 1 Oversikt over relevante studier for MT søknaden (hentet fra side 11 i Withdrawal assessment report)

Summary of Studies in Subjects Supporting this Submission

Primary Study	Supportive Study
Study Number ONO-4538-12/CA209316	CA209032a
Study Title A multicenter, double-blind, randomized study in subjects with unresectable advanced or recurrent GC and GEJ cancer	A Phase 1/2, open-label study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab in subjects with advanced or metastatic solid tumors
Study Design Phase 3, multicenter, double-blind, placebo- controlled, randomized study	Phase 1/2, multicenter, dose-ranging, and extension study with multiple arms: Nivolumab monotherapy treated subjects in the GC Cohort
Treatment Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W _b or placebo Q2W	Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W
Study Population Subjects with previously treated advanced or recurrent GC (including esophagogastric junction cancer). Subjects were required to have histologically confirmed advanced or recurrent GC or GEJ adenocarcinoma, refractory to or intolerant of standard therapy, with ≥ 2 prior treatments, and were not planned to newly receive any antineoplastic treatments including antibody products.	GC (gastric monotherapy) cohort: Subjects with previously treated, advanced or metastatic GC. Subjects were required to have histologically confirmed gastric or GEJ carcinoma, including adenocarcinoma arising from the lower esophagus, with tumor progression or refractory disease and at least 1 prior chemotherapy regimen, or actively refused chemotherapy, for the treatment of metastatic (stage IV) or



		locally advanced disease. Subjects with HER-2 positive tumors must have had previous treatment with trastuzumab.
Geographic Location/Subjects	49 sites in 3 countries Randomized subjects: Japan, n = 226 Korea, n = 220 Taiwan, n = 47	18 sites in 6 countries Treated subjects: US, n = 32 EU, n = 27: including Finland, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom
Primary Endpoint	OS	Confirmed ORR based on BICR and investigator assessment (using RECIST v1.1)
Additional Efficacy Endpoints	Investigator-assessed PFS, ORR, DOR, TTR, DCR, BOR, maximum percent changes from baseline in the sum of diameters of target lesions	OS; DOR and PFS based on BICR and investigator assessments; association between baseline tumor PD-L1 expression and efficacy
Number of Subjects	N = 493 randomized (n = 330 nivolumab; n = 163 placebo [161 of these subjects received at least 1 dose])	N = 59; n = 42 with GC or GEJ cancer previously treated with at least 2 prior regimens, which mostly matches the population studied in ONO-4538-12
Study Status	13-Aug-2016 (date of last subject's last observation prior to data cut-off); as of the data cutoff, 187 (56.7%) and 75 (46.0%) subjects in the nivolumab group and placebo group, respectively, were continuing study treatment.	The study is ongoing. An interim CSR is available based on 24-Mar-2016 database lock. The BICR review was performed on 19-Jul-2016 based on the 24-Mar-2016 DBL. As of the DBL on 24-Mar-2016, 3 (5.1%) subjects were continuing with study treatment.
Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CSR = clinical study report; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; EU = European Union; GC = gastric cancer; GEJ = gastro-esophageal junction; IV = intravenous(ly); ORR = overall response rate; OS = overall survival; PD-L1 = programmed cell death ligand-1; PFS = progression-free survival; Q2W = every 2 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTR = time to response. a Information summarized is for nivolumab monotherapy treated GC subjects. b In the study protocol for ONO-4538-12, nivolumab treatment is referred to as ONO-4538.		
<i>Tabell 2 Resultater fra den primære studien ONO-4538-12 (hentet fra side 49 i Withdrawal assessment report)</i>		



Efficacy Parameter	ONO-4538-12 Primary Study	
	Nivolumab Monotherapy Subjects (ITT) (N = 330)	Placebo (ITT) (N = 163)
Overall Survival (OS)		
Events, n (%)	226 (68.5)	141 (86.5)
Median (95% CI), months ^a	5.26 (4.60, 6.37)	4.14 (3.42, 4.86)
Min, Max (months) ^b	0.3 - 20.5+	0.2+ - 20.6+
p-value ^c	p < 0.0001 ^d	
HR (95% CI) ^e	0.63 (0.51, 0.78)	
Rate at 6 months (95% CI), % ^a	46.1 (40.5, 51.4)	34.7 (27.4, 42.1)
Rate at 12 months (95% CI), % ^a	26.2 (20.7, 32.0)	10.9 (6.2, 17.0)
Investigator-assessed Progression-free Survival (PFS)		
Events, n (%)	253 (76.7)	145 (89.0)
Median (95% CI), months ^a	1.61 (1.54, 2.30)	1.45 (1.45, 1.54)
Min, Max (months) ^b	0.0+ - 17.1+	0.0+ - 19.0
p-value ^c	p < 0.0001 ^d	
HR (95% CI) ^e	0.60 (0.49, 0.75)	
Rate at 6 months (95% CI), % ^a	20.2 (15.7, 25.1)	6.8 (3.3, 11.8)
Investigator-assessed Objective Response Rate (ORR)^f		
ITT Population		
Responders, n (%)	30 (9.1)	0
95% CI	(6.2, 12.7)	(0.0, 2.2)
RES Population		
Responders, n (%)	30 (11.2)	0
95% CI	(7.7, 15.6)	(0.0, 2.8)

EMA skriver i sin konklusjon følgende om den kliniske effekten vist i studiene:
«Data in support of the present application mainly comes from Asian patients. Based on historical series as well as previous drug development experience in GC indication, it appears likely that shorter life expectancy can be expected for non-Asian population - as a result of e.g. differences in disease biology, patients' characteristics, and variability in treatment practice - and in this regard the limited benefit of results from the ONO-4538-012 can hardly support extrapolation to the non-Asian population».

Under presenteres noe av drøftingen fra EMA rundt denne problemstillingen:
“A key uncertainty is the fact that no comparative data are available for the non-Asian population. The single comparative study was performed exclusively in Asian patients, mainly from Korea and Japan. The current benefit/risk assessment therefore almost completely relies on extrapolation of the efficacy and safety results from this trial, performed in Asian patients, to the non-Asian patient population. This is problematic, because gastric/gastroesophageal adenocarcinoma differs in a number of relevant aspects between non-Asian and Asian patients.



It is well known that prognosis of Asian patients with gastric cancer is better than prognosis of non-Asian patients. This is thought to be related to different factors, including differences in disease biology, differences in treatment patterns, and differences in methods for screening/diagnosis. For example, in Europe approximately 50% of the patients have advanced disease at the time of diagnosis, while this is ~20% in Asian patients (likely due to national screening programmes for gastric cancer in Asia).

Furthermore, due to better prognosis, Asian patients are treated with more lines of therapy for advanced disease than patients in the West. For example, in Japan almost all patients with metastatic gastric cancer receive second-line therapy, and more than half of patients receive three lines of therapy. In Europe, on the other hand, only half of the patient population is offered second-line treatment on progression after first-line therapy, and only a small proportion of the patients receive third-line therapy. This difference is also reflected by the fact that the non-Asian patients in study CA209032 were less pre-treated compared with the Asian patients in study ONO-4538-12.

Furthermore, there are differences in the initial tumour localisation between regions, as GEJ cancer is much more common in non-Asian patients compared with Asian patients. This is also reflected in the differences between the pivotal and the supportive study.

The observed differences in outcome between non-Asian and Asian patients are likely to be related to differences in molecular disease biology, as shown in different studies. Importantly, the differences between Asian and non-Asian patients are not without consequences for drug development. In fact, there is a history of drugs tested in phase III which showed large differences in treatment effect between Asian and non-Asian patients. (...). This illustrates that although gastric cancer is a global disease, there are strong indications that response to treatment is not uniform. The previously observed regional/ethnic differences in drug response are highly relevant in the current extension of indication for nivolumab, since they bring into question to which extent the benefits observed for nivolumab in the comparative study in Asian patients can be extrapolated to the non-Asian patient population."

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Ikke undersøkt

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Søknad for relevant indikasjon trukket av firma

Leveringstid:

-

Saksnummer: 87-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	15. mai 2019

Forespørsel fra firma om endring av bestilling av oppdrag ID2017_044 Ruxolitinib (Jakavi) til behandling av polycytemia vera

Sakshistorikk:

Bestillerforum RHF ga oppdrag om metodevurdering av legemiddelet i forbindelse med overføring av finansieringsansvaret for en gruppe kreftlegemidler til de regionale helseforetakene fra og med 1. mai 2017

Beslutning i Bestillerforum RHF (24.04.2017):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ruxolitinib (Jakavi) ved polycytemia vera (PV) og behandling av PV som er resistent mot eller intolerant overfor hydroksyurea.

Mail fra Novartis Norge AS (03.05.2019)

Forespørsel om å endre bestilling av ruxolitinib (Jakavi) fra hurtig metodevurdering til en forenklet metodevurdering. Se vedlegg.

Vedrørende bestilling ID2017_044 - ruxolitinib (Jakavi) ved polycythemia vera (PV)

Jakavi (ruxolitinib) ble lansert i Norge i 2012 og har siden da hovedsakelig vært i bruk til pasienter med myelofibrose (MF). Fra 2015 fikk Jakavi også godkjent indikasjon til behandling av pasienter med polycythemia vera (PV) som er resistente eller intolerante overfor hydroksyurea.

Novartis har nylig sendt inn metodevurdering av Jakavi for indikasjonen MF, som bestilt av Bestillerforum (ID2013_033). Den legemiddeløkonomiske analysen viser resultater som normalt sett vil vurderes som kostnadseffektive i Norge ved dagens prisnivå. På grunn av lang oppfølgingstid i studiene og gode resultater med hensyn på totaloverlevelse er analysen svært robust, og resultatene er etter vår mening assosiert med relativt lav usikkerhet. Dette er også i tråd med HTA-vurderinger fra blant annet NICE og TLV som har konkludert med at Jakavi er kostnadseffektiv behandling av MF. Jakavi har siden 2012/2013 vært en viktig del av standardbehandlingen for MF i både Norge og de aller fleste europeiske land.

PV er nært beslektet med MF og essensiell trombocytomi (ET), og disse tre sykdommene går under fellesbetegnelsen myeloproliferative sykdommer (MPN). PV pasienter har økt risiko for trombotiske og kardiovaskulære hendelser og har en symptombyrde som kan sammenlignes med MF pasienter ^{i, ii, iii, iv}. Tap i livskvalitet antas dermed også å være sammenlignbart. PV (og ET) kan over tid utvikle seg til MF, noe som gjør det vanskelig å innhente sikre data på i hvilken grad Jakavi benyttes til behandling av PV. Dette skyldes at pasienter som blir diagnostisert med PV og senere utvikler MF ikke vil endre diagnose i relevante registre (f.eks. Kreftregisteret, Reseptregisteret). Pasienter som blir registrert med PV som opprinnelig diagnose kan derfor i realiteten bli behandlet for MF. Basert på data innhentet fra Reseptregisteret anslår Novartis at rundt en tredjedel av Jakavi-pasientene i Norge behandles for PV. Den gode effekten både pasientene og klinikerne opplever på PV har gjort at Jakavi er tatt inn i både europeiske og nordiske behandlingsretningslinjer.

Hovedindikasjonen til Jakavi blir nå evaluert av Legemiddelverket og Novartis mener behandling av MF er kostnadseffektivt til dagens pris. En fullstendig metodevurdering er en svært ressurskrevende prosess, sett fra både produsent og myndighetsperspektiv. Legemiddelverket har nylig kommunisert at man ønsker å åpne opp for å gjøre forenklede analyser i tilfeller hvor dette er hensiktsmessig, og det er i flere saker allerede bestilt forenklede metodevurderinger. Novartis mener bruk av Jakavi til behandling av PV for pasienter som er resistente eller intolerante overfor hydroksyurea egner seg for en forenklet vurdering. En forenklet analyse kan vurdere den medisinske nytten av Jakavi til PV og eventuelle budsjettmessige konsekvenser.

På bakgrunn av informasjonen ovenfor ber vi Bestillerforum om å endre nåværende bestilling av Jakavi for PV (ID2017_044) til en forenklet metodevurdering (effekt, kostnader og budsjettkonsekvenser) for ruxolitinib (Jakavi) ved behandling av polycythemia vera (PV) som er resistent mot eller intolerant overfor hydroksyurea.

En forenklet metodevurdering vil etter vår mening være mer hensiktsmessig bruk av ressurser i forbindelse med vurdering av PV-indikasjonen. Norske pasienter har allerede hatt tilgang til denne behandlingen siden 2015 og den er ansett som en del av standardbehandlingen for pasienter der hydroksyurea ikke lenger kan brukes.

ⁱ Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:507-516.

ⁱⁱ Geyer HL, Scherber RM, Dueck AC, et al. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. *Blood* 2014; 123:3803-10.

ⁱⁱⁱ Abelson J, Andréasson B, Samuelsson J, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2226-30.

^{iv} Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Baseline characteristics and symptom burden in RESPONSE: a randomized, open-label, phase 3 study of ruxolitinib in polycythemia vera patients resistant to or intolerant of hydroxyurea. *Blood* 2013;122:4071-4071.

Saksnummer: 88-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	15. mai 2019

Oppfølging av oppdrag gitt til Folkehelseinstituttet på ID2016_085_Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær, alvorlig astma

Sakshistorikk:

Forslagsskjema mottatt 04.11.2016:

Forslagsskjema sendt inn av Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus v/ Sverre Lehmann.

Beslutning i Bestillerforum RHF (12.12.2016):

Bestillerforum RHF gir Folkehelseinstituttet i oppdrag å gjennomføre en hurtig metodevurdering for bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær, alvorlig astma.

Mail fra RHF-koordinator i Helse Vest RHF til Folkehelseinstituttet (21.03.2016):

«Viser til muntlig henvendelse på Bestillerforum mandag denne uken, ang. «ID2016_085 - Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær, alvorlig astma». Denne metodevurderingen ble opprinnelig bestilt fordi en nasjonal metodevurdering er et krav i fht søknad om status som nasjonal behandlingstjeneste. Lungeavd. HUS (v/seksjonsoverlege Sverre Lehmann) er ikke lenger opptatt av å få dette godkjent som en nasjonal behandlingstjeneste, og dere kan derfor fjerne «Bronkial termoplastikk» fra listen over planlagte hurtige metodevurderinger»

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: «Dette anses ikke lenger aktuelt av forslagsstiller og foreslås kansellert»

Beslutning i Bestillerforum RHF (29.04.2019):

Sekretariatet for Bestillerforum RHF bes om å ta kontakt med Haukeland Sykehus for å få informasjon fra foretaksledelsen i Helse Bergen om det er et ønske at søknad om nasjonal behandlingstjeneste for metoden trekkes og i tilfelle hva som er begrunnelsen. Saken tas så opp i Bestillerforum RHF igjen for diskusjon om videre arbeid med oppdraget.

Svar fra forslagsstiller Sverre Lehmann etter forespørsel fra Baard-Christian Schem (03.05.2019):

«Jeg har søkt om nasjonal behandlingstjeneste for denne prosedyren, og ønsker fremdeles en slik status. Vi har aldri meldt at vi ikke ønsker dette lenger. Det er feil. Jeg søkte i tillegg om full metodevurdering av prosedyren (tidligere gjort minimetodevurdering som var positiv), og denne skulle man rekke å ferdigbehandle før behandling om nasjonal status. Tilbakemeldingene til oss har vært fullstendig fraværende.

Det siste jeg hørte fra forskning og utviklingsavdelingen når jeg hørte frempå om hvordan saken sto, var at prosessen hadde strandet pga. en manglende tilbakemelding fra produsent Boston Scientific i metodevurderingsprosessen.

Bronkial termoplastikk anbefales i globale retningslinjer for astma (GINA) for en spesifikk undergruppe av pasienter med alvorlig sykdom. Vi er eneste senter i Norge med utstyr og kompetanse til å gjøre prosedyren, og vi får stadig henvisninger fra hele landet. Alternativet er behandling i utlandet på Statens regning».

Saksnummer: 89-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	14. mai 2019

Oversikt over pågående og ikke-oppstartede metodevurderinger ved FHI på oppdrag fra Bestillerforum RHF

Det vises til møte i Bestillerforum RHF den 29.4.2019, sak 75-19. Her vedlegges oversikt over pågående metodevurderinger og metodevurderinger som er på vent ved Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum RHF.

Oppdrag	ID	Type metodevurdering	Planlagt start	Planlagt stopp	Revidert dato	Kommentar
Triklosan		Formidlingssak		20.06.19		Formidling av EUnetHTA rapport. Sendt til beslutning. Supplerende notat utarbeides av FHI i samarbeid med regionale sentre i smittevern basert på NICE guideline.
Slagambulanse	ID 2016_009	Fullstendig	15.09.17	15.09.18	07.05.19	
Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR)	ID2016_076	Fullstendig			07.05.19	
Prosigna test	ID 2017_073	Hurtig	13.08.18	13.02.19	01.06.19	Rapport klar til Juni-møte
MS legemidler, inkl off-label behandling med rituksimab ved relapserende-remitterende MS (RRMS)	ID 2018_004	Fullstendig	20.04.18	20.04.19	30.06.19	Rapport klar til Juni-møte
MS legemidler, inkl off-label behandlingen rituksimab til bruk ved primær-progressiv MS (PPMS)	ID2019_018	Fullstendig		Høst 2019		
Regional varmebehandling (hypertermi	ID2016_084	EUnetHTA				EUnetHTA rapport.
Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon	ID2017_100	Fullstendig	04.04.18	01.06.19	30.06.19	
177Lu-PSMA behandling ved prostatakraft	ID2018_071	Fullstendig	11.01.19	31.12.19		Notat sendes 20.5.2019.
Aortascreening av 65 årige menn i Norge	ID2018_030	Fullstendig	01.12.18	01.12.19		
Blodprøvebasert test ved preeklampsi	ID2018_049	Fullstendig	15.01.19			
MIGS-kirurgi	ID2018_072	Fullstendig	15.02.19	01.04.20		
Nivolumab (Opdivo) og Yervoy ved ikke småcellet lungekreft	ID2018_104	Hurtig	06.05.19			I samarbeid med SLV. FHI vurderer de diagnostiske testene.
SpaceOAR	ID2018_056	EUnetHTA				EUnetHTA prosjekt
Kronisk lymfødem	ID2018_051	EUnetHTA				Vurderes for EUnetHTA
Ny type ballongkateter (Lithoplasty® balloon catheter) i behandling av perifer arteriesykdom	ID2016_008	Hurtig	01.03.16			Leverandører har blitt etterspurt juni 2017. Uklart om de kom tilbake.

Oppdrag	ID	Type metodevurdering	Planlagt start	Planlagt stopp	Revidert dato	Kommentar
Rotorablasjon (Rotor Mapping)	ID2016_040	Hurtig	01.06.16			Metoden er inkludert i forslaget til fullstendig metodevurdering basert på indikasjon. Leverandører har blitt etterspurt juni 2017. Uklart om de kom tilbake.
Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød	ID2016_060	Hurtig	01.08.16			Leverandører har blitt etterspurt juni 2017. Uklart om de kom tilbake.
MR-veiledet laserablasjon	ID2016_080	Hurtig				Metodevarsel vil bli oppdatert. Leverandører har blitt etterspurt juni 2017. Uklart om de kom tilbake.
Bronkial termoplastikk Behandling av pasienter med behandlingsrefraktær, alvorlig astma:	ID2016_085	Hurtig	01.12.16			Leverandører har blitt etterspurt juni 2017. Uklart om de kom tilbake.
Implanterbar mini-teleskoplinse (Implantable Miniature Telescope) ved avansert aldersrelatert makuladegenerasjon	ID2017_014	Hurtig	01.03.17			Leverandører har blitt etterspurt juni 2017. Uklart om de kom tilbake.
Fullstendig forsegling (Nellix EVAS) i behandling av abdominale aortaaneurismer	ID2016_058	Hurtig	01.08.16			Metoden har blitt tilbakekalt og NICE har trukket tilbake sin anbefaling på grunn av høy risiko for graft failure 2 år etter implantasjon.
Hurtigtest for måling av infliximab (IFX) i serum ("trough levels") hos pasienter med ulike inflammatoriske sykdommer.	ID2016_014	Hurtig	01.04.16			Forslag kom inn fra analyselaboratorium til å bli brukt i studie. Leverandør har valgt å ikke sende inn informasjon.

Saksnummer: 89-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v. Ingrid Kristine Ohm og Atle Fretheim
Dato:	20.05.2019

Avklaring av ID2018_071 – metodevurdering om ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakraft

Hva saken omhandler i korte trekk

FHI ønsker en avklaring fra Bestillerforum på om metodevurderingen for ID2018_071 ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakraft skal gjennomføres, til tross for manglende dokumentasjonsgrunnlag.

Bakgrunn for saken

- Etter møte i Bestillerforum 22.10.2018 ble det bestilt en fullstendig metodevurdering av ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakraft (ID2018_071).
- Folkehelseinstituttet (FHI) startet arbeidet internt januar 2019, og avholdt et oppstartsmøte med fagekspert og brukerrepresentanter 3.4.2019. I dette møtet ble det klart at det viktigste utfallet for legene og brukerne er overlevelse.
- Per 20.5.2019 er søket for denne metodevurderingen gjennomført og gjennomgått av to forskere. Av 683 treff er **ingen** av studiene randomiserte, kontrollerte studier (RCT).
- Uten RCTer er det i praksis ikke mulig å finne relevante og brukbare data på overlevelse
- Uten data på overlevelse kan det ikke gjøres en meningsfull kost-nytte analyse

Av 683 treff i søket for ID2018_071 ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakraft er det plukket ut 29 studier som *kan* være relevante. Problemet er at ingen av disse studiene er RCTer. Alle, studiene er pilotstudier, eventuelt tidlige fase I og II studier, uten kontrollgruppe, og presenterer stort sett data på surrogatendepunkt som PSA-reduksjon, estimert overlevelse, og sikkerhetsdata. Slike én-armede studier (kun én pasientgruppe) forteller lite/ingenting om legemidlets effekt på overlevelse.

Én av studiene har forsøkt å estimere overlevelsesgevinst ved bruk av ¹⁷⁷Lu-PSMA, ved å sammenlikne ¹⁷⁷Lu-PSMA-gruppen med en *historisk* kontrollgruppe (en gruppe pasienter som ble behandlet før studien ble igangsatt). Selv om resultatene antyder en mulig klinisk relevant overlevelsesgevinst (10 uker, i gjennomsnitt), er studien svært liten og kontrollgruppen som er brukt medfører betydelig usikkerhet og fare for skjevheter. Forfatterne konkluderer med at det er behov for resultater fra RCTer for å få troverdige anslag for overlevelsesgevinst.

Ettersom det **ikke** finnes RCT-studier for ¹⁷⁷Lu-PSMA behandling av prostatakraft, finnes det heller ikke troverdige data på overlevelse. Overlevelse er det viktigste endepunktet i en kost-nytte analyse. **Ergo: når studiene som finnes ikke har tilstrekkelig gode overlevelsesdata, kan det ikke gjøres en relevant kost-nytte analyse.**

Informasjon til Bestillerforum RHF

FHI ønsker en avklaring fra Bestillerforum på om metodevurderingen skal gjennomføres som avtalt, og foreslår følgende alternativer:

- 1) **Alternativ 1:** Metodevurderingen kan settes på vent til det kommer studier (RCTer) som er av relevans for å kunne analysere effekt og sikkerhet, samt helseøkonomi. Vi har gjennomført et søk på clinicaltrials.gov som viser at tre RCTer er startet opp med kontrollgrupper med placebo, cabazitaxel, eller beste standard behandling. Det antas at disse studiene vil være ferdigstilt og publisert i 2022. Når disse dataene foreligger vil det være mulig å gjennomføre en fullstendig metodevurdering med kost-nytte analyse.
- 2) **Alternativ 2:** FHI skriver en fullstendig metodevurdering som planlagt. Datagrunnlaget blir da non-RCTer, altså studier uten randomisering og uten kontrollgruppe. Som konsekvens av dette blir metodevurderingen **uten** data på overlevelse og **uten** en helseøkonomisk analyse. Det eneste relatert til helseøkonomi som da kan tilbys er en enkel kostnadsvurdering.
- 3) **Alternativ 3:** FHI skriver en metodevurdering basert på allerede publiserte systematiske oversiktsartikler og metaanalyser vedrørende bruk av ¹⁷⁷Lu-PSMA til behandling av prostatakreft. Det foreligger per i dag flere systematiske oversiktsartikler og metaanalyser på dette emnet. Disse er basert på de samme non-RCTene som vi har identifisert i vårt søk. Resultater av dette alternativet blir det samme som alternativ nr 2: metodevurderingen blir **uten** data på overlevelse og **uten** en helseøkonomisk analyse, utover en enkel kostnadsvurdering.

Vurdering

FHI anbefaler alternativ nr. 1, så sant Bestillerforum er villig til å vente til det foreligger overlevelsedata fra RCTer. Av alternativ 2 og 3 vurderer FHI alternativ 3 som mest hensiktsmessig, da metodevurderingen kan leveres raskere enn ved alternativ 2.



Saksnummer: 90-19

Notat til Bestillerforum RHF

Fra aktør:	Statens legemiddelverk
Navn:	Bryn, Bue og Hjelm
Dato:	15. mai 2019

Status – bestilte metodevurderinger der Legemiddelverket ikke har mottatt dokumentasjonspakke fra legemiddelfirmaet

Bakgrunn

På Bestillerforum 29.april 2019 var følgende sak på agenda under «eventuelt»:

Sekretariatet for Bestillerforum RHF meldte inn at det er behov for en oversikt over oppdrag som er på vent hos Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet til møtet i Bestillerforum RHF 27. mai.

Status/informasjon til Bestillerforum

Status for oppdrag som er bestilt hos Legemiddelverket er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets nettsider:

<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Saksbehandlingsstatus/Status%20for%20sykehuslegemidler%20-%20metodevurdering.pdf>.

Denne oversikten oppdateres månedlig, og inneholder status for alle våre oppdrag (bestilt, saken behandles, ferdigbehandlet).

Status er pr. 13. mai 2019 som følger:

- I 109 saker venter Legemiddelverket på dokumentasjonspakke fra firma
- 43 saker er under behandling
- 166 metodevurderinger er ferdigstilt siden 2013

Under presenteres sakene der Legemiddelverket venter på dokumentasjon, fordelt på år for bestilling:

År for bestilling (av dokumentasjonspakke)	Antall saker der Legemiddelverket venter på dokumentasjonspakke
2019	22*
2018	47
2017	25
2016	11
2015	4

*i tillegg er det noen oppdrag der dokumentasjon er bestilt, men oppdraget står på vent grunnet utfall i BF



Liste over bestillinger i status «bestilt» pr. 13. mai 2019:

ID-nummer	Virkestoff	Sykdomsområde	Forespurt om dokumentasjon første gang
ID2019_021	Eculizumab	Myasthenia Gravis	09.05.2019
ID2019_061	Eculizumab	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	09.05.2019
ID2019_062	Ataluren	Durchennes muskeatrofi-subgruppe - amulatoriske	09.05.2019
ID2019_046	Betaglobin	Betatalassemi	28.03.2019
ID2019_043	Eculizumab	Øyesykdom, NMOSD	27.03.2019
ID2019_040	Siponimod	SPMS	27.03.2019
ID2019_038	Tafamidis	transtyretin amyloidose polyneuropati -subgruppe	27.03.2019
ID2019_045	Pembrolizumab	Nyrecellekarsinom	27.03.2019
ID2019_036	Atezolizumab	NSCLC - ny kombo.	27.03.2019
ID2019_044	Atezolizumab	SCLC, 1L.	27.03.2019
ID2019_035	Polatuzumab Vedotin	DLBCL	27.03.2019
ID2019_037	Ustekinumab	Ulcerøs kolitt	27.03.2019
ID2019_028	Ibalizumab	HIV	20.02.2019
ID2019_027	Emapalumab	Hemofagocytisk lymfohistiocytose	20.02.2019
ID2019_026	Ibrutinib	KLL - kombo	15.02.2019
ID2019_030	Ranibizumab	Diabetisk retinopati	15.02.2019
ID2019_025	Pembrolizumab	Kreft- hode - Hals	15.02.2019
ID2019_024	Pomalidomid	Myelomatose - kombo	15.02.2019
ID2019_016	Ibrutinib	Waldenstrøms makroglobulinemi	05.02.2019
ID2019_014	Ranibizumab	Retinopati- subgruppe	05.02.2019
ID2019_013	Trifluridine tipiracil	Kreft i magesekke	05.02.2019
ID2019_012	Ravulizumab	Paroksysmal nattlig hemoglobinuri	05.02.2019
ID2019_004	Angiotensin-II	Lavt blodtrykk ved sjokk	17.12.2018
ID2019_003	Enasidenib	AML	17.12.2018
ID2019_002	Atezolizumab	Brystkreft	17.12.2018
ID2019_006	Onasemnogene abeparvovec	SMA	17.12.2018
ID2018_109	Lenalidomid	Myelomatose kombo	28.11.2018
ID2018_127	Macitentan	Lungesykdom	13.11.2018
ID2018_132	Ramucirumab	Leverkreft	13.11.2018
ID2018_131	Avatrombopaq	Trombocytopeni	13.11.2018
ID2018_129	Talazoparib	Brystkreft	12.11.2018
ID2018_110	Ivakaftor	Cystisk fibrose	18.10.2018
ID2018_111	Lumakaftor og Ivakaftor	Cystisk fibrose - subgruppe	18.10.2018
ID2018_106	Trientin dihydroklorid	Wilson's sykdom	03.10.2018
ID2018_101	Dupilumab	Astma	20.09.2018
ID2018_091	Eptacog alfa	Glanzmanns trombocytemi uten antistoffer	20.09.2018
ID2018_095	L-<glutamin	Sigdcelleanemi	20.09.2018
ID2018_096	Klormetin	Kutan T-cellelymfom	20.09.2018
ID2018_097	Pembrolizumab	NSCLC, 1.linje monoterapi	20.09.2018
ID2018_098	Turoktokog alfa pegol	Hemofili A	20.09.2018
ID2018_099	Cemiplimab	Kutan plateepitelkarsinom	20.09.2018
ID2018_100	Pegvaliase	Føllings sykdom	20.09.2018
ID2018_102	Abatacept	Juvenil idiopatisk arteritt	20.09.2018
ID2018_104	Nivolumab	Metastatisk NSCLC ny kombo	20.09.2018
ID2018_014	Apalutamide	kastrasjonsresistent, ikke-metastatisk prostatakreft	30.08.2018
ID2018_041	Dabrafenib/ trametinib	NSCLC med BRAF- mutasjoner	NA



		som tidligere er ubehandlet	
ID2018_081	Cannabidiol	Lennox-gastauts syndrom/Dravets syndrom tilleggsbeh	21.08.2018
ID2018_076	Lusutrombopaq	Trombocytopeni	21.08.2018
ID2018_077	Treosulfan	Kondisjonering før HSCT	21.08.2018
ID2018_078	Deksmedetomidin	Sedasjon	21.08.2018
ID2018_080	Rucaparib	Eggstokkreft	21.08.2018
ID2018_001	Pembrolizumab	Blærekreft- for pasienter som ikke kan behandles med Cisplatinbasert kjemo	31.07.2018
ID2018_065	Patisiran	Amyloidose	18.06.2018
ID2018_088	Avocopan	Mikroskopisk polyangitt (MPA)	18.06.2018
ID2018_069	Rituximab	Pemphigus vulgaris	18.06.2018
ID2018_062	Tafimidis	Amyloidose	18.06.2018
ID2018_061	Eltrombopaq pegol	Alvorlig aplastisk anemi	18.06.2018
ID2018_060	Zanamivir	Influenza	18.06.2018
ID2018_046	Macimorelin	Diagnostikk - veksthormonmangel	29.05.2018
ID2018_044	Olaparib	Brystkreft	29.05.2018
ID2018_042	Kabozantinib	Leverkreft	29.05.2018
ID2018_045	Rituximab	Wegners	29.05.2018
ID2018_033	Inotersen	arvet (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR)	17.04.2018
ID2018_032	Mogamulizumab	Kutan T-cellelymfom	17.04.2018
ID2018_023	Olaparib	Ovariekræft	20.03.2018
ID2018_019	Pembrolizumab	HNSCC	20.03.2018
ID2018_018	Deksmedetomidin	Sedasjon	20.03.2018
ID2018_028	Eravacycline	Intraabdominal infeksjon	16.02.2018
ID2018_026	Brentuksimab	Hodgkins lymfom - subgruppe	16.02.2018
ID2018_007	Daratumumab	Myelomatose - ny kombo	26.01.2016
ID2017_117	Rovalpituzumab	Lungekreft	08.12.2017
ID2017_101	Emtricitabin/Tenofovirdisoprksil	HIV-profylakse	23.11.2017
ID2017_109	Vestronidase Alfa	Sly sykdom	10.11.2017
ID2017_103	Humant fibrinogen/trombin	Vevslim	25.10.2017
ID2017_097	Ropeginterferon alfa 2B	Polycytemia vera	25.10.2017
ID2017_095	Caplacizumab	TTP	25.10.2017
ID2017_094	Bosutinib	KML	24.10.2017
ID2017_044	roxotinib	Polycytemia vera	24.04.2017
ID2017_076	Buprenorfin/Naloxon	Opiodavhengighet	30.06.2017
ID2017_080	Padelporfin	Prostatakreft	30.06.2017
ID2017_081	Sunitinib	Nyrekreft	30.06.2017
ID2017_077	Darbepoetin Alfa	Anemi subgruppe	30.06.2017
ID2017_072	Lenvatinib	Nyrecellekarsinom	20.06.2017
ID2017_071	Eteplirsén	Duchennes muskeldystrofi	02.06.2017
ID2017_070	Denosumab	Beinmargskreft med skjelettrelatererte hendelser	02.06.2017
ID2017_069	Idelalisib	KLL	02.06.2017
ID2017_068	Rucaparib	Eggstokkreft	02.06.2017
ID2017_067	Blinatumomab	ALL	02.06.2017
ID2017_056	Sirukumab	Revmatoid artritt	21.04.2017
ID2017_061	Pembrolizumab	NSCLC , ny kombinasjon, 1 linje	21.04.2017
ID2017_038	Binimetinib	Malignt melanom	27.03.2017
ID2017_010	Daratumumab	Myelomatose - ny kombinasjon	22.03.2017
ID2017_034	Neratinib	Brystkreft	28.02.2017
ID2017_018	Andexanet alfa	Reversering av faktor 10A-hemmer induisert blødninger- 1.linje	17.01.2017



ID2017_017	Abatacept	Psoriasisartritt	17.01.2017
ID2016_096	humant interleukin-1 alfa	Kolorektalkreft	04.11.2016
ID2016_097	Pacritinib	Myelofibrose	04.11.2016
ID2016_072	Dabrafenib	NSCLC	07.09.2016
ID2016_053	Ofatumumab	Refraktær KLL_ ny kombinasjon	07.06.2016
ID2016_036	Susoktokog alfa	Faktor VIII mangel	12.04.2016
ID2016_028	Idelalisib	KLL	12.04.2016
ID2015_010	Ibrutinib	Mb Waldenström - mono	11.06.2015
ID2016_005	Cediranib	Ovariekreft	11.02.2016
ID2016_004	Koagulasjonsfaktor X (human)	Faktor X mangel	11.02.2016
ID2016_003	Erubilin	Bløtvevsarkom	11.02.2016
ID2016_002	Ibrutinib	Ubehandlet KLL	11.02.2016
ID2015_036	Ramicirumab	Kolorektalkreft	15.09.2015
ID2015_031	Ramucirumab	Lungekreft	07.09.2015
ID2015_030	Necitumumab	Lungekreft	07.09.2015

Oppfølging av bestilte saker

Legemiddelverket fremmer normalt saker uoppfordret til Bestillerforum når vi identifiserer saker der det er grunn til å avbestille eller endre oppdraget, og vi purrer også på firmaene i de sakene der dokumentasjon ikke er sendt inn.

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet i samarbeid med Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF
Dato:	13. mai 2019

Forslag om fullstendige metodevurderinger

Hva saken omhandler i korte trekk

Forslag om fullstendige metodevurderinger i prioritert rekkefølge fremmes for Bestillerforum RHF med henvisning til sak 50-19, se nedenfor.

Bakgrunn for saken

Bestillerforum RHF drøftet behovet for fullstendige metodevurderinger i møte den 18.3.2019, sak 50-19, der følgende fremgår:

«Det er flere indikasjoner/sykdomsområder hvor det nå kan være aktuelt å gjøre en fullstendig metodevurdering. Bestillerforum RHF ser behov for en prinsipiell strategi med hensyn til hvilke fullstendige metodevurderinger som eventuelt bør gjøres.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet lage et notat med forslag på hvilke indikasjoner/sykdomsområder hvor det eventuelt bør gjøres en fullstendig metodevurdering. Folkehelseinstituttet involverer Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF i arbeidet med notatet. Saken tas opp i Bestillerforum RHF 29. april 2019.»

Forslag om fullstendige metodevurderinger i prioritert rekkefølge:

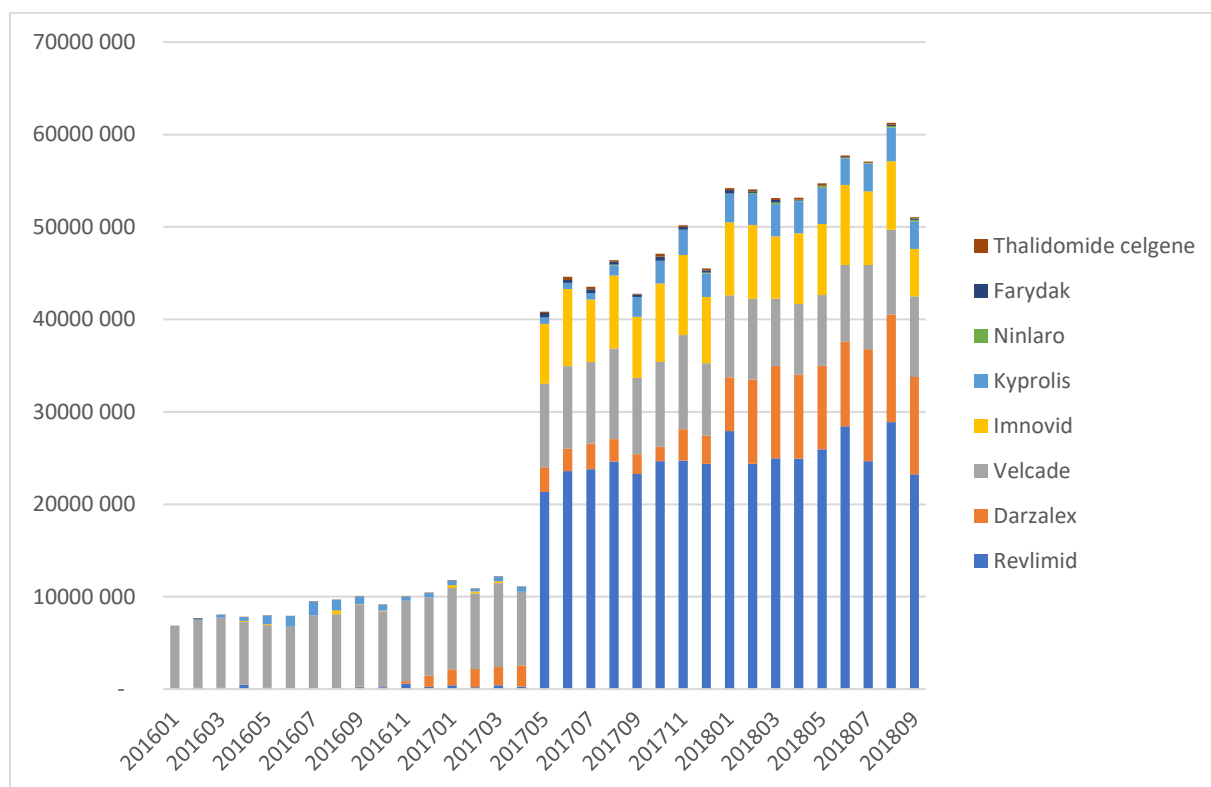
1. Behandling av benmargskreft, stamcellebehandling og legemidler

Bakgrunn/behov:

1. mai 2017 fikk helseforetakene finansieringsansvaret for en rekke legemidler til behandling av kreftsykdommer, og deriblant benmargskreft. Flere av disse legemidlene er svært kostbare, og det er ikke gjort metodevurderinger for flere av kombinasjonene/indikasjonene. Det er i tillegg nødvendig å se på disse legemidlene på gruppenivå, også der det finnes enkelte metodevurderinger. Både relativ effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet er relevant. Ved en bestilling av en fullstendig metodevurdering, kan det også være behov for å repetere hvilke vilkår legemidlene ble overført med i 2017, da salgstall tyder på at disse vilkårene ikke følges.

Salgsutvikling

Legemidler til behandling av benmargskreft er på generell basis priset svært høyt. Dette, i tillegg til bruk i kombinasjon, sekvens og økt overlevelse hos pasienter som fortsetter behandling, blir de totale kostnadene svært høye, og økende. Dette er vist i figuren under.



Datagrunnlaget er hentet fra sykehusapotekenes legemiddelstatistikk og viser salg i NOK per måned for de ulike legemidlene. Gapet i utgifter i mai 2017 forklares av overføring av finansieringsansvaret fra folketrygden til sykehusene for de perorale formuleringene; Revlimid, Imnovid, Thalidomide celgene, Farydak og Ninlaro. Trenden fra mai 2017 er at Revlimid og Darzalex øker. Revlimid har økt fra om lag 20 mill NOK i måneden til opp mot 30 mill NOK i august 2018. Darzalex har økt fra et salg på drøye 2,5 mill NOK i måneden i mai 2017 til over 10 mill NOK i måneden det siste kvartalet. Dette er godt hjulpet av to

positive beslutninger i NyeMetoder oktober 2017. Summen av legemidler til behandling av benmargskreft strekker seg til over 60 mill NOK per måned, estimert til 720 mill NOK per år.

Det er ikke kjent at hverken Danmark eller Sverige har gjort fullstendige metodevurderinger på området, og i samtaler med danske og svenske kollegaer, virker de svært interessert i at det gjøres en slik analyse i Norge.

Omfang/innretning:

Om benmargskreft

Benmargskreft (myelomatose, multippelt myelom, MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunoglobuliner og det antas at den maligne transformasjonen skjer i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute (1). Per i dag finnes ingen kurativ behandling mot myelomatose slik at målet med behandlingen derfor er å øke livskvalitet og livslengde for pasientene. Myelomatose er etter lymfom den vanligste hematologiske kreftsykdommen i Norge. I 2016 ble det diagnostisert 429 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 246 menn og 183 kvinner (1). Risikoen for å bli rammet av myelomatose tiltar med økt alter og omtrent 20 % av pasientene er < 60 år og cirka 10 % er mellom 60–65 år. Færre enn 1 % er < 40 år på diagnosetidspunktet. Medianalder ved diagnosetidspunktet er 71 år (2). Pasienten legger ofte først merke til vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes på grunn av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Pasienten har ofte betydelig nedsatt livskvalitet med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Anemi og infeksjoner er hyppige grunnet sviktende produksjon av normale antistoffer. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene (1).

Behandling av benmargskreft

Den medikamentelle behandlingen av benmargskreft er preget av utstrakt bruk av kombinasjoner hvor legemidler med ulike virkningsmekanismer kombineres, og forsøkes i sekvens. Det er ikke uvanlig at en og samme pasient mottar ulike legemiddelkombinasjoner i mange ulike sekvenser.

Relevante behandlinger

Det er i utgangspunktet 9 legemidler det er relevant å se på i ulike behandlingslinjer, alene eller i kombinasjon:

Bortezomib - Velcade

Daratumumab – Darzalex

Elotuzumab - Empliciti

Iksazmoib - Ninlaro

Lenalidomid - Revlimid

Karfilzomib – Kyprolis

Panobinostat - Farydak
 Pomalidomid – Imnovid
 Thalidomid – Thalidomid Celgene

Det er også interessant å se på stamcellebehandling som er en etablert del av dagens behandling

Kilder:

1. Oncolex. Myelomatose 2017 [Available from: <http://oncolex.no/Myelomatose>.
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2016. 2016.

2. Diagnostiske tester

Bakgrunn/behov:

- Stadig flere legemidler blir godkjent eller er under utvikling for kreft med bestemte mutasjoner. De fleste mutasjonene som det nå utvikles legemidler mot er sjeldne, og ofte tilstede i mange ulike krefttyper. Dette gjør at man kan komme i en situasjon hvor man bør teste pasienter for mange mutasjoner.
- Per i dag vil de fleste tester være tester som er aktuelle er enkelttester hvor man tester ett gen av gangen. Dette gjør at det vil være utfordrende å identifisere pasienter som vil ha nytte av ulike kreftlegemidler og at slik testing for mange mutasjoner neppe vil være kostnadseffektivt, i tillegg til at man risikerer at det ikke er nok tilgjengelig vev for alle analysene. Dette kan føre til at man ikke identifiserer pasienter som vil ha nytte av nye legemidler, spesielt for mutasjoner som forekommer sjelden for en gitt krefttype.
- Det finnes tre ulike prinsipper for å teste mange gener samtidig, alle basert på sekvenseringsteknologi:
 - o Fullgenomsekvensering sekvenserer alt pasientens DNA
 - o Fulleksomsekvensering sekvenserer de delene av pasientens DNA som blir dannet om til proteiner
 - o Genpaneler tester mange (noen hundre) gener, i hovedsak gener med kjent eller mistenkt onkogenet potensiale, samtidig.
- Alle teknologier omtales ofte som «Next Generation Sequencing» (NGS), et mulig bedre begrep er sekvenseringbasert analyse.
- Spesifikke behov
 - Behov for informasjon om nytt regelverk til relevante parter/aktører
 - Kartlegging av kapasitet og tilgjengelig metodikk for sekvenseringsbaserte analyser i norske sykehus i dag
 - Utredning av behovet for slike analyser fremover
 - Utredning av hvordan denne teknologien kan innføres på en hensiktsmessig måte, dersom det konkluderes med at den bør innføres nå.

- Behov for dialog og involvering av fagmiljøene, nettverk for persontilpasset medisin og Sykehusinnkjøp.

Omfang/innretning av metodevurderinger på nasjonalt nivå

- Fullstendige metodevurderinger
- Fokuserte, hurtige metodevurderinger

Behov for avklaringer vedrørende

- Rolle for mini-metodevurderinger

3. Koagulasjonsfaktorer

Utgår etter en ny vurdering.

4. Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

Bakgrunn/behov:

Anskaffelsen er i delt i to grupper

1. Direkteforhandling

- Spesialistgruppen vurderer disse legemidlene som klinisk så forskjellig at de ikke bør sammenstilles i en konkurranse da virkestoffene/virkningsmekanismene ikke kan erstatte hverandre
- Utfordringer er at dette er de dyreste legemidlene innen PAH: Adempas rabattert årskostnad [redacted] kroner, Flolan [redacted] kroner, Remodulin [redacted] kroner, Upravi [redacted] kroner
- Effektiv måte å få prisene ned på kan være en fullstendig HTA vurdering
- Rabattnivå mellom [redacted] %

2. Åpen anbudskonkurranse

- Dette er i utgangspunktet rimeligere legemidler og i tillegg fungerer konkurransen godt.
- Rabattnivåer mellom [redacted] %

I Norge brukes hovedsakelig de dyre produktene hvor vi har problemer med å få akseptable priser. Er dette kostnadseffektivt og er disse produktene bedre enn de rimeligere som er de mest brukte i Danmark?

5. Ablasjon

Foreslått sykdomsområde

Kateterablasjon ved atrieflimmer.

Bakgrunn

Atrieflimmer er den vanligste hjerterytmeforstyrrelsen og er forårsaket av et elektrisk kaos i forkamrene som får hjertet til å slå uregelmessig og ofte raskt. Atrieflimmer anslås å forekomme hos minst 1-2% av den norske befolkningen med hyppigere forekomst ved økende alder. Atrieflimmer øker risikoen for hjerneslag og hjertesvikt, og er forbundet

med økt dødelighet. En stor andel pasienter med atrieflimmer er symptomatiske og opplever varierende grader av begrensning på grunn av deres rytmeforstyrrelse. Behandling av atrieflimmer, for alle pasienter, innebærer å berolige den hurtige hjertefrekvensen og minimere tromboembolisk risiko. For symptomatiske pasienter har behandlingen også til hensikt å gjenopprette normal rytme (sinusrytme). Dette kan gjøres farmakologisk (med antiarytmiske medikamenter) eller gjennom såkalt kateterablasjon (som ikke utelukker tillegg av medisiner). Kateterablasjon har vist seg å være et effektivt alternativ til antiarytmisk behandling. I Norge utføres atrieflimmerablasjon ved 5 sentre. Kateterablasjon ved atrieflimmer involverer, i de fleste tilfeller, elektrisk isolering av lungevenene fra resten av venstre forkammer. Dette kan oppnås på flere måter og ved hjelp av ulike teknikker. I tillegg er det et stort antall metoder der ablasjonsintervensjonen utvides for å forbedre resultatene for visse pasientkategorier (se lista på ablasjonsapproacher nedenfor). Kateterablasjon ved atrieflimmer innebærer mange trinn der flere tekniske alternativer er tilgjengelige for hver strategi som kan bli relevant.

Behov og innretning

Internasjonale retningslinjer publiseres regelmessig om anbefalt behandling av atrieflimmer og også kateterablasjonens rolle i dette. I tillegg er det mange nylig publiserte og pågående studier som ser på de ulike aspektene ved atrieflimmer. Siden feltet inneholder mange forskjellige teknikker og utstyrsvalg, er det heterogenitet i de publiserte resultatene. Det er et behov for å få et samlet bilde av atrieflimmer som behandlingsmodalitet, både den kliniske effekten av ulike teknikker i ulike typer av atrieflimmer, ulike sikkerhetsaspekter og de økonomiske implikasjonene. Et nasjonalt ablasjonsregister for ablasjonsbehandling i Norge er under etablering (ABLA NOR). Dette vil kunne bidra til en oversikt over komplikasjoner, langsiktige oppfølgingsresultater og andre kvalitetsmål. En fullstendig metodevurdering av kateterablasjon ved atrieflimmer kan kritisk oppsummere det tilgjengelige vitenskapelige grunnlaget. Det kan inkludere en vurdering av resultatene som finnes ved bruk av ulike tekniske løsninger, dette kan være grunnlaget for anbefalinger i dette mangesidige området. Eventuelt kan arbeidet med metodevurderingen harmoniseres med en anbudsprosess hos Sykehusinnkjøp HF. Metodevurderingen ville ikke inkludere teknikker som involverer delvis eller fullstendig åpen kirurgi.

Ablasjonsapproacher:

- Lungeveenisolering med radiofrekvensenergi (RF) eller ballongteknikker (inklusive kryo)
- Utvidet ablasjon med linjer: cavotrikuspida istmus, taklinje, andre linjer
- Bakreveggisolering
- Ablasjon av ikke-lungevene-triggers
- Fokal ablasjon av LAA (venstre aurikkel)
- Ablasjon av complex fractionated atrial electrograms (CFAE)
- Fibroseablasjon identifisert gjennom voltage mapping eller magnetresonanstomografi (MRI) mapping
- Mapping og ablasjon av rotor
- Ablasjon av ganglionated plexi i venstre forkammer

Spesifikke grupper av redskap/tekniske løsninger ved atrieflimmerablasjon (ikke en fullstendig liste):

- Ablasjonskatetere (RF, kryo, laser & ultralyd, andre ballongteknikker)
- Diagnostiske katetere
- Mappingsystem for elektrisk kartlegging av forkamrene
- Robot og magnetstyrte løsninger
- Anatomisk kartlegging (lungevene (PV) venografi, datortomografi (CT), MRI, Rotasjonsangio)
- Perioperative hjelpemidler og overvåkning
- Utrustning for å følge opp resultater

6. TNF-alfa-hemmere/biologiske legemidler mot psoriasis

Bakgrunn/behov:

- Utfordringen er at nye legemidler går gjennom Nye metoder, mens legemidler som er godkjent før 2009 ikke har vært vurdert opp mot kostnadseffektivitet
- Mange av de eldre legemidlene er inkludert i rangeringen, men lavt rangert grunnet høye årskostnader. Ofte med ekstra kostnader første år grunnet oppstartdosering over det som er vedlikeholdsdosering i påfølgende år.
- For mange av indikasjonen er det flere behandlingsalternativer slik at om noen at de eldre, dyre legemidlene ikke leverer priser som er kostnadseffektive finnes det alternativer. Egnede områder kan være psoriasis, PsA og RA.