

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Skype - Telefonmøte

Tidspunkt: Mandag 25. mai kl. 08.45-9.45

Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Anette Grøvan
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

Kopi: Hege Bue, Statens legemiddelverk
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Dorthe Schultz, Strategi- og anskaffelsesavdelingen, OUS
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- | | |
|------------|--|
| Sak 082-20 | Protokoll fra møte 27. april 2020. <i>Til godkjenning.</i> |
| Sak 083-20 | Forslag: ID2020_018 (ID2014_015) Elosulfase alfa (Vimizim) som enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre. <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 084-20 | Forslag: ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling (HBO) til behandling av kronisk strålecystitt etter kreftbehandling. <i>Til drøfting.</i> |

Sak 085-20	Forslag: ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin (IVIg) til behandling ved PANS (Paediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome) og PANDAS (Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection) hos barn. <i>Til drøfting.</i>
Sak 086-20	Forslag: ID2020_023 Humanfibrinogen (Fibryga) ved behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens. <i>Til drøfting.</i>
Sak 087-20	Metodevarsel: ID2020_021 Akromionreseksjon ved Impingement syndrom i skulder - (Revurdering). <i>Til drøfting.</i>
Sak 088-20	Metodevarsel: ID2020_022 Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom (Revurdering). <i>Til drøfting.</i>
Sak 089-20	Metodevarsel: ID2020_025 Canakinumab (Ilaris) til behandling av familiær middelhavsfeber. <i>Til drøfting.</i>
Sak 090-20	Metodevarsel: ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. <i>Til drøfting.</i>
Sak 091-20	Metodevarsel: ID2020_027 Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av blødnings-episoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet. <i>Til drøfting.</i>
Sak 092-20	Metodevarsel: ID2020_028 Somapacitan til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD). <i>Til drøfting.</i>
Sak 093-20	Metodevarsel: ID2020_029 Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon. <i>Til drøfting.</i>
Sak 094-20	Metodevarsel: ID2020_030 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling. <i>Til drøfting.</i>
Sak 095-20	Presisering av navn på metoder og oppdrag etter MT (legemidler): ID 2018_081, ID2018_129 og ID2018_077. <i>Til orientering</i>
Sak 096-20	ID2016_080 MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi. Oppsummering oversiktsartikler. <i>Til drøfting.</i>
Sak 097-20	Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 27. april 2020

mandag 27. april 2020, 09:00 til 09:45

Skype møte

Deltakere

Bestillerforum RHF

Geir Tollåli, Jan Frich, Baard-Christian Schem, Henrik Andreas Sandbu, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Øyvind Melien, Trygve Ottersen, Elisabeth Bryn, Anette Grøvan, Ingrid Espe Heikkilä, Asbjørn Mack, Michael Vester, Sabrina Johannessen, Hanne Husom Haukland, Gunn Fredriksen, Martin Lerner, Helene Arentz-Hansen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Ellen Nilsen, Helene Orthagen

Fraværende: Runar Skarsvåg

Møteprotokoll

Sak 070-20. Protokoll fra møte 30. mars 2020. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 30.03.2020 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 071-20. Metodevarsel: ID2020_015_Robotassistert kirurgi som erstatning for prosedyrer med åpen eller laparoskopisk kirurgi. Flere mulige pasientgrupper / brede sykdomsspektre uten klar avgrensning. Til drøfting.

Robotassistert kirurgi er en etablert metode i spesialisthelsetjenesten innenfor mange ulike fagfelt. Videre innføring av denne typen teknologi bør inngå som del av randomiserte kontrollerte studier da det er ønskelig med mer dokumentasjon av effekter på ulike tilstander.

Beslutning

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.

Sak 072-20. Forslag ID2020_017_Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) av pasienter med benign prostata hyperplasi med mini-invasiv kirurgi gjennom kateter. Videreutvikling med temperaturkontroll og lokalanestesi. Til drøfting.

Beslutning

En metodevurdering med forenklet metodikk som sammenlikner TUMT-behandling med TUR-P-behandling i menn med benign prostatahyperplasi som har behov for kirurgisk behandling gjennomføres ved Folkehelseinstituttet. Det fokuseres da på effekt og sikkerhet av metoden, og det søkes fortrinnsvis etter randomiserte kliniske studier (RCTer) og systematiske oversikter publisert etter år 2000.

Sak 073-20. ID2018_125_Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft. Til drøfting.

Bestillerforum RHF ønsker at beslutning skal fattes på mest mulig oppdatert dokumentasjonsgrunnlag. Saken sendes tilbake til Statens legemiddelverk.

Beslutning

Statens legemiddelverk tar kontakt med firma som må levere en oppdatering av den helseøkonomiske modellen med siste tilgjengelige data i bestilling ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft. Statens legemiddelverk oppdaterer analysen basert på ny innlevering fra firma.

Sak 074-20. ID2019_052 Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år). Oppfølging av sak 82-19 fra 27.05.2019. Til drøfting.

Saken ble tatt opp i Bestillerforum RHF sitt møte 27.05.2019 (Sak 82-19). Rituksimab (Mabthera) fikk markedsføringstillatelse 03.03.2020 for indikasjonen (barn 2-18 år) i EMA.

Det er allerede bestilt en metodevurdering på indikasjonen hos voksne (ID2018_045).

Beslutning:

Oppdrag om en forenklet metodevurdering for indikasjonen hos barn (2-18 år) inkluderes i metodevurderingen som allerede er bestilt for indikasjonen hos voksne (ID2018_045).

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) både hos voksne og hos barn (2-18 år). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 075-20. ID2019_092 Brigatinib (Alunbrig) til førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Forespørsel om endring av løp for metodevurdering. Innspillskjema fra Takeda Norge AS. Til drøfting

Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon som viser likeverdig klinisk effekt.

Beslutning

Tidligere beslutning opprettholdes. Forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt mot alektinib (B) gjennomføres av Statens legemiddelverk for brigatinib (Alunbrig) som monoterapi til behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som tidligere ikke er behandlet med en ALK-hemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 076-20. ID2019_107 Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær periotonealkreft. Til drøfting

Det er brukt overlevelsesdata fra olaparib som dokumentasjonsgrunnlag i metodevurdering ID2019_107 Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær periotonealkreft. I metodevurderingen sak ID 2019_107 ble dokumentasjon med data fra annet virkestoff, olaparib, godtatt av Statens Legemiddelverk med følgende begrunnelse; Data fra niraparibs egen studie er for umodne til å kunne brukes direkte til ekstrapolering over lang tid. Fraværet av modne OS-data skyldes at pasientene lever lenge, og ikke mangler ved studiedesignet til niraparib. Både niraparib og olaparib er PARP-hemmere, og Studie 19 som undersøkte effekt og sikkerhet av olaparib sammenlignet med standardbehandling i en tilsvarende indikasjon, er foreløpig det beste tilgjengelige observasjonen av OS fordel for PARP-hemmere. Gitt likheten i virkningsmåten for de to PARP-hemmerne, studieutforming, pasientkarakteristika og innleverte indirekte sammenlignende dokumentasjon mellom de to legemidlene, aksepterer Statens Legemiddelverk at langtidsresultater fra olaparib kan brukes i modellen for niraparib armen. Kliniske eksperter som Statens Legemiddelverk har konferert i saken, støtter også dette.

Det er bestilt en hurtig metodevurdering av tilsvarende indikasjon for olaparib, ID2018_023, men det er ikke levert dokumentasjon fra innehaver av aktuell markedsføringstillatelse (AstraZeneca). Firma har gitt tilbakemelding til Statens legemiddelverk at det ikke vil leveres dokumentasjon på ID2018_023 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft i løpet av 2020.

Beslutning

På bakgrunn av ovennevnte ber Bestillerforum RHF Sykehusinnkjøp HF, LIS, utarbeide et prisnotat for tilsvarende indikasjon olaparib (ID2018_023 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft) som utkvittering for bestilling ID2018_023 slik at denne saken også kan tas til beslutning.

Sak 077-20. Mini-metodevurderinger i Nye metoder. Rapportering fra arbeid og workshop. Til orientering.

Workshop i mini-metodevurdering ble avholdt 25. november 2019 ved Oslo Universitetssykehus (oppfølging av sak 213-18 «Evaluerings av mini-metodevurderinger som del av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten»). Rapporten har også vært på innspillsrunde hos Referansegruppen til Nye metoder.

Beslutning

Bestillerforum RHF tar rapport fra workshop om mini-metodevurdering til orientering. Rapporten kan publiseres på FHI og Nye metoder sine nettsider. Forumet ber om at det fremlegges et utkast til strategidokument for videreutvikling av mini-metodevurderingsfunksjonen på neste heldagsmøte.

Sak 078-20. Nasjonale metodevurderinger i Nye metoder som gjelder screening. Overføring av oppdrag til Helsedirektoratet. Notat fra HOD til Helsedirektoratet. Til informasjon.

Helse- og omsorgsdepartementet har hatt til vurdering en sak om grenseoppgang mellom screeningtiltak og Nye metoder. Departementet har vurdert at etablering av nasjonale screeningprogram og utvidelser av eksisterende nasjonale screeningprogram ikke skal gjennom Nye metoder, men håndteres av Helsedirektoratet.

Beslutning

Nye metoder har gitt to oppdrag som gjelder nasjonale screeningprogram til Folkehelseinstituttet.

1. ID2018_030_Nasjonal aortascreening av 65-årige menn i Norge. Oppdraget er i ferd med å ferdigstilles av Folkehelseinstituttet. Ferdigstilt metodevurdering sendes til Bestillerforum RHF som utkvitterer rapporten og avgjør hvordan rapporten skal håndteres videre.

2. ID2019_048_Utvidelse av aldersgruppen i mammografiprogrammet – Innkalling av kvinner i alder 45-74 år til mammografi hvert annet år.
Saken overføres til Helsedirektoratet.

Sak 079-20. ID2016_080 MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi. Notat fra Folkehelseinstituttet Til drøfting.

Innspill fra bl.a. fageksperter ventes og saken settes opp til videre drøfting på neste møte i Bestillerforum RHF.

Beslutning

Saken tas til orientering.

Sak 080-20. Prosjekt verktøystøtte for Nye metoder - statusrapport. Til orientering.

På grunn av den pågående koronasituasjonen, er prosjektet etter avklaring med prosjekteier i Helse Sør-Øst RHF utsatt. Bakgrunnen for denne beslutningen er at prosjektet er helt avhengig av deltakelse og innspill fra mange aktører som nå må prioritere andre oppgaver.

Beslutning

Saken tas til orientering.

Sak 081-20. Eventuelt

Det var ingen saker under Eventuelt.

Saksnummer 083-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_018 (ID2014_015)_Elosulfase alfa (Vimizim) som enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre (forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Forslagstiller er Sykehusinnkjøp HF, LIS
- Metoden ble behandlet i Bestillerforum RHF 16.06.2014 (ID2014_015). Den gangen var ikke metoden finansiert av RHF-ene og oppdraget ble besluttet avsluttet 27.04.2015.
- Enzymerstatningsterapi (ERT): Behandling med Elosulfase alfa tilfører cellene manglende aktivt enzym.
- Morquios sykdom er sjeldent forekommende. Den finnes hos 1/270 000 personer.
- Årskostnad til behandling (40kg kroppsvekt): 8,58 millioner NOK. Omsetning av Vimizim 2018 var på 74 millioner, fordelt på 12 brukere.
- I Norge kjenner vi i 2019 til nærmere 20 personer med sykdommen.
- Finansieringen ble overført til regionale helseforetak fra 1.2.2019.
- Metoden er ikke metodevurdert: Det er behov for å vurdere relativ effekt av behandling med elosulfase alfa. Det er også behov for å vurdere om de svært høye kostnadene til behandling står i forhold til effekten.
- Sykdomsbildet ved MPS IVA er heterogent. Det er en glidende overgang fra alvorlige og tidlig debuterende former med rask sykdomsutvikling til mindre alvorlige former med senere utvikling av symptomer. Det er behov for å vurdere eventuelle kriterier for behandling med ERT.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt)

- Legemiddelet har vært finansiert via ordningen med individuell stønad, fram til den ble overført til regionale helseforetak.
- Legemiddelet har MT og er i bruk i norsk klinisk praksis.
- Ettersom legemiddelet ikke tidligere er metodevurdert, mener Legemiddelverket at metoden er egnet for metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Er forslagstillere- se over.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Har i øyeblikket ingen pasienter som er aktuelle for slik behandling. Det er meget kostbar behandling med begrenset klinisk effekt. Meget kostbar behandling bør prinsipielt metodevurderes. Kjenner ikke til at det foreligger noen etablerte alternativer.

Samlet vurdering/prioritering: Kan prioriteres for nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Ikke kjent med at har hatt noen pasienter med syndromet, og har ikke kjennskap til denne pasientgruppen eller behandlingen av denne.

Samlet vurdering/prioritering: Antagelig for lite dokumentasjon til at det er mulig å gjennomføre en hurtig metodevurdering, samtidig som legemidlet er svært dyrt. Forenklet vurdering bør gjennomføres som ser på effekt, sikkerhet og budsjettkonsekvenser

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Foreligger ikke noen nasjonal faglige retningslinje. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er hos RHF-ene siden 01.02.2019. Ble overført fra folketrygden og tatt i bruk uten metodevurdering. anbefaler metodevurdering.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener 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 18 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 forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Anne Marthe Ringerud
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	anne.marthe.ringerud@sykehusinnkjop.no
Dato for innsending av forslag	

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Elosulfase alfa (Vimizim) til behandling av mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Enzymerstatningsterapi (ERT). MOS IVA er en arvelig stoffskiftesykdom som først og fremst rammer skjelett og bindevev, men også mange organsystemer i kroppen. Kognitiv utvikling er som regel normal. Årsaken til sykdommen er mangel på et enzym (et protein) som er nødvendig for å bryte ned komplekse sukkerproteinforbindelser.

Behandling med Elosulfase alfa (Vimizim) tilfører cellene manglende aktivt enzym.

Vimizim fikk markedsføringstillatelsen i 2014. Anbefalt dosering 2 mg/kg kroppsvekt administrert én gang ukentlig.

Årskostnad til behandling (40kg kroppsvekt): 1 hetteglass (maks AUP 10 315,80) gir 5 mg, pr uke behov for 16 hetteglass jfr SPC (165 052 pr uke, pr 52 uker = 8,58 millioner NOK.

Morquios sykdom er sjeldent forekommende. Den finnes hos 1/270 000 personer. I Norge kjenner vi i 2019 til nærmere 20 personer med sykdommen.

Tall fra Reseptregisteret viser at antall brukere har økt fra 6 i 2016, 10 i 2017 og 12 i 2018. Omsetning i 2018 var på 74 millioner. Kostnad pr bruker i 2018 var da 6,2 millioner NOK (gjennomsnitt)

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

Elosulfase alfa (Vimizim) ble tatt i bruk hos pasienter med MPS IVA via ordningen med individuell stønad, finansieringen ble overført til regionale helseforetak fra 1.2.2019. Metoden er ikke metodevurdert.

Det er behov for å vurdere relativ effekt av behandling med elosulfase alfa. Det er også behov for å vurdere om de svært høye kostnadene til behandling står i forhold til effekten.

Sykdomsbildet ved MPS IVA er heterogent, Det er en glidende overgang fra alvorlige og tidlig debuterende former med rask sykdomsutvikling til mindre alvorlige former med senere utvikling av symptomer. Det er behov for å vurdere eventuelle kriterier for behandling med ERT.

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

Metodevurderingen bør inneholde en sammenligning av ERT og standard støttebehandling ved MPS IVA, både med hensyn til relativ effekt på kliniske relevante endepunkt og kostnader knyttet til behandlingen.

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

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

ERT (Vimizim) har vært tilgjengelig siden 2014 via ordningen med individuell refusjon. Ifølge SPC er effekten av Vimizim vurdert i kliniske studier der primære og sekundære endepunkt har vært endring i 6-minutters gangtest (meter) og 3-minutters trappegåing (trapper/minutt), samt KS-konsentrasjon i urin fra baseline til uke 24.

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | ☒ | ☐ |
| En 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 | ☐ | ☐ |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | ☐ | ☐ |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Leverandøren har ikke levert dokumentasjon til en metodevurdering innenfor Folketrygdfinansieringssystemet (blåresept)

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

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

8. Finansieringsansvar Ja Nei

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

Eventuelle kommentarer:

Finansieringsansvar overført til RHF 1.2.2019

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Flere, blant annet (barne)nevrologi

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

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

Juridiske



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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Varierende, Forventet levealder er avhengig av alvorlighetsgraden av sykdommen, med en betydelig forkortet levealder for de med alvorlig sykdom. Det er likevel rapportert om personer som har hatt tilnærmet normal levealder og som har blitt over 70 år gamle.

Forventet effekt

Usikker relativ effekt og klinisk relevant effekt.

Sikkerhet og bivirkninger

Metoden har MT

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Opptil 20 personer (2019)

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Omsetning av Vimizim 2018 var på 74 millioner, fordelt på 12 brukere (kilde Reseptregisteret)

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

Informasjon om sykdommen: <https://frambu.no/diagnose/morquios-sykdom/>
 Tidligere bestilling av metodevurdering: <https://nyemetoder.no/metoder/elosulfase-alfa-vimizim>
 Preparatomtalen: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimizim-epar-product-information_no.pdf
 NT-rådets anbefaling (Sverige) [https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c42d60/1535626543451/Elosulfas-alfa-\(Vimizim\)150422.pdf](https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c42d60/1535626543451/Elosulfas-alfa-(Vimizim)150422.pdf)
 NICE guidance: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2/chapter/1-Guidance>

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

BioMarin International Limited

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

Metoden har MT

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

Metodevurdering ble bestilt 16.6.2014, men oppdraget ble avsluttet 27.4.2015 med referanse til at det bare er legemidler som de regionale helseforetakene har finansieringsansvar for som skal metodevurderes og behandles i beslutningsforum for nye metoder. Finansieringsansvaret er nå hos RHF og det er dermed behov for metodevurdering.

18. 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 forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ansatt i Sykehusinnkjøp.



Bestilling nr: ID2020_018

Tittel på bestillingen:

Elosulfase alfa (Vimizim) til behandling av Morquio A-syndrom

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Vimizim (elosulfase alfa) fikk norsk markedsføringstillatelse i 2014 for behandling av mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre (1). Legemiddelverket mottok i 2015 en søknad om finansiering i spesialisthelsetjenesten, men denne metodevurderingen ble avbestilt samme år, fordi finansieringen ble overflyttet Folketrygden. Metoden har derfor ikke vært metodevurdert. Legemiddelet har vært finansiert via ordningen med individuell stønad, fram til den på nytt ble overført til regionale helseforetak fra 1.2.2019.

MPS er en sjelden, arvelig, medfødt stoffskiftesykdom som først og fremst rammer skjelett og bindevev, men også mange organsystemer i kroppen. Kognitiv utvikling er som regel normal. Årsaken til sykdommen er mangel på et lysosomalt enzym som er nødvendig for å bryte ned komplekse sukkerproteinforbindelser (mukopolysakkaridene (MPS) keratansulfat og kondroitinsulfat). Der denne enzymaktiviteten er fraværende eller redusert, akkumuleres og avleires MPS i den lysosomale delen av celler over hele kroppen, og gir utstrakt forstyrrelse av celle-, vevs- og organfunksjoner, hvilket gir skade og økende sykdomstegn over tid (fremadskridende funksjonsnedsettelse). Elosulfase alfa sørger for tilførsel av det eksogene enzymet N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase, og fører til gjenopptatt aktivitet i lysosomene (1, 2, 3).

Kliniske studier av Vimizim vurderte virkningen av behandlingen på de systemiske utslagene av MPS IVA på flere felt, blant annet utholdenhet, respiratorisk funksjon, veksthastighet og mobilitet, samt KS-konsentrasjon i urin. I seks kliniske studier ble til sammen 235 pasienter med MPS IVA registrert og behandlet med Vimizim, blant annet en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, klinisk fase III-studie med 176 pasienter i alderen 5-57 år (1).

Elosulfase alfa administreres som en intravenøs infusjon, dosert 2 mg/kg over fire timer, gitt en gang per uke. Barn doseres på samme måte som voksne. Utredning og oppstart skjer på universitetssykehus.

I 2019 var det kjent 20 tilfeller av sykdommen i Norge, det anslås at den rammer ved 1 av 270 000 fødsler (2). Tall fra Reseptregisteret viser at antall brukere har økt fra 6 i 2016, 10 i 2017 og 12 i 2018.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

1 hetteglass á 1 mg/ml, 5 ml koster 10 315,80 NOK (maks AUP inkl. mva)

Kostnad for ett års behandling pasient 40 kg: om lag 8,5 millioner NOK (maks AUP inkl mva)

Kostnad for ett års behandling pasient 75 kg: om lag 16 millioner NOK (maks AUP inkl mva)

Finansieringsordning:

Sykehusfinansiering

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

Usikkert



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Legemiddelet har MT og er i bruk i norsk klinisk praksis. Ettersom legemiddelet ikke tidligere er metodevurdert, mener Legemiddelverket at metoden er egnet for metodevurdering.

Kilder:

1: EMA, 2019, Preparatomtale for Vizim

2: <https://nhi.no/sykdommer/sjeldne-tilstander/m/mps-iv/>

3: <https://frambu.no/diagnose/morquios-sykdom/>

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_018

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 01.02.2019 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden, tatt i bruk uten metodevurdering, anbefaler metodevurdering

Saksnummer 084-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling (HBO) til behandling av kronisk strålecystitt etter kreftbehandling (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller er seksjonsoverlege ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling, Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus.
- Forslaget gjelder en ny indikasjon for en etablert metode.
- Hyperbar oksygenbehandling innebærer at pasienten puster 100 % oksygen under forhøyet omgivelsestrykk i et trykkammer to timer daglig, fem dager/uke i seks uker. Behandlingen skjer poliklinisk ved en nasjonal behandlingstjeneste. Formålet er å stimulere til innvekst av nye blodkar i kronisk stråleskadet vev, altså å behandle den tilgrunnliggende årsaken til symptomgivende sykdom.
- Kronisk strålecystitt er en senfølge etter kreftbehandling som innebærer store plager for pasientgruppen og reduserer pasientens livskvalitet, og hvor det ikke finnes annen behandling enn symptomlindrende tiltak med begrenset effekt.
- HBO er veletablert behandling for stråleskader etter kreftbehandling i bekkenregionen.
- Ved gjennomgang av de nasjonale tjenestene i 2009 ble strålecystitt fjernet som godkjent indikasjon da effekt av behandlingen på blæren ikke var godt nok dokumentert.
- Dagens behandling er kun symptomatisk med smertestillende medikamenter, instillasjoner av laluril eller Cystistat i blæren og evt. innleggelser i sykehusavdeling for gjennomskyll og blodtransfusjoner. HBO vil kunne stimulere til neoangiogenese og gi reduksjon av symptomer fra stråleskadet blære. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud og forhåpentligvis redusere behovet for symptomatisk behandling.
- HBO-tilbudet ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling er ikke inkludert i faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av senfølger etter kreftbehandling.
- Forslagsstiller foreslår å vurdere reduksjon i strålerelaterte bivirkninger ved HBO-behandling for strålecystitt etter kreftbehandling, herunder reduksjon i symptombyrde, reduksjon i blødningstilstand som krever sykehusinnleggelse samt bedret livskvalitet for pasienter med kronisk strålecystitt.
- Forskning og erfaring med metoden tilsier at HBO er en sikker behandling med lite uttalte og forbigående bivirkninger.
- Det vil ikke medføre problemer med behandlingskapasitet eller økning i ventetid dersom kronisk strålecystitt godkjennes som indikasjon for HBO ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling. Sentralisering av behandlingstilbudet er ressursbesparende og medfører likt tilbud til hele landets befolkning.
- Det henvises gjennomsnittlig 32 pasienter årlig med hovedvekt på blæresymptomer etter bestråling av bekkenregionen.
- Forslaget er støttet av Referansegruppen for nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling jfr. referansegruppens årsrapport for 2019
- Forslagsstiller viser til nordisk forskningsstudie, fase II-III som støtter at behandlingen har effekt og er sikker.

NYE METODER

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Metoden brukes i Norge for pasienter som har symptomer på stråleskade i flere områder i bekkenet, men ikke for symptomer kun i blære (strålecystitt).
- Det er identifisert en RCT publisert i Lancet Oncology, to systematiske oversikter, to relevante norske metodevurderinger/oversikter. Det er ikke identifisert pågående kliniske studier.
- Det er tidligere utarbeidet en metodevurdering om hyperbar oksygenbehandling ved osteonekrose ([ID2017_088](#)). Beslutningsforum bestemte på bakgrunn av denne at hyperbar oksygenbehandling kan fortsettes å brukes ved denne indikasjonen.
- Det ser ikke til å være mye ny dokumentasjon i form av randomiserte, kontrollerte studier.
- FHI kan gjennomføre en metodevurdering med forenklet metodikk og fokus på effekt og sikkerhet.
- FHI ønsker en avklaring på om det skal inkluderes helseøkonomi i denne metodevurderingen. Det kan være mulig å gjenbruke deler av modellen som ble brukt i metodevurdering om hyperbar oksygenbehandling ved osteonekrose, men dette forutsetter at den nødvendige informasjonen er tilgjengelig. Hvis helseøkonomisk evaluering og involvering av kliniske fagekspert og brukere er ønsket, vil dette være en fullstendig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill:

Det er klinisk behov for metoden. Strålecystitt er sjeldent, men svært plagsomt og reduserer livskvaliteten hos de affiserte. Pasienter har hatt god effekt av metoden. Flere får tilbud om re-behandling etter 1-2 år, har lite erfaring med effekten av dette. Finnes en RCT fra en Nordisk gruppe publisert i 2019 (RICH-ART studien). Behandlingsalternativ er lokal behandling (installasjon av hyaluronat el likn, i blæren) som utføres av uroterapeut/urolog). Må ofte gjentas. Noen har god effekt av dette. Andre forhold: Dokumentasjon av og behovet for re-behandling etter HBO? Er sentralisering en forutsetning? Metoden krever at pasienten oppholder seg i Bergen i 5-6 uker, dette er en stor ulempe for pasienter fra HSØ.

Samlet vurdering / prioritering:

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, prostatakreft, og tykk- og endetarmskreft. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener 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 18 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 forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Seksjonsoverlege Guro Vaagbø
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling, Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus.
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	guro.vaagbo@helse-bergen.no/91569011
Dato for innsending av forslag	04.03.2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Hyperbar oksygenbehandling (HBO) for kronisk strålecystitt etter kreftbehandling.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Hyperbar oksygenbehandling innebærer at pasienten puster 100 % oksygen under forhøyet omgivelsestrykk i et trykkammer to timer daglig, fem dager/uke i seks uker. Behandlingen skjer poliklinisk ved en nasjonal behandlingstjeneste. Utenbys pasienter bor på pasienthotell. Formålet er å stimulere til innvekst av nye blodkar i kronisk stråleskadet vev, altså å behandle den tilgrunnliggende årsaken til symptomgivende sykdom.

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

Kronisk strålecystitt er en senfølge etter kreftbehandling som innebærer store plager for pasientgruppen og hvor det ikke finnes annen behandling enn symptomlindrende tiltak med begrenset effekt.

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

Reduksjon i strålerelaterte bivirkninger ved HBO-behandling for strålecystitt etter kreftbehandling.

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

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

Strålebehandling med bekkenfelt er etablert behandling for flere krefttyper (gynekologisk kreft, prostatakreft, endetarmskreft). En liten andel av de bestrålte pasientene utvikler senfølger etter strålebehandlingen som kan redusere livskvaliteten deres i betydelig grad. Etter bestråling med bekkenfelt, vil pasientene i varierende grad kunne få symptomer på stråleskader fra tynn- og tykktarm, blære, vaginalslimhinne og knokkelvev i bekkenringen. De har som oftest symptomer fra flere organer. Stråleskadet vev er preget av henfall av små, ernærende blodkar, fibrose og varierende grad av nekrose/fisteldannelse. HBO vil kunne stimulere til neoangiogenese i hypoksisk vev. HBO har blitt benyttet som terapi for slike stråleskader siden Seksjon for hyperbarmedisin ble opprettet i 1994. Ved gjennomgang av de nasjonale tjenestene i 2009 ble strålecystitt fjernet som godkjent indikasjon da effekt av behandlingen på blæren ikke var godt nok dokumentert. Disse pasientene behandles nå kun symptomatisk med smertestillende medikamenter, instillasjoner av Ialuril eller Cystistat i blæren og innleggelser i sykehusavdeling for gjennomskyll og blodtransfusjoner om de blør så mye fra blæren at de får blæretamponade. HBO vil kunne stimulere til neoangiogenese, behandle den tilgrunnliggende årsaken og gi reduksjon av symptomer fra stråleskadet blære. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud og forhåpentligvis redusere behovet for symptomatisk behandling. Den nasjonale behandlingstjenesten har samarbeidet med de øvrige nordiske offentlige behandlingstrykkammeranlegg om et forskningsprosjekt som viser at HBO kan være et godt behandlingsalternativ også ved denne formen for stråleskade (se publikasjon under). Resultatene er diskutert med Referansegruppen for Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling, som anbefaler å søke godkjenning av HBO for denne indikasjonen (jfr årsrapport for referansegruppen for 2019).

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En 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	☒	☐

Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis

☐
☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

HBO er veletablert behandling for stråleskader etter kreftbehandling i bekkenregionen. Mange pasienter som behandles med HBO for strålebivirkninger fra tarm eller bekkenring har også strålecystitt. De med strålecystitt som ledd i symptomer fra flere områder i bekkenet får altså HBO i dag, mens det ikke er en godkjent indikasjon for de som kun har symptomer fra blæren.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket*

☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk behandlingstrykkammer

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☒

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

8. Finansieringsansvar

Ja

Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

☒
☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

☒
☐

Eventuelle kommentarer:

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

Ja

Nei

☐
☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Det er et savn at HBO-tilbudet ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ikke er inkludert i faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av senfølger etter kreftbehandling.

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja ☐ Nei ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Pasientgruppen følges opp av fagområdene Onkologi, Urologi og/eller Allmennpraksis. Metoden vil kun få konsekvens for pårørende om pasienten er i behov av ledsager under behandlingsoppholdet.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Kroniske stråleskader er i liten grad livstruende, men kan medføre en betydelig symptombyrde som i stor grad reduserer pasientens livskvalitet.

Forventet effekt

Reduksjon i symptombyrde, reduksjon i blødningstilstand som krever sykehusinnleggelse samt bedret livskvalitet for pasienter med kronisk strålecystitt.

Sikkerhet og bivirkninger

Så vel forskning som 26 års erfaring med metoden tilsier at HBO er en sikker behandling med lite uttalte og forbigående bivirkninger. De vanlig forekommende bivirkninger til HBO er utligningsproblemer til mellomørene, forbigående tretthet og forbigående synsendringer.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Tall fra de årene vi har forsket på pasientgruppen tilsier at det henvises gjennomsnittlig 32 pasienter årlig med hovedvekt på blæresymptomer etter bestråling av bekkenregionen.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det vil ikke medføre problemer med behandlingsskapasitet eller økning i ventetid dersom kronisk strålecystitt godkjennes som indikasjon for HBO ved Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling. Sentralisering av behandlingstilbudet er ressursbesparende og medfører likt tilbud til hele landets befolkning.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

[Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy \(RICH-ART\): a randomised, controlled, phase 2-3 trial.](#)
Oscarsson N, Müller B, Rosén A, Lodding P, Mölne J, Giglio D, Hjelle KM, Vaagbø G, Hyldegaard O, Vangedal M, Salling L, Kjellberg A, Lind F, Ettala O, Arola O, Seeman-Lodding H.
Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):1602-1614.

[Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis after pelvic radiotherapy: Systematic review of the recent literature.](#)
Villeirs L, Taillly T, Ost P, Waterloos M, Decaestecker K, Fonteyne V, Van Praet C, Lumen N.
Int J Urol. 2020 Feb;27(2):98-107.

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

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

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

Søknaden er støttet av Referansegruppen for nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling jfr referansegruppens årsrapport for 2019
<https://forskningsprosjekter.ihelse.net/senter/rapport/NK-HB3/2019>

18. 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 forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller er seksjonsoverlege ved nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling, men har for øvrig ingen interesser/interessekonflikter.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling (HBO) for kronisk strålecystitt etter kreftbehandling

1.1 Oppsummering

Forslag fra Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling; Haukeland Universitetssykehus, om å inkludere strålecystitt etter kreft som indikasjon for hyperbar oksygenbehandling. Metoden går ut på å la pasienter puste 100 % oksygen i et trykkammer med forhøyet atmosfærisk trykk, for å stimulere til nydannelse av blodkar i stråleskadd vev.

Populasjon: Pasienter med strålecystitt etter kreftbehandling **Komparator:** Smertestillende legemidler, blæreinstillasjon av iAluril® eller Cystistat, sykehusinnleggelse for gjennomskyll og blodtransfusjoner ved blødning

Intervensjon: Hyperbar oksygenbehandling **Utfall:** Symptomfrihet, uønskede hendelser, livskvalitet

1.2 Type metode	1.3 Finansieringsansvar	1.4 Status for godkjenning	1.5 Fagfelt i MedNytt
☐ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☒ Annet: prosedyre	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking Kommentar: Kammeret som benyttes er CE-merket	1: Nyrer og urinveier 2: Velg område

1.6 Status for bruk

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

Kommentar: Metoden brukes i Norge for pasienter som har symptomer på stråleskade i flere områder i bekkenet, men ikke for symptomer kun i blære (strålecystitt). Strålecystitt ble fjernet som indikasjon i 2009 pga mangelfull dokumentasjon på effekt.

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering
☒ Annen metodevurdering
☒ Forenklet metodikk

Andre produkter

☐ Kartleggingsoversikt
☐ Forenklet metodikk
☐ Formidling
☐ Annet:

1.8 Aktuelle områder for metoden

☒ Effekt ☐ Etikk
☒ Sikkerhet ☐ Jus
☐ Helseøkonomi ☐ Annet:
☐ Organisatorisk

Kommentar: Det ser ikke til å være mye ny dokumentasjon i form av randomiserte, kontrollerte studier. FHI kan gjennomføre en metodevurdering med forenklet metodikk og fokus på effekt og sikkerhet av hyperbar oksygenbehandling ved strålecystitt. FHI ønsker en avklaring på om det skal inkluderes helseøkonomi i denne metodevurderingen. Det kan være mulig å gjenbruke deler av modellen som ble brukt i metodevurdering om hyperbar oksygenbehandling ved osteonekrose, men dette forutsetter at den nødvendige informasjonen er tilgjengelig. Hvis helseøkonomisk evaluering og involvering av kliniske fageksperter og brukere er ønsket, vil dette være en fullstendig metodevurdering.

2. Punktoppsummering

ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling (HBO) for kronisk strålecystitt etter kreftbehandling

2.1 Om metoden

- Forslag fra Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland Universitetssykehus
- Strålecystitt etter kreft ønskes innført som indikasjon for hyperbar oksygenbehandling
- I 2009 ble strålecystitt fjernet som godkjent indikasjon for hyperbar oksygenbehandling som følge av mangelfull dokumentasjon av effekt
- Metoden går ut på å la pasienter puste 100 % oksygen i et trykkammer med forhøyet atmosfærisk trykk, for å stimulere til nydannelse av blodkar i stråleskadd vev
- Behandlingen varer ca. to timer per dag, og pasientene behandles fem dager/uke i seks uker ved poliklinikk hos nasjonal behandlingstjeneste
- Det er estimert at 32 pasienter kan være aktuell for hyperbar oksygenbehandling hvert år
- Dagens behandling:
 - Smertestillende legemidler
 - Månedlig instillasjon av hyaluronsyre (iAluril® eller Cystistat) i blæren
 - Gjennomskylling av blære og blodtransfusjon på sykehus, ved blødning og blæretamponade

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Én RCT publisert i 2019 i Lancet Oncology:
 - Totalt n=84 pasienter
 - Hyperbar oksygenbehandling versus standardbehandling
 - Primærutfallsmål: symptomfrihet
- To systematiske oversikter som spesifikt omhandler hyperbar oksygenbehandling ved strålecystitt.
 - 2020: 20 artikler med totalt n=815 pasienter, 1 RCT. Lav kvalitet på evidensen.
 - 2018: 13 artikler med totalt 602 pasienter, 1 RCT
- To norske metodevurderinger/systematiske oversikter:
 - Hyperbar oksygenbehandling ved osteonekrose, 2019, ID2017_088
 - Effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår, 2015
- Det er ikke identifisert noen pågående kliniske studier

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Det kan gjøres en metodevurdering med forenklet metodikk, med fokus på effekt og sikkerhet om hyperbar oksygenbehandling ved strålecystitt
- Det ønskes en avklaring på om helseøkonomi skal inkluderes i en eventuell metodevurdering
 - Deler av den helseøkonomiske modellen fra metodevurdering om hyperbar oksygenbehandling ved osteonekrose kan muligens gjenbrukes, forutsatt at nødvendig informasjon er tilgjengelig.

3. Beskrivelse av metoden

ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling (HBO) for kronisk strålecystitt etter kreftbehandling

Generisk navn	Hyperbar oksygenbehandling
Produktnavn	<i>Ikke relevant</i>
Produsenter	<i>Ikke relevant</i>

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Forslaget er innsendt fra Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland Universitetssykehus, som ønsker å inkludere strålecystitt etter kreft som indikasjon for hyperbar oksygenbehandling. Ifølge forslaget ble strålecystitt fjernet som godkjent indikasjon for denne behandlingen i 2009 som følge av mangelfull dokumentasjon av effekt. I nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling, og oppfølging av blære- og urotelkreft er imidlertid hyperbar oksygenbehandling nevnt som et mulig behandlingsalternativ ved hematuri som følge av stråleindusert cystitt (1). Ifølge forslaget varer behandlingen ca. to timer daglig, og pasientene behandles fem dager/uke i seks uker ved poliklinikk hos nasjonal behandlingstjeneste. Tilreisende pasienter bor på pasienthotell i denne perioden. Metoden går ut på å la pasienter med kronisk strålecystitt puste 100 % oksygen i et trykkammer med forhøyet atmosfærisk trykk. Hensikten med behandlingen er å stimulere til neovaskularisering (nydannelse av blodkar) i stråleskadd vev.
Potensiell nytte	Hyperbar oksygenbehandling skal kunne redusere symptomer på strålecystitt gjennom å stimulere til nydannelse av blodkar i blærevevet (2). Dette vil føre til økt blodtilførsel og dermed bedret oksygenering av vevet, som igjen vil gi forbedret tilheling (2). Ifølge forslaget vil denne behandlingen komme i tillegg til dagens behandling (se under), og vil forhåpentligvis kunne redusere pasientens behov for symptomatisk behandling og eventuell sykehusinnleggelse (f.eks. ved blødning). I tillegg til å bedre og redusere symptomer, vil metoden også kunne bidra til bedret livskvalitet for pasientene.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Ifølge forslaget er hyperbar oksygenbehandling en sikker behandling med få og forbigående bivirkninger, som f.eks. utligningsproblemer til mellomørene, forbigående tretthet og forbigående synsendringer. Andre, mer alvorlige bivirkninger inkluderer oksygenforgiftning og lungeskade, f.eks. pneumotoraks (punkttert lunge) (3). Generelt vil bivirkninger etter hyperbar oksygenbehandling være milde og forbigående såfremt behandlingen ikke varer mer enn to timer om gangen, og at trykket inne i kammeret er ≤ 3 ATA (3 ganger høyere enn vanlig atmosfærisk trykk) (3).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Strålecystitt kan oppstå akutt eller som kronisk senskade etter ioniserende stråling mot bekken, f.eks. gjennom kreftbehandling (4;5). Det er ikke helt forstått hvordan strålecystitt oppstår, men flere mekanismer er involvert og medfører inflammasjon og skade på urotel (cellelag på innsiden av blære), muskulatur og vaskulatur (blodårer) (4). Vevet ender opp som kronisk hypoksisk (mangel på oksygen), hypovaskulært (mangel på blodårer) og fibrotisk (økt bindevev), og blæren får dermed dårligere funksjon (6). Kliniske symptomer på strålecystitt varierer av alvorlighetsgrad, men kan inkludere blant annet økt trang og hyppigere vannlating, dysuri (smertefull urinering), urininkontinens, og hematuri (blod i urin) (7).

	Forslagsstiller har estimert at ca. 32 pasienter henvises med blæresymptomer etter bestråling av bekkenregionen hvert år, og som dermed kan være aktuelle for hyperbar oksygenbehandling.
Dagens behandling	Ifølge forslaget behandles strålecystitt symptomatisk med smertestillende legemidler. Ved blødning som medfører blæretamponade legges pasienten inn på sykehus med gjennomskylling av blære. Det benyttes også instillasjon av iAluril® eller Cystistat i blæren. Disse produktene er klassifisert som medisinsk utstyr, og inneholder blant annet hyaluronsyre som kan fungere som en erstatning for blærens skadde slimhinne (glykosaminglykan) (8;9). Produktene installeres i blæren 1 gang per uke i 4 uker, deretter 1-2 installasjoner per måned (8;9).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

3.2 Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft [Nasjonalt faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. IS-2894. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/blaerekreft-handlingsprogram>
2. Buboltz JB, Cooper JS. Hyperbaric Soft Tissue Radionecrosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, StatPearls Publishing LLC.; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482261/>
3. Johns Hopkins Medicine. Complications of Hyperbaric Oxygen Treatment [Nettside]. The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Hospital, and Johns Hopkins Health System [cited 28.04.2020]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/complications-of-hyperbaric-oxygen-treatment>
4. Browne C, Davis NF, Mac Craith E, Lennon GM, Mulvin DW, Quinlan DM, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology and Management for Radiation Cystitis. Advances in urology 2015;2015:346812.
5. Klepp O. Strålebehandling [Nettside]. Store medisinske leksikon [updated 20.10.2018; cited 27.04.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/str%C3%A5lebehandling#-Bivirkninger>
6. Cooper JS, Hanley ME, Robins M. Hyperbaric Treatment Of Delayed Radiation Injury. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, StatPearls Publishing LLC.; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470447/>
7. Horan N, Cooper JS. Radiation Cystitis And Hyperbaric Management. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, StatPearls Publishing LLC.; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470594/>
8. Juno Pharmaceuticals. iAluril - GAG layer therapy [Nettside]. Juno Pharmaceuticals, [updated 10.12.2015; cited 28.04.2020]. Available from: <http://www.ialuril.com.au/patient-how-does-ialuril-work.php>
9. RELIS. Identifikasjon av Cystistat [Nettside]. RELIS, [cited 28.04.2020]. Available from: https://relis.no/sporsmal_og_svar/4-784?source=relisdb

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling (HBO) for kronisk strålecystitt etter kreftbehandling

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi identifiserte én avsluttet klinisk studie i clinicaltrials.gov, som ble publisert i Lancet 2019 (10). Denne artikkelen er også nevnt av forslagsstiller. Studien består av 87 pasienter, som er randomisert til enten hyperbar oksygenbehandling (n=42), eller standardbehandling (n=45) (10). Det primære utfallsmålet var symptomfrihet målt ved hjelp av EPIC (Expanded Prostate cancer Index Composite) (10). Utover dette er det ikke identifisert noen pågående kliniske studier for hyperbar oksygenbehandling av strålecystitt.

4.2 Pågående kliniske studier

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

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det er identifisert to norske metodevurderinger/systematiske oversikter som omhandler hyperbar oksygenbehandling (11). Den ene rapporten ble publisert i 2019, og undersøker effekt og sikkerhet, samt kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger av hyperbar oksygenbehandling ved osteonekrose (11). Beslutningsforum bestemte på bakgrunn av denne at hyperbar oksygenbehandling kan fortsettes å brukes ved denne indikasjonen (12). Den andre rapporten ble publisert i 2015, og undersøker effekt av hyperbar oksygenbehandling ved to indikasjoner; henholdsvis senskader etter stråleterapi, og ved diabetiske fotsår (13).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har identifisert to systematiske oversikter fra 2018 og 2020, som spesifikt omhandler hyperbar oksygenbehandling ved strålecystitt (14;15). Oversikten av Villeirs <i>et al</i> (2020) består av totalt 20 artikler (=815 pasienter), hvorav kun én er en randomisert, kontrollert studie (14). Forfatterne anser kvaliteten på evidensen som lav (14). Denne artikkelen er også oppgitt av forslagsstiller. Den andre oversikten av Cardinal <i>et al</i> (2018), består av 13 artikler (=602 pasienter), også den med kun én randomisert, kontrollert studie (15). Det er i tillegg identifisert én Cochrane-oversikt fra 2016 som omhandler hyperbar oksygenbehandling ved stråleindusert vevsskade (16), og to systematiske oversikter fra 2015 og 2016 som omhandler ulike behandlingsalternativer ved smerte i blære og interstitiell cystitt, hvor hyperbar oksygenbehandling inngår som en av behandlingene (17;18). Det er identifisert to pågående systematiske oversikter i PROSPERO (19;20). Den ene er planlagt å være en systematisk oversikt som skal omhandle hyperbar oksygenbehandling ved strålecystitt, og skulle etter planen vært ferdig i 2018 (19). Den andre er planlagt som en systematisk oversikt og metaanalyse som skal omhandle effekt av ulike behandlinger ved senskader etter kreftbehandling, hvor effekt av hyperbar oksygenbehandling skal sammenliknes med intravesikulær innsetting av hyaluronsyre (f.eks. iAluril® eller Cystistat) (20). Denne var planlagt å være ferdig i 2016 (20). Ifølge PROSPERO er ingen av disse systematiske oversiktene ferdigstilt (19;20).
Metodevarsel	Det er identifisert en tidligere egnethetsvurdering i Nye Metoder-systemet som omhandler hyperbar oksygenbehandling, da med indikasjon for forebygging og/eller behandling av osteonekrose (ID2017_088) (12). Basert på dette varslat fikk FHI i oppdrag om å utføre en fullstendig metodevurdering, som ble levert i 2019 (se over).

Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>
--	----------------------

4.5 Referanser

10. Oscarsson N, Muller B, Rosen A, Lodding P, Molne J, Giglio D, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial. *The Lancet Oncology* 2019;20(11):1602-14.
11. Kornør H, Desser A, Harboe I. Hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose [Fullstendig metodevurdering]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019. ID2017_088. Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/bilder/rapporter-og-trykksaker/2019/hyperbar-oksygenbehandling-av-osteonekrose--metodevurdering-2019.pdf>
12. Nye Metoder. Hyperbar oksygenbehandling (HBO) - Forebygging eller behandling av osteonekrose [Nettside]. Nye Metoder [cited 28.04.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/hyperbar-oksygenbehandling-hbo>
13. Lauvrak V, Frønsdal KB, Ormstad SS, Vaagbø G, Fure B. Effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår [Systematisk oversikt]. Oslo: Kunnskapssenteret; 2015. Nr 4 – 2015. Available from: <https://www.fhi.no/publ/2015/effekt-av-hyperbar-oksygenbehandling-ved-senskader-etter-straleterapi-eller/>
14. Villeirs L, Tailly T, Ost P, Waterloos M, Decaestecker K, Fonteyne V, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis after pelvic radiotherapy: Systematic review of the recent literature. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2020;27(2):98-107.
15. Cardinal J, Slade A, McFarland M, Keihani S, Hotaling JN, Myers JB. Scoping Review and Meta-analysis of Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Current urology reports* 2018;19(6):38.
16. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;(4).
17. Pazin C, de Souza Mitidieri AM, Silva AP, Gurian MB, Poli-Neto OB, Rosa ESJC. Treatment of bladder pain syndrome and interstitial cystitis: a systematic review. *International urogynecology journal* 2016;27(5):697-708.
18. Rosa ESJC, Pazin C, Silva A, Mitidieri AM, Gurian MB. Treatment of Bladder Pain Syndrome and Interstitial Cystitis: A Systematic Review. *Journal of minimally invasive gynecology* 2015;22(6s):S244.
19. McCool H. Systematic review of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy as treatment for radiation cystitis [Protokoll]. York, UK: PROSPERO; 2017. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.php?ID=CRD42017071681
20. Garcia-Perdomo H, Pitto C. Treatment effectiveness in radiotherapy- and/or chemotherapy-induced hemorrhagic cystitis: a systematic review and meta-analysis [Protokoll]. York, UK: PROSPERO; 2016. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.php?ID=CRD42016041359

5. Versjonslogg

ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling (HBO) for kronisk strålecystitt etter kreftbehandling

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
28.04.2020	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_019

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, prostatakreft, og tykk- og endetarmskreft

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: sissi.espetvedt@helsedir.no
E-post: sissi.espetvedt@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 085-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_020_Behandling med intravenøs immunoglobulin ved PANS / PANDAS-tilstandene hos barn. (Forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller er OUS, Rikshospitalet – Helle Cecilie Viekilde Pfeiffer.
- Forslagsstiller og kolleger ved Barnenevrologisk seksjon ved Rikshospitalet har fått i oppdrag å utferdige kliniske retningslinjer for utredning og behandling av tilstandene PANS og PANDAS.
- Forslagsstiller ønsker en vitenskapelig vurdering av evidensen bak bruken av behandling med intravenøs immunoglobulin (IVIg) ved tilstandene PANS og PANDAS hos barn.
- Det er noe uklarhet om dosis og varighet av behandlingen ved disse tilstandene, men ofte foreslås 1-2 g/kg langsom infusjon delt på 2 dager og gjentatt månedlig i 1-6 måneder. Det åpnes i noen veiledninger opp for lengre tids bruk og også at denne behandlingen kan reinnstitueres ved residivering.
- Bruken av immunmodulerende behandling, inkl. IVIg, ved disse tilstandene har lenge vært gjenstand for diskusjon og samtidig har ganske få RCT-er blitt gjennomført.
- Publiserte studier har blitt kritisert på bakgrunn av metodologiske utfordringer. Behandlingen er derfor fortsatt kontroversiell og betraktes som eksperimentell.
- Kombinasjon av økning av henvendelser for utredning og behandling og fortsatt ganske uavklarte grunnlag for korrekt behandling gjør det i økende omfang vanskelig for klinikkene å navigere.
- Har ofte sett at pasientene utvikler forbigående bivirkninger i forbindelse med infusjon av IVIg – hodepine, kvalme og svimmelhet. Dette kan være ganske tidkrevende og forårsake lengre innleggelse.
- Anslår at det kan dreie seg om ca. 10 pasienter i året som behandlingen er relevant for.
- Det vil være relativt dyrt å gi denne behandlingen særlig hvis behandlingene skal gis over lengre tid eller ved gjentatte forverringer.
- Foreligger MT og human immunoglobulin til infusjon til kommersielt bruk produseres av flere legemiddelprodusenter

Innspill fra SANE Norge - Forening for infeksjonsutløste og autoimmune encefalitter (hele innspillet vedlagt):

- Er av den oppfatning at sykdomsforløpet er godt dokumentert i svært mange studier og artikler over mange år. Både fra et faglig ståsted og ikke minst fra et like viktig erfaringsbasert perspektiv.
- Enig at det trengs mere forskning på området. Forskning vil kunne gi mer kunnskap om ulike problemstillinger rundt sykdom og forløp og vil kunne gjøre det lettere å avgrense PANS/PANDAS fra andre tilstander med overlappende symptombilde.
- Alle barn som har fra moderat til meget alvorlig grad av PANS/PANDAS og som ikke har respondert på annen behandling bør få behandling med IVIG.

NYE METODER

- Ved en gjennomgang av tilgjengelig litteratur ser vi at mange får vesentlig bedring til full tilheling av symptomer ved behandling med IVIG. Tilbakemeldinger fra våre medlemmer sier det samme.
- Metoden er i jevnlig bruk ved flere sykehus. Den har vært i bruk som behandling for PANS/PANDAS siden 2014, mulig i sporadisk bruk for PANS tidligere. Metoden er i bruk ved OUS/RH, Drammen sh, A-hus og SiV. Metoden er jevnlig i bruk ved andre autoimmune tilstander.

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

- PANS og PANDAS er kliniske diagnoser som baserer seg på en kombinasjon av både observerte og rapporterte symptomer og det typiske tidsmessige forløp av disse. Begge syndromer mangler gode biomarkører og avgrensning fra andre velkjente tilstander og er fortsatt kontroversielle.
- Det er ingen av de intravenøse immunglobulinene (IVIg) som er markedsført i Norge som har markedsføringstillatelse til behandling av PANS eller PANDAS.
- Det synes ikke å være noen konsensus om effekt, sikkerhet, hvilken dose eller administrasjonsregime som skal benyttes til denne behandlingen. For immunglobuliner generelt er dose og doseringsregime avhengig av indikasjonen. Det kan være nødvendig å tilpasse doseringen til hver enkelt pasient avhengig av klinisk respons.
- Den Svenske sosialstyrelsen har tatt metoden inn i sin «Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom». Deres konklusjon er at metoden er usikker og det ikke finnes nok evidens til å gjøre noen helseøkonomisk vurdering.
- Legemiddelverket mener denne metoden ikke er egnet for en hurtig metodevurdering da det ikke foreligger tilstrekkelig relevant dokumentasjon.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Et faglig innspill om at i stedet for å innføre en behandlingsprotokoll – hvor behandlingen er åpen, så burde man her benytte muligheten til å kjøre en blindet studie f.eks. gjennom 6 mnd. – dvs. at alle fikk iv behandling – enten placebo eller immunglobulin. En del ønsker denne iv behandlingen svært sterkt – og det er all grunn til å tenke at placeboeffekten vil være tilstede.

Annet faglig innspill om at det er usikkert om det er klinisk behov for metoden, da evidensen for disse tilstandene er mangelfull og motsigende. Definisjonene for PANS og PANDAS er uklare, og tilstander som "atypisk" PANS/PANDAS og mindre alvorlige tilstander kan utfordre indikasjonen for metoden.

Kan være nyttig å prioritere for nasjonal metodevurdering da det er sterke pasient- og pårørende krefter og mediapress i f.t. å få behandlet pasienter med mistenkt PANDAS/PANS. En metodevurdering vil gjøre det lettere å forholde seg til denne metoden for helsepersonell og pasienter/pårørende. Det foreligger publisert kunnskap om hypotetisk årsaks mekanisme, epidemiologi og behandling for PANDAS/PANS. Funnene er ikke konsistente. Det meste av publiserte data på behandling er case stories eller series. Det finnes to randomiserte studier på IVIG-behandling

Samlet vurdering/prioritering: Avvente nasjonal metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill fra deltaker i nasjonalt nettverk om behandlingen: Metoden bør prioriteres for nasjonal metodevurdering. Uklar tilstand, mye medieomtale, sterk foreldregruppe med krav om behandling på usikkert grunnlag. Behov for begrunnede retningslinjer. Publisert kunnskap har variabel kvalitet med metodiske begrensninger pga. vanskelig avgrensbar tilstand.

Samlet vurdering/prioritering: Statens legemiddelverk skriver i sin egnethetsvurdering at det foreligger for lite dokumentasjon til å gjennomføre en metodevurdering. Bestille en oppsummering av litteratur på området?

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Det bør gjøres en form for vurdering, dersom det finnes dokumentasjon. Ser at Legemiddelverkets vurdering er at det ikke foreligger dokumentasjon.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2019. Resterende legemidler med virkestoff humant immunglobulin blir overført 1.9.2020.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener 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 18 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 forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Helle Cecilie Viekilde Pfeiffer
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	helvie@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	12/3 2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagsstillers tittel på forslaget:*

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

Behandling med intravenøs immunoglobulin ved PANS/ PANDAS- tilstandene hos barn.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Vi ønsker en vitenskapelig vurdering av evidensen bak bruken av behandling med intravenøs immunoglobulin (IVIg) ved tilstandene PANS og PANDAS hos barn. Det er noe uklarhet om dosis og varighet av denne behandling ved disse tilstandene, men ofte foreslås 1-2g/kg langsom infusjon delt på 2 dager og gjentatt månedlig i 1-6 måneder. Det åpnes i noen veiledninger opp for lengere tids bruk og også at denne behandlingen kan reinnstitueres ved residivering.

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

Vi har ved barnenevrologisk seksjon, over de seneste 3-4 år, opplevet en stigning i pasienter som henvises for vurdering av tilstandene (Paediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome) PANS og Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection (PANDAS). PANS og PANDAS er kliniske diagnoser som baserer seg på en kombinasjon av både observerte og rapporterte symptomer og det typiske tidsmessige forløp av disse. Begge syndromer mangler gode biomarkører og avgrensning fra andre velkjente tilstander og er fortsatt kontroversielle.

Bruken av immunmodulerende behandling, heriblant IVIg, ved disse tilstandene har vært gjenstand for diskusjon gjennom en lengre årrekke og under denne tiden har Ganske få randomiserte studier blitt gjennomført. Studier som har blitt publisert har blitt kritisert på bakgrunn av metodologiske utfordringer. Det er derfor fortsatt slikt at behandling med IVIg ved disse tilstandene er kontroversiell og betraktes som eksperimentell.

Kombinasjonen av en økning av henvendelser for utredning og behandling og fortsatt ganske uavklarte grunnlag for korrekt behandling gjør det i økende omfang vanskelig for klinikkene å navigere. Vi vurderer derfor, at det er nødvendig å evaluere evidensen bak bruken av IVIg ved disse tilstandene, for herved å tilbyde støtte i valget av behandling for pasienten.

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

Er det evidens for at bruken av IVIG ved PANS og PANDAS hos barn gir bedre neuropsychiatric utkomme, både på kort og lang sikt, en ved bruk av «standard behandling»?

Ved standardbehandling kan f.eks. forstås all ikke immunmodulerende behandling eller alternativt all ikke IVIg behandling. Vi foreslår at man både vurderer kortere behandlingstid (1-2 måneder) og lengre behandlingstid (6 måneder og herover). Vi anbefaler at man vurderer dosis: boost intravenøs Immunoglobulin 2 g/kg over 3-5 dager og heretter 1g/kg månedlig.

Utkommevurderingen kan enten legge til grunn det naturlige sykdomsforløp ved PANS og PANDAS, men dessverre er det er ganske lite viten om det naturlige sykdomsforløpet. Alternativt kan man sammenligne to behandlingsgrupper, helst med lengre oppfølgingsperiode. Ved utkommevurderingen kan man enten bruke validerte forelderrapporterte skjema, som utvelges avhengig av symptomfordelingen hos pasienten, eller en overordnet funksjonsvurdering; fortrinnsvis begge dele.

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

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

Vi arbeider på en klinisk guideline. Denne er vanskelig å utforme, da det vitenskapelige grunnlaget for behandlingen er veldig spinkelt.

I disse guidelines holder vi mot å være restriktive i bruken av IVIg ved disse tilstandene grunnet manglende evidens og at det ofte er tale om sammensatte problemstillinger, komplekse forløp og vanskelig avgrensbare tilstander. Samtidig er IVIg et humant blodprodukt med de utfordringer som dette gir, og behandlingen er ikke sjeldent forbundet med bivirkninger og krever innleggelse.

Vi tenker i utgangspunktet at behandlingen skal være forbeholdt en ganske avgrenset del av de aller sykeste barn, som ikke har respondert på annen behandling.

Dosisforslag: 2g/kg iv fordelt på en infusjon daglig i tre-fem dager. Heretter månedlig 1g/kg fordelt på en infusjon daglig i to dager. Denne behandlingen gjentas i alt tre ganger hvoretter effekten vurderes. Ved manglende effekt avstår man for videre IVIg-behandling. Ved delvis bedring men antatt mulighet for fortsatt bedring kan varigheten forlenges opp til 6 mdr. Ved komplett remisjon stanses behandlingen.

Ved residiv anbefaler vi i utgangspunktet at man er tilbakeholdende til gi ny behandling med IVIg.

- | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | ☒ | ☐ |
| En 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	☒	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Vi har noe erfaring med behandlingen allerede. Det samme har våre samarbeidspartnere i utlandet. Vi har sjeldent erfaring med at pasientene blir friske av behandlingen, men mange forteller om noe men ikke blivende bedring.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

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

8. Finansieringsansvar

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

Eventuelle kommentarer:

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

	Ja	Nei
	☐	☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja ☐ Nei ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Metoden vil få konsekvenser for barn med PANS/ PANDAS.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Tilstandene PANS og PANDAS varierer betydelig i alvorlighetsgrad, både mellom pasientene og over tid hos den enkelte pasient da tilstanden definisjonsmessig har et svingende forløp. Få av pasientene har alvorlig funksjonshemning pga. de mange og sammensatte symptomer. Tilstanden er ikke beskrevet som dødelig i noe litteratur vi har lest men alvorlig spisehemming med fysiologisk belastning er beskrevet. Alvorlig hjerneskade er ikke sett i klassisk forstand, men det er fremsatt postulat om at dette kan ses ved manglende behandling på bakgrunn av hypotesen om nevroinflammasjon. Vi kan ikke se sikkert i litteraturen at denne påstand er underbygget ved PANS/ PANDAS, men skadeeffekten av manglende immunbehandling er kjent ved autoimmun encefalitt.

Forventet effekt

Vi er veldig usikre på om det vil kunne finnes en positiv effekt. Det er vist noe trends i små randomiserte studier, men disse har metodologiske mangler.

Sikkerhet og bivirkninger

Vi har ofte sett at pasientene utvikler forbigående bivirkninger i forbindelse med infusjon av IVlg. Disse omfatter oftest hodepine, kvalme og svimmelhet og kan imøtegås (men ikke forhindres) ved å gi i.v. væske, kvalmestillende og svake smertestillende. Dette kan dog, alt i alt, være ganske krevende og forårsake lenge innleggelse. Det er smertefullt å få lagt intravenøs tilgang og hele behandlingen kan oppleves som skummel og skremmende. Nedenfor ses de vanligste bivirkningene som er listet opp i felleskatalogen:

Frekvens	Bivirkning
<i>Svært vanlige</i>	
Immunsystemet	Overfølsomhet
Nevrologiske	Hodepine
<i>Vanlige</i>	
Gastrointestinale	<u>Kvalme</u>
Generelle	Fatigue, <u>feber</u> , frysninger, reaksjon på injeksjonsstedet (kan omfatte ekstravasasjon, <u>erytem</u> , <u>kløe</u>)
Hud	<u>Eksem</u>
Muskel-skjelettsystemet	Ryggsmerter
<i>Mindre vanlige</i>	
Generelle	Brystsmerte
<i>Sjeldne</i>	
Blod /lymfe	<u>Hemolytisk anemi</u> som krever blodoverføring
Hjerte	Redusert blodtrykk
Hud	Forbigående hudreaksjoner
<i>Svært sjeldne</i>	
Kar	Tromboemboliske reaksjoner (<u>hjerterinfarkt</u> , <u>hjerneslag</u> , <u>lungeemboli</u> , <u>dyp venetrombose</u>)
<i>Ukjent frekvens</i>	
Blod /lymfe	<u>Hemolytisk anemi</u> , leukopeni, reversible hemolytiske reaksjoner, særlig ved blodtype A, B og AB
Gastrointestinale	<u>Diaré</u> , magesmerte, oppkast
Generelle	Asteni, brystubehag, <u>flushing</u> , hetetokter, <u>hyperhidrose</u> , influensalignende sykdom, kuldefølelse, letargi, <u>malaise</u> , <u>svie</u> , varmekølelse, <u>ødem</u>
Hjerte	<u>Angina pectoris</u> , <u>bradykardi</u> , <u>cyanose</u> , <u>hjerterinfarkt</u> , <u>palpasjoner</u> , <u>takykardi</u>
Hud	<u>Alopesi</u> , <u>dermatitt</u> , <u>erytem</u> , erytematøst utslett, forbigående kutan <u>lupus erythematosus</u> , hudeksfoliasjon, pruritus, <u>urticaria</u> , utslett
Immunsystemet	<u>Anafylaktisk reaksjon</u> , anafylaktisk sjokk, anafylaktoid reaksjon, <u>angioødem</u> , ansiktsødem
Kar	<u>Flebitt</u> , <u>hypertensjon</u> , <u>hypotensjon</u> , <u>pallor</u> , perifer sirkulatorisk kollaps, sirkulatorisk kollaps, <u>trombose</u>
Luftveier	Bronkospasme, <u>dyspné</u> , <u>hoste</u> , <u>hypoksi</u> , <u>lungeemboli</u> , lungeødem, respirasjonssvikt, transfusjonsrelatert akutt lungeskade
Muskel-skjelettsystemet	Artralgi, muskel-skjeletstivhet, <u>muskelkramper</u> , muskelsvakhet, myalgi, nakkesmerte, smerte i ekstremitet
Nevrologiske	Aseptisk meningitt (inkl. reversibel), bevissthetstap, cerebrovaskulær hendelse, <u>fotofobi</u> , <u>hypoestesi</u> , <u>migrene</u> , <u>parestesi</u> , svimmelhet, taleforstyrrelse, tremor
Nyre/urinveier	Akutt nyresvikt, nyresmerte
Psykiske	<u>Agitasjon</u> , <u>angst</u> , forvirring, nervøsitet
Stoffskifte/ernæring	(Pseudo) <u>hyponatremi</u> , væskeoverbelastning
Undersøkelser	Falsk positiv blodglukose, økt <u>kreatinin</u> i blod, økte leverenzymmer
Øye	Synssvekkelse

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Vi anslår at det kan dreie seg om ca. 10 pas. i året, som denne behandlingen kunne være relevant for. Det er dog ikke gjort noen gode studier på prevalens eller insidens av denne tilstanden og heller ikke fordeling mellom alvorlighetsgrader i tilstanden.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det vil være relativt dyrt å gi denne behandling særlig hvis disse behandlingene skal gis over lengre tid eller ved gjentatte forverringer. Infusjoner krever innleggelse i 1-2 dager avhengig av om det utvikler seg bivirkninger eller ei. Dette vil naturligvis også kreve resurs fra helsevesenet. Omvendt vil det være stor gevinn for både helsevesenet, og samfunnet som helhet, hvis denne behandlingen kan helbrede eller betydelig bedre tilstanden til barna.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

Det er ikke tidligere gjort metodevurdering på dette i Norge.

Nedenstående referanser er sentrale for vurderingen:

1. Swedo et al. Am J Psychiatry. 1998 Feb;155(2):264-71. doi: 10.1176/ajp.155.2.264.
2. Swedo et al. Pediatr Therapeut 2:113. 2012 doi:10.4172/2161-0665.1000113
3. Frankovich et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017 27(7): 574-593. Doi: 10.1089/cap.2016.0148
4. Gilbert, Donald L. J Child Neurol. 2019 Sep;34(10):598-611. doi: 10.1177/0883073819848635.
5. Wilbur et al. Paediatr Child Health. 2019 May;24(2):85-91. doi: 10.1093/pch/pxy145.
6. Sigra et al. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Mar;86:51-65. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.001.
7. Perlmutter et al. Lancet. 1999 Oct 2;354(9185):1153-8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12297-3.
8. Williams et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016 Oct;55(10):860-867.e2. doi:10.1016/j.jaac.2016.06.017.
9. Calaprice et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 Mar;28(2):92-103. doi: 10.1089/cap.2017.0101.
10. Johnson et al. Lancet Child Adolesc Health. 2019 Mar;3(3):175-180. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30404-8.

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

Human immunoglobulin til infusjon til kommersielt bruk produseres av flere legemiddelprodusenter, blant annet Octapharma (Octagam og Panzyga), Takeda (Kiovig) og Behring (Privigen).

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

Det er markedsføringstillatelse.

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller har ingen økonomisk interesse i denne vurderingen. Forslagsstiller og kolleger ved Barnenevrologisk Seksjon ved Rikshospitalet har fått til oppdrag og utferdige kliniske retningslinjer for utredning og behandling av tilstandene PANS og PANDAS. Til dette arbeid har vi opprettet en nordisk samarbeidsgruppe (N-PIG), da området er preget av stor usikkerhet, diskusjon og oppmerksomhet i offentligheten. I dette samarbeidet deltar Sverige, Danmark, Norge og Storbritannia. Forslaget om mini-metode vurdering av IVIG-behandling ved disse tilstandene er ønsket av ledelsen ved barneklirikken ved OUS.

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

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

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

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

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

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](mailto:sekretariatet@nyemetoder.no).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:2020_020	2020_020
Metodens tittel:	Behandling med intravenøs immunglobulin ved PANS/PANDAS tilstandene hos barn

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Wenche Maria Karlinger, Geir Rune Karlinger
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	SANE Norge-Forening for infeksjonsutløste og autoimmune encefalitter
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Info@sanenorge.no mbl.tlf 93266622/45233211

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Barnenevrologisk Seksjon (BNS) ved Rikshospitalet fremmet den 13/3 2020 et forslag om gjennomgang av evidensen bak bruken av behandling med immunglobulin (IVIG) ved tilstandene PANS/PANDAS hos barn. SANE Norge har gått igjennom forslaget og ønsker å komme med innspill. Vi har utformet innspillet som kommentarer til de punktene vi er uenige rundt. Pkt 4. BNS mener det er lite viten om det naturlige sykdomsforløpet. Vi i SANE er av den oppfatning at sykdomsforløpet er godt dokumentert i svært mange studier og artikler over mange år. Både fra et faglig ståsted og ikke minst fra et like viktig erfaringsbasert perspektiv. Helt fra 1998 når de første hypotesene om tilstanden ble lagt fram og til d.d. Det eksisterer et

bredt spekter av viten som gjør det mulig å få god innsikt i både sykdom og forløp. Sykdommen har et fluktuerende forløp og det er et varierende sykdomsforløp fra 1.mild til 2.moderat til alvorlig og til 3 ekstrem/livstruende grad. Dette er noe vi i SANE gjenkjenner fra egne erfaringer med barn med denne sykdommen.

Pkt 5. Vi er enig med BNS at det trengs mere forskning på området. Forskning vil kunne gi mer kunnskap om ulike problemstillinger rundt sykdom og forløp og vil kunne gjøre det lettere å avgrense PANS/PANDAS fra andre tilstander med overlappende symptombilde. Ikke minst vil man på denne måten få fram mer erfaringsbasert kunnskap fra både pasienter og pårørende. Noe som er avgjørende for å kunne tilby riktigst mulig behandling og oppfølging av pasientgruppen.

BNS mener at behandling kun skal være forbeholdt en avgrenset del av de aller sykeste barna som ikke har respondert på annen behandling. SANE er av den oppfatning at alle barn som har fra moderat til meget alvorlig grad av PANS/PANDAS og som ikke har respondert på annen behandling bør få behandling med IVIG. Gjennomgang av aktuell litteratur viser fra god til veldig god effekt av behandling med IVIG for mange av de alvorligst syke barna. Dosering bør skreddersys det enkelte barn ut fra alvorlighetsgrad og respons på behandling og bør gjøres i tett samarbeid med pårørende. Ved remisjon av symptomer anbefales fortsatt behandling da det typisk for tilstandene ses et svingende forløp som kan variere fra mildt til ekstrem/livstruende grad.

Pkt 6. I følge BNS har de sjeldent erfaring med at pasientene blir friske. SANE ser ved en gjennomgang av tilgjengelig litteratur at mange får vesentlig bedring til full tilheling av symptomer ved behandling med IVIG. Tilbakemeldinger fra våre medlemmer sier det samme. Fra vår spørreundersøkelse i medlemsgruppen i februar ser vi at flere medlemmer melder fra stor forbedring av symptomer til full tilheling ved behandling med IVIG kombinert med annen behandling.

Pkt 13. Som BNS skriver varierer PANS og PANDAS i alvorlighetsgrad. BNS skriver videre at få av pasientene har alvorlig funksjonshemming eller at sykdommen har dødelig utgang. I litteraturen er det beskrevet at symptombildet varierer fra som nevnt over 1. mild 2. moderat til alvorlig 3. ekstremt/livstruende grad. Dette er også noe vi i SANE kjenner igjen fra egne erfaringer. Ekstrem/livstruende grad av PANS og PANDAS kan være ekstremt vekttap og dehydrering som følge av vegring ved inntak av mat og drikke, ekstrem impulsivitet hos barn som plutselig tror de kan fly og hopper ut fra tak, eller de slenger seg ut av en bil i fart pga ekstrem angst. Barna kan også bli selvdestruktive og true med å skade eller drepe seg selv eller andre med kniv o.l

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja, den er jevnlig i bruk ved flere sykehus
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Den har vært i bruk som behandling for PANS/PANDAS siden 2014, mulig i sporadisk bruk for PANS tidligere.
 Hvor er eventuelt metoden i bruk: Den er i bruk ved Ous/RH, Drammen sh, A-hus og SiV.
 Metoden er jevnlig i bruk ved andre autoimmune tilstander.

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

Beskriv kortfattet: Den er aktuell for barn, unge og voksne med PANS og PANDAS.

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

Beskriv kortfattet: Ut fra tilgjengelig litteratur fra blant annet Stanford USA ser man at denne pasientgruppen har god effekt av behandlingsalternativer som: Ved mild grad av PANS og PANDAS antibiotika, NSAIDs, steroider og/eller at man ser tiden an. Ved moderat grad anbefales NSAIDs, steroider, antibiotika og IVIG. I tillegg anbefales kognitiv terapi, men da kun når barnet er tilgjengelig for det. Ved ekstrem/livstruende grad anbefales plasmafere, IVIG, Rituximab.

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Det er pr nå ingen aktuelle alternativer som gir like gode resultater. Det vil være aktuelt å måle resultater ut fra foreldrerapporterte skjema ut fra symptomfordeling hos pasientene og overordnet funksjonsvurdering.

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: SANE har ingen økonomisk interesser i denne saken

Peer Reviewed Studies
Confirming Appropriate Use of Antibiotics and Immunotherapy
For Treatment of PANDAS/PANS

ABX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26866234> *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS)*. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunningham MW, Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 Feb 10. "PANDAS is clearly a subtype of PANS (Murphy, et al., 2015b; Murphy, Parker-Athill, Lewin, Storch, & Mutch, 2015a; Chang, et al., 2015) and not all PANS cases have an underlying streptococcal infection—but all PANDAS cases are associated with streptococcal infections, at least temporally. When these diseases appear, treatment with antibiotics can be successful, and a treatment trial of cefdinir by Murphy and colleagues indicated that therapy with cefdinir, a β lactam antibiotic, provided notable improvements in tic symptoms rated by the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) and OCD symptoms rated by the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS). However, the differences within the groups as a whole were not significant. β -lactam antibiotics have been proposed to be neuroprotective above and beyond their antibiotic efficacy (Murphy, Parker-Athill, Lewin, Storch, & Mutch, 2015a)."

ABX <http://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2089440> *The role of tonsillectomy in the treatment of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)*. Demesh D, Virbalas JM, Bent JP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Mar;141(3):272-5. doi: 10.1001/jamaoto.2014.3407. "Ten patients met strict diagnostic criteria for PANDAS. Comparisons were made between parental reports of symptom severity at diagnosis, after antibiotic treatment (in 10 patients), and after tonsillectomy (in 9). From a baseline severity score of 10, antibiotics alone improved symptoms to a median (interquartile range [IQR]) score of 8 (6.5-10.0) (P = .03). Nine children who subsequently underwent tonsillectomy reported symptom improvement in comparison with treatment with antibiotics alone, including those with no response to antibiotics."

ABX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24187894> *Suspect PANDAS in children with acute neuropsychiatric symptoms. Infection behind the disease - long-term antibiotic therapy should be considered*. Bejerot S, Bruno K, Gerland G, Lindquist L, Nordin V, Pelling H, Humble MB, Lakartidningen. 2013 Oct 9-15;110(41):1803-6. Review. Swedish. "long-term antibiotic therapy should be considered."

ABX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440267/> *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*. Tan J, Smith CH, Goldman RD. *Can Fam Physician*. 2012 Sep;58(9):957-9. "Positive results have been found using antibiotic prophylaxis and immunomodulatory therapy in children with PANDAS."

ABX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234571> *Successful treatment with benzathine penicillin of two patients suspected of suffering from PANDAS*. Redondo-Granado MJ, García-Saseta P, Vizcaíno-López I, Palencia-Luaces R. *Rev Neurol*. 2012 Jan 16;54(2):125-7. Spanish.

ABX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19226494> *Tic disappearance after penicillin treatment in a patient with PANDAS*. Aguilera-Albesa S, Sánchez-Carpintero R, Villoslada-Díaz P. *Rev Neurol*. 2009 Feb 16-28;48(4):221-3. Spanish

ABX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079308> *Mycoplasma pneumoniae infection and obsessive-compulsive disease: a case report*. Ercan TE, Ercan G, Severe B, Arpaozu M, Karasu G. *J Child Neurol*. 2008 Mar;23(3):338-40. "After treatment with oral clarithromycin, all his obsessive-compulsive disease symptoms disappeared."

ABX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820236> *Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders*. Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 1;57(7):788-92. "Penicillin and azithromycin prophylaxis were found to be effective in decreasing streptococcal infections and neuropsychiatric symptom exacerbations among children in the PANDAS subgroup."

ABX www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10933123 *Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases*. Sokol MS. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000 Summer; 10(2):133-45. "The patients responded to conventional treatment plus antibiotics with weight restoration and decreased eating disorder and obsessive-compulsive symptoms."

IVIG and PEX [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)12297-3/fulltext?version=printerFriendly](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)12297-3/fulltext?version=printerFriendly) *Therapeutic Plasma Exchange and Intravenous Immunoglobulin for Obsessive-Compulsive Disorder and Tic Disorders in Childhood*, Perlmutter, Susan J et al. *The Lancet*, 1999, Volume 354 , Issue 9185 , 1153 – 1158 "Plasma exchange and IVIG were both effective in lessening of symptom severity for children with infection-triggered OCD and tic disorders."

IVIG and PEX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871831> Fernández Ibieta MAn *Pediatr (Barc)*. 2005 May;62(5):475-8. *Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococci: A Case Report* "Current recommendations include penicillin treatment of each exacerbation with positive throat culture, and more aggressive therapies (intravenous immunoglobulin or plasmapheresis) when symptoms are severe."

PEX <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239863> *PANDAS with Catatonia: A Case Report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005 Nov;44(11):1145-50. "Plasmapheresis resulted in significant and rapid clinical improvement of obsessive-compulsive disorder symptoms and a simultaneous decrease in basal ganglia swelling, consistent with an immune-mediated pathophysiological process involving group A beta-hemolytic streptococci."

IVIG <http://www.bloodmed.com/contentimage/guidelines/2854.pdf> *Evidence-Based Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic and Neurologic Conditions* Paula Robinson, David Anderson, Melissa Brouwers, Thomas E. Feasby, and Heather Hume, on behalf of the IVIG Hematology and Neurology Expert Panels. Transfus Med Rev. 2007 Apr;21(2 Suppl 1):S3-8. "Use in Canada Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). In the opinion of the expert panel, it is reasonable to consider IVIG among the options for treatment. IVIG is recommended as an option for treatment of patients with PANDAS. (Review of Lancet, 1999, listed above.) Based on consensus by the expert panel, diagnosis of PANDAS requires expert consultation."

IVIG <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397768> *Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions.* Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L. Transfus Med Rev. 2007 Apr;21(2 Suppl 1):S57-107. "A panel of 6 clinical experts, one expert in practice guideline development and 4 representatives from the...Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products...met to review the evidence and reach consensus on the recommendations for the use of IVIG for...22 neurological conditions. Recommendations for use of IVIG were made for 14 conditions, including acute disseminated encephalomyelitis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, dermatomyositis, diabetic neuropathy, Guillain-Barré syndrome, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, multifocal motor neuropathy, multiple sclerosis, myasthenia gravis, opsoclonus-myoclonus, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, polymyositis, Rasmussen's encephalitis, and stiff person syndrome. Intravenous immune globulin is recommended as an option for treatment of patients with PANDAS. Based on consensus by the expert panel, diagnosis of PANDAS requires expert consultation. Based on consensus by the expert panel, a total dose of 2 g/kg given over 2 days is recommended as a reasonable option."

IVIG https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIGCriteria_Second Edition_Internals-WEB_updated_ref.pdf *Criteria for the Clinical Use of Intravenous Immunoglobulin in Australia Second Edition July 2012* "Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) Level of Evidence 2a PANDAS was first described in the early 1990s. PANDAS is characterised by rapid-onset tics associated with obsessive compulsive disorder (OCD) in the context of recovery from streptococcal infection. Molecular mimicry between streptococcal antigens and the central nervous system is thought to underlie the cause. Symptomatic therapy is used with variable response. A single randomised placebo-controlled trial using IVIG for PANDAS showed very prolonged and significant improvement in obsessive-compulsive symptoms, anxiety, depression, emotional lability and overall function compared with placebo. Improvements in symptoms were still evident at one-year follow-up. Refer to the current product information sheet for further information. The aim should be to use the lowest dose possible that achieves the appropriate clinical outcome for each patient."

IVIG <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213893/> *Intravenous Immunoglobulin in Pediatrics: A Review* Med J Armed Forces India. 2014 Jul; 70(3): 277–280. "There are many disorders for which IVIG is used as a treatment in children. Some of the common indications can be grouped as: a) Neurology – Guillain Barre syndrome, Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy (CIDP), Dermatomyositis and inflammatory myopathies, Myasthenia gravis, rare childhood epilepsy (Lennox gastaut seizure, Landau Kleffner seizure), Opsoclonus myoclonus ataxia, PANDAS (Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection) – OCD, anxiety, depression, emotional lability."

IVIG and PEX <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/21645515.2015.1061161> Giovanna Vitaliti, Omidreza Tabatabaie, Nassim Matin, Caterina Ledda, Piero Pavone, Riccardo Lubrano, Agostino Serra, Paola Di Mauro, Salvatore Cocuzza & Raffaele Falsaperla (2015) *The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data*, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 11:12, 2749-2763 "In the studies we analyzed, IVIG was (sic) found to be efficient in the treatment of post-streptococcal neurodegenerative disorders, even if in PANDAS, plasma-exchange (PE) showed a higher efficiency."

IVIG <http://online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/cap.2014.0067> *The Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Twelve Youths with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections* Kovacevic Miro, Grant Paul, and Swedo Susan E. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. February 2015, 25(1): 65-69. Please note that under the section entitled, Clinical Significance, "For optimum symptom relief, it is necessary to utilize a combination of immunomodulatory therapy, antibiotic prophylaxis, and targeted symptom treatments, as described at the PANDAS Physicians Network (PPN) (www.pandasppn.org). The website presents a systematic graduated approach to treatment of PANDAS/PANS based on the best practice standards of expert clinicians from across the United States. In addition to providing suggestions for recognition and diagnosis of PANDAS/PANS, it also offers guidance in the management of patients with varying levels of severity." For reference, the PANDAS Physicians Network website: <https://www.pandasppn.org/therapeutic-options-for-pandas-and-pans/>

PEX <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/cap.2014.0080> *Therapeutic Plasma Apheresis as a Treatment for 35 Severely Ill Children and Adolescents with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections* Latimer M. Elizabeth, L'Etoile Nathan, Seidlitz Jakob, and Swedo Susan E. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. February 2015, 25(1): 70-75. "Therapeutic plasma apheresis is an invasive medical intervention that should be reserved for treatment of children and adolescents who are severely affected by PANDAS. In such patients, it appears to be a safe, well-tolerated, and beneficial treatment option."

IVIG <http://www.ghrnet.org/index.php/ijnr/article/view/1633/1896> *Infection-Induced Autoimmune Encephalopathy: Treatment with Intravenous Immune Globulin Therapy. A Report of Six Patients.* Bouboulis Dennis, Mast Phyllis. International Journal of Neurology Research, Vol 2, No 1 (2016) "IVIg is a safe and beneficial therapy in IIAE, PANDAS and ASD impacting favorably on underlying humoral immune deficiency and infectious-induced CNS autoimmunity in this small and highly selected cohort."

IVIG [http://www.jaacap.com/article/S0890-8567\(16\)31158-3/pdf](http://www.jaacap.com/article/S0890-8567(16)31158-3/pdf) *Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection.* October 2016. Volume 55, Issue 10, Pages 860–867.e2. As reported by the PANDAS Physicians Network, "a new paper submitted to the Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry describes the outcome of the NIMH double-blind placebo controlled study of IVIG for treatment of symptoms in children who meet the criteria of PANDAS. While the study has many interesting findings, the most significant is that children who had prophylactic antibiotics followed by an open-label IVIG had a >60% mean reduction in CYBOCS score. These symptom improvements were sustained through follow up at 6 months."

IVIG <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900773> *Systemic Review of Immunoglobulin Use in Paediatric Neurological and Neurodevelopmental Disorders* Dev Med Child Neurol. 2017 Feb;59(2):136-144. "We conclude that it is likely that IVIG improves recovery in selected patients with paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (level 2). We recommend that IVIG should be considered in selected patients with a diagnosis of paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (grade B)." Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)

IVIG <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023> *Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence* The Journal of Allergy and Clinical Immunology. March 2017 Volume 139, Issue 3, Supplement, Pages S1-S46 "The immune-based therapies should be used only in cases in which it is clear that the neuropsychiatric symptoms are related to an autoimmune response, as supported by laboratory evidence and in conjunction with neuropsychiatric professionals."

ABX, IVIG, and PEX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/28234797/> *Autoimmune Encephalitis in Children: Clinical Phenomenology, Therapeutics, and Emerging Challenges.* RC Dale et al. Curr Opin Neurol. 2017 Feb 22. PANDAS and PANS are considered Infection Mediated Relapsing Remitting Central Nervous System Syndromes (see Table 1, p. 3). "In a systematic review of the treatment of adults and children with autoimmune encephalitis, there were three main themes that were present, regardless of auto-antibody association. (1) Patients given immune therapy do better than patients given no therapy. (2) Patients given treatment early do better than those given treatment late. (3) If a patient does not respond to first line therapy, second line therapy improves outcomes."

IVIG and PEX <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148> *Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies.* Frankovich Jennifer, Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. July 2017. "Choosing the optimal immunomodulatory treatment pathway for the patient with PANS/PANDAS requires consideration of the disease severity and trajectory, as well as an understanding of the PANS symptoms in the broader context of infection and inflammatory disease. The general "principles" used to treat other brain inflammatory diseases (AE, NPSLE, etc.) likely apply to PANS (especially those presenting with severe symptoms): (1) Patients given immunotherapy do better and relapse less frequently than patients given no treatment; (2) Patients given early treatment do better; (3) When patients fail first-line therapy, second-line therapy improves outcomes and reduces relapses (Titulaer et al. 2013; Nosadini et al. 2015). Immunomodulatory therapy should be considered early, because NSAIDs or a short course of oral corticosteroids may be sufficient for symptom remission in recent-onset cases, whereas those with long-standing symptoms often require more intensive and prolonged immunotherapeutic interventions."

IVIG and PEX <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5826468/> *Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Disorder in a Large Survey Population.* Denise Calaprice, PhD, Janice Tona, PhD, OTR, and Tanya K. Murphy, MD, MS. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. Volume 28, Number 2, 2018. "IVIG therapy was reported to have been beneficial in reducing PANS symptoms for many patients, but was most beneficial, and most enduringly beneficial, for the subset with IgG deficiencies. This trend supports the idea that the primary role of IVIG therapy in PANS may be to support the immune system in eradicating and preventing infection. However, the observation that the most effective doses appear to be somewhat higher than seen in typical treatment of immune deficiency, and that benefit is also observed in immunologically healthy patients, suggest an additional role in suppression of the autoimmune mechanism. As might be expected, the beneficial effect of IVIG in PANS generally appears to be temporary in the absence of ongoing treatment, as both mechanisms rely on sufficient levels of IgG in the bloodstream. That PANS represents a continuous vulnerability with repeated infection, and that acute therapeutic suppression of the autoimmune mechanism may therefore only have a temporary benefit, are also suggested by data regarding plasmapheresis treatment in this population."

IVIG <http://www.jneuropsychiatry.org/peer-review/pediatric-autoimmune-neuropsychiatric-disorder-associated-with-streptococcal-infection-pandas-clinical-manifestations-iv.pdf> Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection (PANDAS): Clinical Manifestations, IVIG Treatment Outcomes, Results from a Cohort of Italian Patients Piero. Journal of Neuropsychiatry (London).1000412.2018 Pavone, Raffaele Falsaperla, Francesco Nicita' Andreana Zecchini, Chiara Battaglia, Alberto Spalice, Lucia Iozzi, Enrico Parano, Giovanna Vitaliti, Alberto Verrotti, Vincenzo Belcastro, Sung Yoon Cho, Dong-Kyu Jin, Salvatore Savasta 10.4172/Neuropsychiatry.1000412 © 2018. "In this cohort, 29 out of 34 of children treated with IVIG showed a reduction or disappearance of the symptomatology, while in 5 cases (15%), despite 3 IVIG courses, there was only temporary improvement of clinical symptoms, with their reappearance within 1 to 6 months. According to the results of literature and ours no definitive conclusions may be drawn from IVIG treatment for PANDAS. Limitations of the present study include the absence of case- controls and long-term follow up. However, in our opinion, treatment with IVIG has been shown to be effective in PANDAS children with a serious-severe type and to be well tolerated. As it has been reported by Frankovic et al. [27] most of the PANS Research Consortium (PRC) members prefer use of IVIG in treatment of patients with this disorder in moderate to severe forms."



Bestilling nr: ID2020_020

Tittel på bestillingen:

Intravenøs immunoglobulin (IVIg) til behandling ved PANS og PANDAS hos barn

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Paediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) og Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection (PANDAS) er kliniske diagnose som baserer seg på en kombinasjon av både observerte og rapporterte symptomer og det typiske tidsmessige forløp av disse. Begge syndromer mangler gode biomarkører og avgrensning fra andre velkjente tilstander og er fortsatt kontroversielle.

Det er ingen av de intravenøse immunoglobulinene (IVIg) som er markedsført i Norge som har markedsføringstillatelse til behandling av PANS eller PANDAS. Det synes ikke å være noen konsensus om effekt, sikkerhet, hvilken dose eller administrasjonsregime som skal benyttes til denne behandlingen. For immunoglobuliner generelt er dose og doseringsregime avhengig av indikasjonen. Det kan være nødvendig å tilpasse doseringen til hver enkelt pasient avhengig av klinisk respons.

Det er funnet noe litteratur om behandlingen, dette er også godt beskrevet hos forslagsstiller.

Den Svenske sosialstyrelsen har tatt metoden inn i sin «Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom» (S.72). Deres konklusjon er at metoden er usikker og det ikke finnes nok evidens til å gjøre noen helseøkonomisk vurdering. Retningslinjen er fra 2016, og i denne benyttes en skala for klassifisering av anbefalt bruk for de ulike metodene:

Rekommendation

Bör erbjudas			Kan erbjudas				Kan erbjudas i undantagsfall			Bör inte erbjudas		Endast i forskning och utveckling	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra		FoU	

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda diagnostik i strukturerad form och immunologisk provtagning till barn och ungdomar med misstänkt PANS/PANDAS.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt och det förväntas studier.

Legemiddelkostnader (inkl. mva): Det er ikke fastslått hvilken dose eller behandlingsvarighet som skal benyttes, dermed er de nøyaktige kostnadene for behandling med IVIg for tilstanden PANS/PANDAS hos barn ukjent. Immunoglobuliner er svært dyre legemidler. Det foreligger et vedtak fra Helse- og omsorgsdepartementet fra mai 2019 der et immunoglobulin er innvilget høyere maksimalpris enn beregnet etter hovedregelen for prisfastsettelse, for å bidra til å opprettholde



tilgang på immunglobuliner i Norge. Produsentene hevder at den globale etterspørselen etter immunglobulin i perioder overstiger tilbydernes produksjonskapasitet.

Finansieringsordning: Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Behandling med IVIg for tilstanden PANS/PANDAS hos barn er ikke del av godkjente indikasjoner for noen av de IVIg-produktene som er på markedet per dags dato. Det er ikke offentlig kjent at noen produsent av IVIg er i prosess for å søke markedsføringstillatelse for denne indikasjonen.

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Legemiddelverket mener denne metoden ikke er egnet for en hurtig metodevurdering da det ikke foreligger tilstrekkelig relevant dokumentasjon.

Ref.

Preparatomtale Privigen (immunglobulin), lastet ned 04. mai 2020

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/privigen-epar-product-information_no.pdf

Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. Nazeer A1, Latif F2, Mondal A2, Azeem MW3, Greydanus DE4.

Transl Pediatr. 2020 Feb;9(Suppl 1):S76-S93. doi: 10.21037/tp.2019.10.02. Lastet ned 04. Mai 2020

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082239/>

Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S.

Neurosci Biobehav Rev. 2018 Mar;86:51-65. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.001. Epub 2018 Jan 6. Lastet ned 04. Mai 2020

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309797>

Vård vid depression och ångestsyndrom. Stöd för styrning och ledning

Nationella riktlinjer Svenske Sosialstyrelsen. Lastet ned 04. Mai 2020 <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/depression-och-angest/>

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_020

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Det bør gjøres en form for vurdering, dersom det finnes dokumentasjon. Ser at Legemiddelverkets vurdering er at det ikke foreligger dokumentasjon.

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Resterende legemidler med virkestoff humant immunglobulin blir overført 1.9.2020

Saksnummer 086-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_023 Humanfibrinogen (Fibryga) ved behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Octapharma AS.
- Medfødt fibrinogenmangel er en svært sjelden, men alvorlig, mangelsykdom som kan føre til livstruende blødninger dersom de ikke behandles med et fibrinogenkonsentrat.
- MT siden 22.06.2017.
- Forslaget er sendt inn med bakgrunn i metodevarsel på ID2019_091 «Humanfibrinogen (Fibryga) som substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervert fibrinogenmangel». For denne metoden er det bestilt en forenklet metodevurdering (se metodeside [her](#)). **Forslagstiller påpeker forøvrig at riktig indikasjon for ID2019_091 skal være «som komplementær behandling til håndtering av ukontrollert, alvorlig blødning hos pasienter med ervert hypofibrinogenemi under kirurgisk inngrep.**
- Forslagstiller mener at disse to indikasjonene (ervert og medfødt) bør samkjøres. Dette med bakgrunn i at Octapharma AS ikke kan delta i anbud gjennom Sykehusinnkjøp HF for fibrinogen-konsentrater uten en metodevurdering av begge de to godkjente indikasjonene for Fibryga.
- Ved siden av Fibryga er to fibrinogenprodukter registrert i Norge – Riastap og Fibclot. Begge disse er godkjent til bruk i medfødt, men ikke ervert, fibrinogenmangel. Fibryga kan sammenlignes med Riastap og Fibclot i medfødt fibrinogenmangel, men disse produktene har ikke avsluttet noen kliniske studier i ervert fibrinogenmangel som kan gi grunnlag for en slik sammenligning. Det vil bli vanskelig å finne en relevant comparator for Fibryga i ervert fibrinogenmangel relevant for Norge.
- Antar at mindre enn 5 pasienter med medfødt fibrinogenmangel bruker fibrinogen i Norge hvert år, mens det for bruken til ervert fibrinogenmangel trolig ligger på i overkant av 600 pasienter per år.
- I et møte med Legemiddelverket i Oslo 10. mars 2020, ble Octapharma anbefalt å søke om et metodevarsel i medfødt fibrinogenmangel (indikasjon I) for å komplettere det allerede pågående prosessen for ervert fibrinogenmangel (indikasjon II; ID2019_091).
- Forslagstiller foreslår hurtig metodevurdering.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk:

- Fibryga består av rensed humanfibrinogen framstilt fra plasma fra humane donorer og vil brukes som ren erstatningsterapi. Det samme gjelder for produktene Fibclot og Riastap som i dag inngår i anbudet for humanfibrinogen
- Det er således ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet for produktene. Klinikere innenfor feltet har gitt en tydelig tilbakemelding på at produktene Fibryga, Fibclot og Riastap ikke har forskjeller som gjør at det skulle være noen grunn til at de ikke har likeverdig klinisk effekt. I klinisk bruk skilles det trolig ikke mellom bruk av humanfibrinogen til pasienter med medfødt eller ervert afibrinogenemi.

NYE METODER

- Dermed er det ulogisk at man skal vurdere bruk av Fibryga kun til pasienter med ervervet fibrinogenmangel uten også å inkludere pasienter med den medfødte varianten. Fibryga har indikasjon på både ervervet og medfødt fibrinogenmangel. Ingen av disse er tidligere metodevurdert.
- SLV foreslår i samråd med Sykehusinnkjøp HF å oppdatere den tidligere bestillingen (ID2019_091) til å omfatte både ervervet og medfødt fibrinogenmangel istedenfor å lage en ny bestilling.
- Beslutning i sak 2019_091 foreslås oppdatert til:
«Forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for humanfibrinogen (Fibryga) som komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi».

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. OUS er eneste sykehus med erfaring av behandling med pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi, og det er viktig å gjennomføre en metodevurdering. Det benyttes i dag preparater som ikke har den aktuelle labelen for bruk.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Ikke aktuell behandling i Midt-Norge, innspill bør komme fra Institutt for sjeldne diagnoser ved OUS.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.01.2016.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener 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 18 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 forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Tor-Einar Svae
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Octapharma A.S Industrivegen 23 2069 Jessheim
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	tor-einar.svae@octapharma.com Tlf. +436649104610
Dato for innsending av forslag	18. mars 2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Humanfibrinogen (Fibryga) - Indikasjon I.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Fibryga til bruk i: behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.

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

For at begge de godkjente indikasjonene for Fibryga skal være gyldig. Et metodevarsel for Humanfibrinogen (Fibryga) - Indikasjon II (substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel) eksisterer allerede – se ID2019_091. Disse bør samkjøres. Riktig ordlyd på indikasjon II er imidlertid: som komplementær behandling til håndtering av ukontrollert, alvorlig blødning hos pasienter med ervervet hypofibrinogenemi under kirurgisk inngrep. Uten en metodevurdering av begge de to indikasjonene godkjent for Fibryga, kan ikke Octapharma delta i anbud gjennom Sykehusinnkjøp for fibrinogenkonsentrater.

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

Ved siden av Fibryga er to fibrinogenprodukter (B02BB01) registrert i Norge, Riastap og Fibclot. Begge disse to produktene er godkjent til bruk i medfødt, men ikke i ervervet, fibrinogenmangel. Riastap har ikke noe metodevarsel, mens det eksisterer allerede et varsel for Fibclot (ID2017_052). Alt fibrinogen som brukes i Norge, selges gjennom en nasjonal avtale med Sykehusinnkjøp basert på anbud. Det antas at mindre enn 5 pasienter med medfødt fibrinogenmangel bruker fibrinogen i Norge hvert år (<http://www.reseptregisteret.no/> og https://sjeldnediagnoser.no/docs/PDF/Diagnosefoldere/2017/Koagulasjonsfaktor_I-mangel_2018.pdf), mens bruken til ervervet fibrinogenmangel trolig ligger på i overkant av 600 pasienter pr. år (hovedsakelig til blødninger ved hjertekirugi, etter fødsel, ved mage/tarm-blødninger eller traumer). Fibryga kan sammenlignes med Riastap og Fibclot i medfødt fibrinogenmangel, men disse produktene har ikke avsluttet noen kliniske studier i ervervet fibrinogenmangel som kan gi grunnlag for en slik sammenligning. Både kryopresipitat og plasma brukes til substitusjonsterapi i fibrinogenmangler. I begge de kliniske studiene med Fibryga i ervervet fibrinogenmangel ble kryopresipitat brukt (se nedenfor). Kryopresipitat brukes imidlertid ikke i Norge, mens noe Octaplasma trolig brukes som fibrinogenerstatning (spesielt i traumer), men dette er ikke noen god comparator. Følgelig vil det være mulig å sammenligne Fibryga med Riastap og Fibclot i medfødt fibrinogenmangel, men at det vil bli vanskelig å finne en relevant comparator for Fibryga i ervervet fibrinogenmangel relevant for Norge. Basert på de erfaringer vi har med Fibryga og bytter fra Riastap og/eller Fibclot, er det å anta at disse produktene er like i klinisk bruk, men noe forskjellige med hensyn til praktisk klinisk bruk.

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

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode 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 2019 brukte Norge totalt 2.682 g fibrinogen til substitusjonbehandling i ulike typer fibrinogenmangler, derav 2.368 g Riastap og 314 g Fibclot. Riastap har dominert det norske markedet i mange år, mens Fibclot er et relativt nytt produkt. Det er å anta at over 2.400 g av dette fibrinogenet ble brukt i en indikasjon Riastap og Fibclot ikke har i dag (off-label). Anbudene igjennom Sykehusinnkjøp skiller ikke i dag mellom de to indikasjonene. I dag er det kun pris pr. gram fibrinogen og antatt dose i medfødt fibrinogenmangel som skiller produktene i anbudet. Derfor er det viktig at også Fibryga får en metodevurdering i medfødt fibrinogenmangel for å kunne delta i fremtidige anbud. Fibryga kommer i tillegg til dagens tilbud, men i tillegg vil Fibryga ha den indikasjonen som er relevant for nesten alle de pasientene i Norge som behandles med fibrinogenkonsentater.

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | ☒ | ☐ |
| En 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	☐	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

En hurtigmetodevurdering er å anbefale.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

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

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

Eventuelle kommentarer:

Bruken av Fibryga i denne metoden kan skje både i sykehus og hjemme, men behandlingen vil alltid skje i samråd med spesialist i faget hematology ved et norsk sykehus.

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Forventet effekt

Den kliniske effekten av Fibryga i medfødt fibrinogenmangel er dokumentert gjennom to kliniske prøvninger – FORMA-01 (NCT01575756) og FORMA-02 (NCT02267226) – med tilsammen 47 [n = henholdvis 22 and 25 (13 i en interim report)] pasienter med hypo- eller afibrinogenemi, både til behandling ved blødninger og kirurgi. I FORMA-01 ble Riastap brukt som comparator for å demonstrere bioekvivalens. Begge studiene danner grunnlaget for godkjenningen av Fibryga i Norge og er derfor en del av SPC, og begge studiene er publisert:

FORMA-01: Ross C, et al. Pharmacokinetics, clot strength and safety of a new fibrinogen concentrate: randomized comparison with active control in congenital fibrinogen deficiency. J Thromb Haemost 2018; 16:253-61

FORMA-02: Lissichkov T, et al. Fibrinogen concentrate for treatment of bleeding and surgical prophylaxis in congenital fibrinogen deficiency patients. J Thromb Haemost 2020; DOI:10.1111/jth.14727

Sikkerhet og bivirkninger

Fibryga er et plasmaderivert humant fibrinogenkonsentrat. Produksjonprosessen som brukes, inneholder både et virusinaktiverings- (kjemikalier – solvent/detergent metode) og virusfjerningssteg (20 nm virusfilter):

Produktdetaljer: Schulz PM, et al. Biochemical characterization, stability, and pathogen safety of a new fibrinogen concentrate (fibryga®). Biologicals 2018; 52:72-7

Sikkerheten og bivirkningene av Fibryga i medfødt fibrinogenmangel er dokumentert gjennom de samme to kliniske prøvninger – FORMA-01 (NCT01575756) og FORMA-02 (NCT02267226). Begge studiene danner grunnlaget for godkjenningen av Fibryga i Norge og er derfor en del av SPC, og begge studiene er publisert (se ovenfor).

I tillegg er sikkerheten og bivirkningene av Fibryga i ervervet fibrinogenmangel dokumentert gjennom de to kliniske prøvingene FORMA-05 (EudraCT Number 2016-003749-27) og FIBRES (NCT03037424) med tilsammen 393 (n = henholdvis 21 and 372) pasienter. FORMA-05 er også en del av grunnlaget for godkjenningen av Fibryga i Norge og er derfor en del av SPC, mens begge studiene er publisert:

FORMA-05: Roy A, et al. Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery – a prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. J Thromb Haemost 2020; 18:352-63

FIBRES: Callum J, et al. Effect of fibrinogen concentrate vs cryoprecipitate on blood component transfusion after cardiac surgery – the FIBRES randomized clinical trial. JAMA 2019; 322:1966-76

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

≤ 5 for denne metoden (se ovenfor).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Fibryga vil ikke medføre noen konsekvenser for ressursbruken i norsk helsevesen.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

Se ovenfor.

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

MT-innehaver og produsent
Octapharma AB
Lars Forsells gata 23
112 75 Stockholm
Sweden

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

Godkjent 22. juni 2017 for denne metoden.

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

I et møte med Legemiddelverket i Oslo 10. mars 2020, ble Octapharma anbefalt å søke om et metodevarsel i medfødt fibrinogenmangel (indikasjon I) for å komplettere det allerede pågående prosessen for ervervet fibrinogenmangel (indikasjon II; ID2019_091).

18. 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 forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Tor-Einar Svae er ansatt av Octapharma.



Bestilling nr: ID2020_023

Tittel på bestillingen:

Behandling og perioperativ profylakse av blødninger hos pasienter med medfødt hypo-eller afibrinogenemi med blødningstendens

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Fibryga består av rensset humanfibrinogen framstilt fra plasma fra humane donorer og vil brukes som ren erstatningsterapi. Det samme gjelder for produktene Fibclot og Riastap som i dag inngår i anbudet for humanfibrinogen. Det er således ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet for produktene. Klinikere innenfor feltet har gitt en tydelig tilbakemelding på at produktene Fibryga, Fibclot og Riastap ikke har forskjeller som gjør at det skulle være noen grunn til at de ikke har likeverdig klinisk effekt. I klinisk bruk skilles det trolig ikke mellom bruk av humanfibrinogen til pasienter med medfødt eller ervervet afibrinogenemi.

Dermed er det ulogisk at man skal vurdere bruk av Fibryga kun til pasienter med ervervet fibrinogenmangel uten også å inkludere pasienter med den medfødte varianten. Fibryga har indikasjon på både ervervet og medfødt fibrinogenmangel. Ingen av disse er tidligere metodevurdert.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Etter konferering med Sykehusinnkjøp HF, LIS, foreslår vi å oppdatere den tidligere bestillingen til å omfatte både ervervet og medfødt fibrinogenmangel istedenfor å lage en ny bestilling.

Tidligere bestilling ID 2019_091: Forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for humanfibrinogen (Fibryga) som substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel. Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS samarbeider og melder tilbake til Bestillerforum RHF.

Foreslås oppdatert til:

Forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for humanfibrinogen (Fibryga) som komplementærbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi.

Ref.

Preparatomtale Fibryga (humanfibrinogen), lastet ned 04.mai 2020
https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/16-11298.pdf

Preparatomtale Fibclot (humanfibrinogen), lastet ned 04.mai. 2020
https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10540.pdf

Preparatomtale Riastap (humanfibrinogen), lastet ned 04.mai 2020
https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/10-7506.pdf

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_023

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2016 NEI ☐

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

Saksnummer 087-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_021 Akromionreseksjon ved Impingement syndrom i skulder – Revurdering (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

Bakgrunn for varsllet:

- I 2019 ga Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) de regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, de første oppdragene om å se på revurdering av metoder i spesialisthelsetjenesten. Oppdraget fra HOD var inspirert av arbeidet til det engelske National Health Service (NHS).
- Med bakgrunn i dette ble det startet opp et prosjekt kalt «Revurdering av behandlingsmetoder». Prosjektet er organisert med Møtet mellom de administrerende direktørene i RHF-ene (AD-møtet) som overordnet beslutningstaker og det interregionale fagdirektørmøtet, samt to representanter for de konserntillitsvalgte som styringsgruppe. Arbeidsgruppen består av deltakere fra hvert av RHF-ene, Helsedirektoratet, Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE), Folkehelseinstituttet (FHI), Sekretariatet for nye metoder, Statens Legemiddelverk (SLV) og Sykehusinnkjøp HF.
- Arbeidet med oppdragene fra 2019 har blitt videreført og det er også gitt et tilleggsoppdrag for 2020.
- En del av prosjektarbeidet har bestått av å vurdere om noen av de 17 kirurgiske prosedyrene som England har definert som aktuelle for revurdering/eventuell utfasing, også er i bruk den norske spesialisthelsetjenesten, og om det dermed kunne være aktuelt å se nærmere på disse i Norge.
- I Norge har vi Nye metoder. Arbeidet i prosjektet har resultert i at man har identifisert «akromionreseksjon ved impingement syndrom» som en omdiskutert behandling, og det er, basert på norske forhold, utarbeidet et metodevarsel til Bestillerforum RHF.
- På nåværende tidspunkt (mai 2020) er prosjektarbeidet satt på vent på ubestemt tid på grunn av situasjonen med Covid-19 pandemien.

Om metoden:

- Impingement syndrom er kjent som inneklemming, irritasjon og betennelse av skulderleddets muskelsener og slimposer. Overbelastninger og skader fører til hevelse i sener eller senefester og dårlige plassforhold i skulderen.
- Ved akromionreseksjon ved impingement syndrom i skulder lager kirurgen plass for senene over skulderleddet. Inngrepet utføres artroskopisk (kikkhullskirurgi) eller som åpen operasjon.
- Det er betydelig variasjon i bruken av denne behandlingsmetoden mellom opptaksområder i Norge. I 2018 ble det utført 2146 operasjoner, litt under 50 % av disse i privat sektor.
- BMJ Best Practice retningslinje gir ulike terapiforslag.
- Evidensgrunnlaget for metoden er beskrevet i flere nylige publiserte systematiske oversikter og metaanalyser. En svensk HTA fra 2019 har vurdert metoden og inkluderer en enkel kostnadsanalyse hvor en av de systematiske oversikter eksempelvis avslutter med: «Subacromial decompression surgery provided no important benefit compared with placebo surgery or exercise therapy, and probably carries a small risk of serious harms.»

NYE METODER

- Folkehelseinstituttet foreslår en forenklet metodikk hvor man tar utgangspunkt i den svenske HTA-en fra 2019 hvor man har vurdert metoden og inkludert de nylig publiserte systematiske oversiktene. Det mest hensiktsmessige ville være å oppsummere og vurdere innholdet i denne i et norsk sammendrag.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Metoden benyttes og det er store regionale forskjeller. I Helse Sør-Øst er metoden nesten borte. Brukes mye ellers i landet. Det er sjeldent bruk for metoden, men viktig å gjennomføre en metodevurdering for resten av landet. Dagens behandling består av rehabilitering med injeksjon, men det er mye diskusjon i fagmiljøet. Personlig erfaring og gode RCT-er viser at rehabilitering gir gode resultater > 90 %.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: At en eventuell metodevurdering støtter seg på Evidence Based Intervention Program (EBI) fra NHS, HTA Rapporten til Region Skåne 2019 og Review til Khan et al 2019 tilsvarer praksis fra St. Olavs Hospital. Akromionreseksjon som metode er omdiskutert i litteraturen. I tråd med dette har bruk av operativ behandling blitt adskillig mindre, istedenfor behandles pasientene primært med strukturert skuldertrening. Til dette trenges både behandlingsskapasitet hos fysioterapeuter og fysikalsk medisinske avdelinger. Kvalitetskontrollen av denne konservative behandlingen er viktig. I noen tilfeller kan det etter nøye vurdering likevel være riktig å tilby operativ behandling med akromionreseksjon.

Behandlingen av pasienter med subacromialt smertesyndrom (SAPS) på St Olavs hospital følger et standardisert pasientforløp som er publisert siden 3.1.2017 i interne kvalitetssystem EQS for St Olavs hospital og alle andre ortopediske avdelinger i Midt Norge. Den sikrer at fysioterapibehandling er første valg ved behandlingen av SAPS.

Akromionreseksjonen utføres noen ganger som delprosedyre ved større artroskopiske skulderinngrep (f.eks. rotatorcuffoperasjoner eller lat.claviculareseksjoner). Dette kan ikke blandes med i diskusjonen om akromionreseksjon som isolert operasjon og kan ikke heller blandes inn hvis man vurderer antall utførte operasjoner ved å spore kode NBK13 brukt som tilleggskode.

Metoden bør prioriteres for nasjonal metodevurdering da det kan bidra til å samkjøre pasientbehandlingen i helseregionene i Norge med gode funderte internasjonale retningslinjer. Første behandlingsvalg er strukturert trening

Samlet vurdering: Det anbefales at det gjennomføres en metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2020_021 Impingement syndrom i skulder - akromionreseksjon

1.1 Oppsummering

Det engelske National Health Service (NHS) har adressert temaet overbehandling i sitt Evidence Based Intervention Programme (EBI) (1). Basert på EBI og i forbindelse med oppdrag knyttet til revurdering av metoder i spesialisthelsetjenesten, har Helse Midt-Norge RHF identifisert akromionreseksjon ved impingement syndrom som en omdiskutert behandling (2). Det er en betydelig variasjon i bruken av denne behandlingsmetoden i opptaksområder i Norge (2). Evidensgrunnlaget for metoden er beskrevet i flere nylige publiserte systematiske oversikter og metaanalyser. En svensk HTA fra 2019 har vurdert metoden og inkluderer de nylig publiserte systematiske oversiktene (3). Det mest hensiktsmessige ville være å oppsummere å vurdere innholdet i denne i et norsk sammendrag.

Populasjon: Pasienter med subakromial skulder impingement (uten rift/ruptur)

Komparator: Fysioterapi/rehabilitering; NSAIDs; Kortisoninjeksjon;

Intervensjon: Kirurgi (akromionreseksjon / debridement)

Utfall: Effekt og sikkerhet (dødelighet; sykелighet; smerter, livskvalitet; bivirkninger; behov for oppfølging o.l.); Kostnader

1.2 Type metode

- ☐ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☒ Prosedyre

1.3 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd
☐ Kommune
☐ Annet:

1.4 Fagfelt i MedNytt

1: Kirurgi

1.5 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
☐ FDA godkjenning
☐ CE-merking
Kommentar:

1.6 Status for bruk

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

Kommentar:

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering
☒ Annen metodevurdering
☒ Forenklet metodikk

Andre produkter

- ☐ Kartleggingsoversikt
☐ Forenklet metodikk
☒ Annet: se kommentar

1.8 Aktuelle områder for metoden

- ☐ Effekt
☐ Sikkerhet
☐ Helseøkonomi
☐ Organisatorisk
☐ Etikk
☐ Jus
☐ Annet:

Kommentar:

En svensk HTA fra 11.2019 har vurdert metoden og inkluderer de nylig publiserte systematiske oversiktene. Det mest hensiktsmessige ville være å oppsummere å vurdere innholdet i denne i et norsk sammendrag.

2. Beskrivelse av metoden

ID2020_021 Impingement syndrom i skulder - akromionreseksjon

Generisk navn	Akromionreseksjon ved Impingement syndrom
Produktnavn	I/A
Produsenter	I/A

2.2. Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Ved denne operasjonen lager kirurgen plass for senene over skulderleddet. Man fjerner da noen millimeter av beinet under akromion med en fres, og samtidig fjernes slimposer og annet irritert/betent vev. Inngrepet utføres artroskopisk (kikkhullsteknikk) eller som åpen operasjon.
Potensiell nytte	Forbedrer muligens symptomene.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Komplikasjoner etter kirurgiske inngrep forekommer, men er sjeldne. De viktigste komplikasjonene er infeksjon, nerveskader, tilstivning i skulder og «frozen shoulder». Siden kirurgisk indikasjon kan være uklar, kan selve kirurgisk behandling betraktes som en risiko / uønsket resultat.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Skuldersmerter er en av de hyppigste årsakene til konsultasjoner for muskel- og skjelettplager i primærhelsetjenesten. Overbelastning i muskler og sener mellom skulderleddet og skulderbladframspringet (rotatorcuffen) er vanlig. Dårlige plassforhold kan føre til akutte og kroniske skuldersmerter og muskulær funksjonssvikt («impingement syndrom»). Det er ofte utfordrende å stille presis diagnose, fordi ulike tilstander kan ha samme funn ved klinisk undersøkelse. Bildediagnostikk er generelt lite nyttig. Det er en betydelig variasjon i bruken av denne behandlingsmetoden i opptakssområder i Norge. I 2018 ble 2146 operasjoner utført, litt under 50% av de i privat sektor (2).
Dagens behandling	En aktuell BMJBEST Practice retningslinje gir følgende terapiforslag: Først tilpasning av fysisk aktivitet med fysioterapi. Andre trinn ev. legge til isbehandling og NSAID mot smerte. (NSAID-kur vanligvis i 3 dager, deretter ved behov.) Tredje trinn, dersom pasienten ikke tåler fysioterapi grunnet sterk smerte: vurder subakromial injeksjon av kortikosteroider. Kirurgi er tilbudt i noen tilfeller, men omdiskutert (4).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	I/A

2.3 Referanser

1. NHS. Evidence-Based Interventions: Response to the public consultation and next steps. NHS England in partnership with NHS Clinical Commissioners, the Academy of Medical Royal Colleges, NHS Improvement and the National Institute for Health and Care Excellence. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/ebi-consultation-response-document-v2.pdf>, 2018.
2. Midt-Norge H. Revurdering av behandlingsmetoder. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Aktuelt/Presentasjoner%20fra%20Bestillerforum%20RHF%201.11.2019/Revurderingsprosjektet_%20Bestillerforum%2001.11.2019.pdf. Internet. 2019.
3. Artroskopisk dekompressjon ved subakromiell smartsyndrom - Arthroscopic subacromial decompression (ASD) for impingement syndrome [Health Technology Assessment (HTA)]. 2019.11.01. Available from: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/3.-kompetens-och-utveckling/sakkunnigrupper/hta/rapporter/2019/rapport.asd.final.191101.pdf>
4. Gionfriddo R. Rotator cuff injury: BMJ Best Practice [cited]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/586>

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_021 Impingement syndrom i skulder - akromionreseksjon

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av flere kliniske studier, de sentrale er inkludert i de systematiske oversikterna nevnt nedenfor.

3.2 Pågående kliniske studier

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

3.3. Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger flere relevante retningslinjer (4-7), med en som eksempelvis avslutter med «The guideline panel makes a strong recommendation against surgery.»(7) - Det foreligger flere relevante internasjonale metodevurderinger og systematiske oversikter (8-10), og den nevnte svenske HTA som inkluderer en enkel kostnadsanalyse (3). Eksempelvis avslutter en av de systematiske oversikter med: «Subacromial decompression surgery provided no important benefit compared with placebo surgery or exercise therapy, and probably carries a small risk of serious harms.»(8) - Metoden er under revurdering/kritisk vurdering av NHS. NHS har snevert definert tilfellene der kirurgi kan vurderes. Men NHS erkjenner at det er blandet evidens, og ikke alt av høyeste kvalitet (1).
Metodevarsel	I/A

3.4 Referanser

- NHS. Evidence-Based Interventions: Response to the public consultation and next steps. NHS England in partnership with NHS Clinical Commissioners, the Academy of Medical Royal Colleges, NHS Improvement and the National Institute for Health and Care Excellence. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/ebi-consultation-response-document-v2.pdf>; 2018.
- Midt-Norge H. Revurdering av behandlingsmetoder. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Aktuelt/Presentasjoner%20fra%20Bestillerforum%20RHF%201.11.2019/Revurderingsprosjektet_%20Bestillerforum%201.11.2019.pdf. Internet. 2019.
- Atroskopisk dekompressjon ved subakromiell smartsyndro - Athroscopic subacromial decompression (ASD) for impingement syndrome [Health Technology Assessment (HTA)]. 2019.11.01. Available from: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/3.-kompetens-och-utveckling/sakkunniggrupper/hta/rapporter/2019/rapport.asd.final.191101.pdf>
- Gionfriddo R. Rotator cuff injury: BMJ Best Practice [cited]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/586>
- Stephen M Simons M, FACSM, David Kruse M, J Bryan Dixon M. Shoulder impingement syndrome[cited]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/shoulder-impingement-syndrome#H16>
- National klinisk retningslinje for diagnostik og behandling af patienter med udvalgte skulderlidelser: Sundhedsstyrelsen; 2013. Available from: <https://www.sst.dk/-/media/Udgifter/2013/NKR-Udvalgte-skulderlidelser/NKR-diagnostik-og-behandling-af-patienter-med-udvalgte-skulderlidelser.ashx?la=da&hash=D7AFC00305416D8A8E80E782AF4C0BB122FB4A33>
- Vandvik PO, Lähdeoja T, Ardern C, Buchbinder R, Moro J, Brox JI, et al. Subacromial decompression surgery for adults with shoulder pain: a clinical practice guideline. BMJ 2019;364:l294.
- Lähdeoja T, Karjalainen T, Jokihaara J, et al. Subacromial decompression surgery for adults with shoulder pain: a systematic review with meta-analysis. British Journal of Sports Medicine. Published Online First: 15 January 2019. doi: 10.1136/bjsports-2018-10048.
- Nazari G, MacDermid JC, Bryant D, Athwal GS. The effectiveness of surgical vs conservative interventions on pain and function in patients with shoulder impingement syndrome. A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019;14(5):e0216961.
- Khan M, Alolabi B, Homer N, Bedi A, Ayeni OR, Bhandari M. Surgery for shoulder impingement: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. CMAJ Open 2019;7(1):E149-E58.

4. Versjonslogg

ID2020_021 Impingement syndrom i skulder - akromionreseksjon

4.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
27.02.2020	Laget metodevarsel
09.03.2020	Korrektur av metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_021

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 088-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_022– Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom - Revurdering (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

Bakgrunn for varslet:

- I 2019 ga Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) de regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, de første oppdragene om å se på revurdering av metoder i spesialisthelsetjenesten. Oppdraget fra HOD var inspirert av arbeidet til det engelske National Health Service (NHS).
- Med bakgrunn i dette ble det startet opp et prosjekt som er kalt «Revurdering av behandlingsmetoder». Prosjektet er organisert med Møtet mellom de administrerende direktørene i RHF-ene (AD-møtet) som overordnet beslutningstaker og det interregionale fagdirektørmøtet, samt to representanter for de konserntillitsvalgte som styringsgruppe. Arbeidsgruppen består av deltakere fra hvert av RHF-ene, Helsedirektoratet, Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE), Folkehelseinstituttet (FHI), Sekretariatet for nye metoder, Statens Legemiddelverk (SLV) og Sykehusinnkjøp HF.
- Arbeidet med oppdragene fra 2019 har blitt videreført og det er også gitt et tilleggsoppdrag for 2020.
- En del av prosjektarbeidet har bestått av å se om noen av de 17 kirurgiske prosedyrene som England har definert som aktuelle for revurdering/eventuell utfasing, også er i bruk den norske spesialisthelsetjenesten, og om det dermed kunne være aktuelt å se nærmere på disse i Norge.
- I Norge har vi Nye metoder. Arbeidet i prosjektet har resultert i at man har identifisert «kirurgi ved karpaltunnelsyndrom» som en omdiskutert behandling, og det er, basert på norske forhold, utarbeidet et metodevarsel til Bestillerforum RHF.
- På nåværende tidspunkt (mai 2020) er prosjektarbeidet satt på vent på ubestemt tid på grunn av situasjonen med Covid-19 pandemien.

Om metoden:

- Karpaltunnelsyndrom (CTS) er en samling av karakteristiske symptomer og tegn som oppstår etter kompresjon av nervus medianus i karpaltunnelen i håndleddet.
- Kirurgisk behandling innebærer å frigjøre trykk på nerven ved å dele det tverrgående karpale leddbåndet. Dette kan gjøres med åpen kirurgi eller endoskopisk.
- Karpaltunnelsyndrom forekommer ganske hyppig - cirka ett nytt tilfelle per 1000 personer per år i den voksne befolkningen, oftere hos kvinner enn hos menn. I 2018 ble 7163 operasjoner utført i Norge. I landet ligger rate for operasjon på 135/100 000. Innenfor opptaksområdene er det en stor variasjon på ca. 80-220/100 000
- Behandlingen baseres på alvorlighetsgrad. I første steg: avlastning, vektreduksjon og ortose for håndleddet. Ved langvarige og plagsomme symptomer hvor konservativ behandling ikke har hatt effekt kan pasienter selv bestemme om plagene er så uttalte at den ønsker å bli operert. Opptil 15% av de som opereres har restsymptomer eller får nytilkomne symptomer som kan medføre reoperasjon.

NYE METODER

- Evidensgrunnlaget for metoden er beskrevet i flere nylige publiserte systematiske oversikter og metaanalyser. Det ser ut å være en enighet om at kirurgi er et godt alternativ for visse pasientkategorier forutsatt at kirurgisk intervensjon er basert på klart definerte kriterier
- Folkehelseinstituttet mener det mest hensiktsmessige vil være en metodevurdering basert på en oversikt over oversikter. Bestillerforum RHF må vurdere om det er tilstrekkelig med en rask oppsummering av tilgjengelige systematiske oversikter med forenklet metodikk eller om tillegg av helseøkonomisk analyse og involvering av andre aktører er nødvendig for å gi bredere innsikt i indikasjon og nytten av denne metoden i Norge.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: I noen opptaksområder i Norge er operasjonsraten det doble av i andre områder. Er det seleksjon av pasienter som er forskjellig, og kan vi lage kriterier for operasjonsindikasjon som er standardiserte? Kirurgi er effektivt hos de med moderate og uttalte plager. Hos de med lette plager kan man vurdere observasjon evt. bruk av skinne. Viktig pre-operativt er en positiv nevrofysiologisk undersøkelse som underbygger den kliniske. Metoden er et vanlig inngrep og de fleste utfører åpen kirurgi. Det er gode resultater hos de som er mye og moderat plaget. Anser at det strengt tatt ikke haster å gjennomføre en metodevurdering.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: De er stor geografisk variasjon i omfanget av kirurgisk behandling. Det knyttes til manglende konsensus rundt diagnostiske kriterier.

Slik sett synes det formålstjenlig med en revurdering. Det har nettopp vært gjennomført en pragmatisk litteraturgjennomgang ved ortopedisk avdeling. Se vedlegg. Her beskrives blant annet et forslag til behandlingsforløp med tilhørende indikasjoner for kirurgi spesielt – som oppfattes som et godt alternativ for visse pasientkategorier.

Samlet vurdering: Revurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2020_022 Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom

1.1 Oppsummering

Det engelske National Health Service (NHS) har adressert temaet overbehandling i sitt Evidence Based Intervention Programme (EBI) (1). Basert på EBI og i forbindelse med oppdrag knyttet til revurdering av metoder i spesialisthelsetjenesten, har Helse Midt-Norge RHF identifisert rollen for kirurgi ved karpaltunnelsyndrom som en omdiskutert behandling (2). I noen opptaksområder i Norge brukes kirurgisk behandling mer enn dobbelt så ofte som i andre (2). Evidensgrunnlaget for metoden er beskrevet i flere nylige publiserte systematiske oversikter og metaanalyser. Det ser ut å være en enighet om at kirurgi er et godt alternativ for visse pasientkategorier forutsatt at kirurgisk intervensjon er basert på klart definerte kriterier. Av den grunn virker det mer hensiktsmessig å anbefale en metodevurdering basert på en oversikt over oversikter, muligens med forenklet metodikk.

Populasjon: Pasienter med karpaltunnelsyndrom (CTS)

Komparator: Konservativ behandling

Intervensjon: Kirurgisk behandling

Utfall: Effekt og sikkerhet (dødelighet; sykkelighet; smerter, livskvalitet; bivirkninger; behov for oppfølging o.l.); Kostnader

1.2 Type metode

- ☐ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☒ Prosedyre

1.3 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd
☐ Kommune
☐ Annet:

1.4 Fagfelt i MedNytt

- Kirurgi (ortopedi)

1.5 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
☐ FDA godkjenning
☐ CE-merking
Kommentar:

1.6 Status for bruk

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

Kommentar:

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering
☒ Annen metodevurdering
☐ Forenklet metodikk

Andre produkter

- ☐ Kartleggingsoversikt
☐ Forenklet metodikk
☐ Formidling
☒ Annet: Se kommentar

1.8 Aktuelle områder for metoden

- ☒ Effekt ☐ Etikk
☒ Sikkerhet ☐ Jus
☒ Helseøkonomi ☐ Annet:
☒ Organisatorisk

Kommentar:

Det mest hensiktsmessige vil være en metodevurdering basert på en oversikt over oversikter. Bestillerforum RHF må vurdere hvis det er tilstrekkelig med en rask oppsummering av tilgjengelige systematiske oversikter med forenklet metodikk eller hvis tillegg av helseøkonomisk analyse og involvering av andre aktører er nødvendig for å gi bredere innsikt i indikasjon og nytten av denne metoden i Norge.

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. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://OmMedNytt).

2. Beskrivelse av metoden

ID2020_022 Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom

Generisk navn	Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom
Produktnavn	I/A
Produsenter	I/A
2.2. Beskrivelse av metoden	
Status og prinsipper for metode	Kirurgisk behandling innebærer å frigjøre trykk på nerven ved å dele det tverrgående karpale leddbåndet. Dette kan gjøres med åpen kirurgi eller endoskopisk.
Potensiell nytte	Potensiell nytte som intervensjon der andre tiltak ikke har hatt effekt.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	All kirurgi er forbundet med en risiko for komplikasjoner, som infeksjon, langvarige smerter, nummenhet, parestesier og risiko for å måtte bli operert om igjen. Siden kirurgisk indikasjon kan være uklar i noen tilfeller, kan selve kirurgiske behandlingen betraktes som en risiko / uønsket resultat.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Karpaltunnelsyndrom (CTS) er en samling av karakteristiske symptomer og tegn som oppstår etter kompresjon av nervus medianus i karpaltunnelen i håndleddet. Vanlige symptomer inkluderer nummenhet, parestesier og smerter i denne nervens distribusjonsområde. Disse symptomene kan være eller ikke være ledsaget av objektive endringer i følelsen og styrken til tilsvarende strukturer i hånden. Karpaltunnelsyndrom forekommer ganske hyppig - cirka ett nytt tilfelle per 1000 personer per år i den voksne befolkningen, oftere hos kvinner enn hos menn. I 2018 ble 7163 operasjoner utført i Norge (2). I landet ligger rate for operasjon på 135/100 000. Innenfor opptaksområdene er det en stor variasjon på ca. 80-220/100 000 (2).
Dagens behandling	Behandlingen baseres på alvorlighetsgrad. I første steg: avlastning, vektreduksjon og ortose for håndleddet. Milde tilfeller kan behandles konservativt med ortose om natten i 6 uker til 3 mnd. Lokal kortikosteroidinjeksjon kan muligens gi raskere og bedre effekt og kortere sykefravær enn ortose. Med langvarige og plagsomme symptomer hvor konservativ behandling ikke har hatt effekt kan pasienter selv bestemme om plagene er så uttalte at han/hun ønsker å bli operert. På de fleste sykehus vil inngrepet utføres som dekompresjon med spaltning av ligamentum carpi volare ved åpen kirurgi eller ved endoskopisk prosedyre. Opptil 15% av de som opereres har restsymptomer eller får nytilkomne symptomer, som kan medføre reoperasjon (1).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	I/A

2.3 Referanser

1. NHS. Evidence-Based Interventions: Response to the public consultation and next steps. NHS England in partnership with NHS Clinical Commissioners, the Academy of Medical Royal Colleges, NHS Improvement and the National Institute for Health and Care Excellence. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/ebi-consultation-response-document-v2.pdf>; 2018.
2. Midt-Norge H. Revurdering av behandlingsmetoder. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Aktuelt/Presentasjoner%20fra%20Bestillerforum%20RHF%201.11.2019/Revurderingsprosjektet_%20Bestillerforum%2001.11.2019.pdf. Internet. 2019.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_022 Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

For metoder som eventuelt må revurderes har scoping litteratursøket fokusert på oppsummert forskning og ikke individuelle studier.

3.2 Pågående kliniske studier

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

3.3. Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger flere relevante retningslinjer (3-5). De understreker at indikasjoner bør defineres tydelig. Noen foreslår at det skal utføres elektromyogram før kirurgisk inngrep. - Det foreligger flere relevante systematiske oversikter med meta-analyser (6-8). Eksempelvis avslutter en av de systematiske oversikter med: "Conservative treatment for CTS should be preferred for mild and short-term CTS. Surgery is more effective than conservative in CTS, and should be considered in persisting symptoms, taking into account the complications, which are more severe after surgery."(8) - Det foreligger en irisk metodevurdering fra 2013, med lignende funn som de nyere systematiske oversiktene og i tråd med nevnte retningslinjer (9). - Flere pågående prosjekter er registrert. - Metoden er under revurdering/kritisk vurdering av NHS. NHS har snevert definert tilfellene der kirurgi kan vurderes (1).
Metodevarsel	I/A

3.4 Referanser

- NHS. Evidence-Based Interventions: Response to the public consultation and next steps. NHS England in partnership with NHS Clinical Commissioners, the Academy of Medical Royal Colleges, NHS Improvement and the National Institute for Health and Care Excellence. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/ebi-consultation-response-document-v2.pdf>; 2018.
- Midt-Norge H. Revurdering av behandlingsmetoder. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Aktuelt/Presentasjoner%20fra%20Bestillerforum%20RHF%201.11.2019/Revurderingsprosjektet_%20Bestillerforum%2001.11.2019.pdf. Internet. 2019.
- Ashworth N. Carpal tunnel syndrome. BMJ Best Practice. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/380>; BMJ; 2019.
- Hegmann KT. HAND, WRIST, AND FOREARM DISORDERSGUIDELINE. ACOEM's Occupational Practice Guidelines: Reed Group, Available from: https://www.dir.ca.gov/dwc/MTUS/ACOEM_Guidelines/Hand-Wrist-and-Forearm-Disorders-Guideline.pdf; 2016.
- American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of Carpal Tunnel Syndrome Evidence-Based Clinical Practice Guideline. www.aaos.org/ctsguideline. Published February 29, 2016. Available from: https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/carpal-tunnel/cts-cpg_4-25-19.pdf.
- Shi Q, Bobos P, Lalone EA, Warren L, MacDermid JC. Comparison of the Short-Term and Long-Term Effects of Surgery and Nonsurgical Intervention in Treating Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hand (N Y) 2020;15(1):13-22.
- Huisstede BM, van den Brink J, Randsdorp MS, Geelen SJ, Koes BW. Effectiveness of Surgical and Postsurgical Interventions for Carpal Tunnel Syndrome-A Systematic Review. Arch Phys Med Rehabil 2018;99(8):1660-80 e21.
- Klokkari D, Mamais I. Effectiveness of surgical versus conservative treatment for carpal tunnel syndrome: A systematic review, meta-analysis and qualitative analysis. Hong Kong Physiother J 2018;38(2):91-114.
- Health Technology Assessment of Scheduled Procedures. Release of Carpal Tunnel. Health Information and Quality Authority, Ireland. December 2013. Available from: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-01/Carpal_Tunnel_Syndrome.pdf.

4. Versjonslogg

ID2020_022 Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom

4.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
26.02.2020	Laget metodevarsel
18.03.2020	Korrektur av metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_022

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 089-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_025_Canakinumab (Ilaris) til behandling av familiær middelhavsfeber (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har MT i Norge, EU og USA. Metodevarsel utarbeides på bakgrunn av innspill etter bestilling av [ID2019_144](#) i Nye metoder for et annet virkestoff til samme indikasjon.
- Familiær middelhavsfeber er en sjelden, arvelig bindevevssykdom. Ubehandlet kan sykdommen føre til renal amyloidose. Tilstanden er svært sjelden i Norge, men kan forekomme hos innvandrere fra Middelhavsområdet.
- Dagens behandling: Kolkisin er førstevalg ved familiær middelhavsfeber. Anakinra og canakinumab er aktuelt hos pasienter hvor kolkisin ikke hindrer feberanfall. Canakinumab kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin.
- Administreres som subkutan injeksjon.
- Det vises til en studie der det foreligger resultater.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Canakinumab kan brukes som alternativ dersom pasienter ikke har tilfredsstillende effekt av kolkisin og anakinra. Noen pasienter (5-10%) har uakseptable bivirkninger av kolkisin. Vurderer ikke metoden som prioritert for metodevurdering. FMF er en sjelden tilstand i Norge. 90 % av pasientene har tilfredsstillende kontroll med kolkisin. Den mye rimeligere anakinra ser ut til å ha bedre effekt enn canakinumab (van der Hilst. Biologics 2016).

Samlet vurdering/prioritering: Usikker på om det bør prioriteres å gjennomføre en nasjonal metodevurdering, det er et visst klinisk behov for dette behandlingsalternativet, men de fleste har nytte av rimeligere alternativ.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: RHF har finansieringsansvar fra 1.2.2019. Overført fra blåresept, ikke metodevurdert for denne indikasjonen.

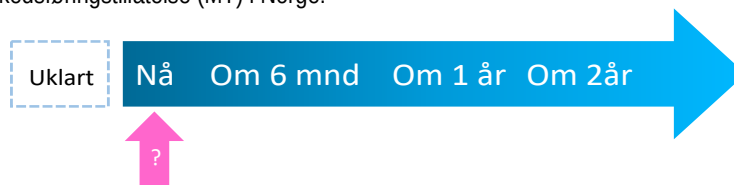


Canakinumab (Ilaris) til behandling av familiær middelhavsfeber

Type metode: Legemiddel
Område: Muskel og skjelett
Virkestoffnavn: Canakinumab
Handelsnavn: Ilaris
ATC-kode: L04AC08 (Interleukin inhibitors)
MT søker/innehaver: Novartis Europharm Limited (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har MT i Norge (1), EU (1) og USA (2). Metodevarsel utarbeides på bakgrunn av innspill etter bestilling av [ID2019 144](#) i Nye metoder for et annet virkestoff til samme indikasjon.

Beskrivelse av den nye metoden

Canakinumab er et humant monoklonalt anti-human interleukin-1 beta (IL-1 beta) antistoff av isotype IgG1/k. Canakinumab binder med høy affinitet spesielt til human IL-1 beta og nøytraliserer den biologiske aktiviteten av human IL-1 beta ved å blokkere interaksjonen med IL-1 reseptorer. Canakinumab hindrer på denne måten IL-1 beta induisert genaktivering og produksjon av inflammatoriske mediatorer som er av betydning i en rekke betennelsessykdommer (1).

Canakinumab er fra tidligere godkjent til behandling av følgende autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, ungdom og barn fra 2 år og eldre:

- Cryopyrinassosierte periodiske syndromer;
- Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom;
- Hyperimmunoglobulin D syndrom/mevalonatkinase defekt; og
- Familiær middelhavsfeber.

I tillegg er canakinumab indisert til behandlingen av: stills sykdom og arthritis urica (urinsyregikt) (1).

Dette metodevarselet omfatter indikasjonen familiær middelhavsfeber, som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin.

Canakinumab administreres som subkutan injeksjon.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

FMF er en sjelden, arvelig bindevevssykdom som kjennetegnes av sporadiske anfall av feber og betennelser i kroppens store bindehinner. Anfallene varer som regel 1-3 dager med symptomfrie perioder mellom. Anfalsfrekvensen varierer fra ukentlig til måneder mellom hvert anfall. Sykdommen rammer først og fremst etniske grupper i Midtøsten og de østlige deler av Middelhavet. Det kan være vanskelig å påvise genfeilen som står bak, og sykdommen er ofte en utelukkingsdiagnose. Ubehandlet kan sykdommen føre til renal amyloidose (3, 4). Tilstanden er svært sjelden i Norge, men kan forekomme hos innvandrere fra Middelhavsområdet.

Dagens behandling

Kolkisin er førstevalg ved FMF, effektivt for 90-95 % av pasientene og reduserer risiko for amyloidose. Behandlingen benyttes både ved anfall og profylaktisk og må kontinueres på livstid. Anakinra og canakinumab er aktuelt hos pasienter hvor kolkisin ikke hindrer feberanfall (4). Canakinumab kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin (1).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder [ID2019 144](#)).

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2019 087](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5).

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
Kvinner og menn (>2 år) med autoinflammatoriske periodiske febersykdommer, og CRP >10mg/L ved randomisering. (N=203; hvorav bare 63 i kolkisin-resistent gruppa)	Canakinumab 150 mg som subkutan injeksjon daglig i 4 måneder	Placebo 150 mg som subkutan injeksjon daglig i 4 måneder	Percentage of patients with resolution of initial flare and absence of new flares up to the end of the randomized treatment epoch	NCT02059291	Resultater foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_no.pdf
2. <https://www.drugs.com/ilaris.html>
3. <https://nhi.no/sykdommer/sjeldne-tilstander/f/familiar-middelhavsfeber/>
4. <https://bindevevssykdommer.no/autoinflammatoriske-febersyndromer/familiaer-middelhavsfeber-fmf-e85-0/>
5. Van der Hilst JCh, et al. (2016). [Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature](#). Biologics. 10, 75-80.

Dato for første publisering
Siste oppdatering

27.03.2020
27.03.2020

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_025

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019. NEI ☐

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

Overført fra blåresept, ikke metodevurdert for denne indikasjonen

Saksnummer 090-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_026_Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabel avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA).
- Det ble påvist 318 tilfeller av spiserørskreft i Norge i 2018. Mange diagnostiseres i avansert stadium og det er generelt dårlig prognose.
- Nivolumab administreres som intravenøse infusjoner.
- Det finnes et nasjonalt handlingsprogram for behandling av spiserørskreft, sist oppdatert i februar 2020.
- Det er identifisert en fase III-studie, publikasjon foreligger.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill 1: Fra SUS er vi positive til vurdering og mulighet for bedre behandling for denne pasientgruppen. Har imidlertid ingen supplerende innspill utover dette til denne konkrete saken.

Faglig innspill 2: Har deltatt i to studier hvor immunterapi (Nivolumab og Pembrolizumab) har vært brukt ved avansert kreftsykdom utgående fra magesekken og overgangsområdet mellom magesekken og spiserøret. Det er klinisk behov for metoden. Pasientene har ofte bedre toleranse for immunterapi enn cellegift. Etter progresjon på fluorouracil og platinum kjemoterapi kan immunterapi gi stabilisering eller tilbakegang av sykdom, samtidig som man har god livskvalitet. Metoden bør prioriteres for metodevurdering. Effekt for plateepitelcancer er vist i ATTRACION-3 studien som er publisert og vedlagt i metodevurdering. Andre relevante metoder: Pembrolizumab (Keytruda), MSD

Ved adenocarcinomer utgående fra magesekken viser en ikke randomisert studie fra Sør Korea at pasienter som er MSI high, EBV positiv og/eller PDL1 positiv har effekt av immunterapi. Nature Med. 2018; PMID: 30013197. I Keynote 062 studien, som enda ikke er publisert, viser foreløpige data at adenocarcinomer utgående fra magesekk eller overgangsområde magesekk-spiserør som er MSI high og PDL1 positive har effekt av immunterapi som førstelinjes behandling: ESMO 2019 Expert Video Report on immune checkpoint inhibitors in MSI-High tumours, oktober 2019: Overlevelsesdata er presentert 1:27 ut i 4:18 min lang video: 1 års overlevelse på 80% med immunterapi mot 50% ved standard cellegift.

Samlet vurdering/prioritering: Kan prioriteres for nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft, 07.02.2020. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: RHF har finansieringsansvar siden 1.5.2017. Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

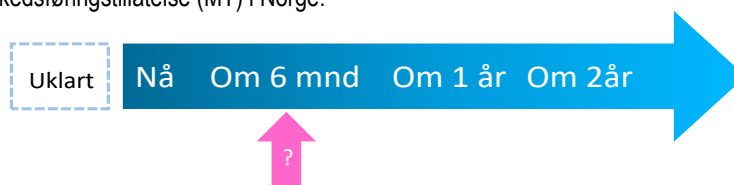


Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Mage og tarm; Øre, nese og hals;
Virkestoffnavn: Nivolumab
Handelsnavn: Opdivo
ATC-kode: L01XC17
MT søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Nivolumab er fra tidligere godkjent til behandling av en rekke ulike kreftformer, inkludert melanom, ikke-småcellet lungekreft, nyrecellekarsinom, klassisk Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals og urotelialt karsinom (2). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter en utvidelse av indikasjonsområdet til å også inkludere voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi (1). Nivolumab er et monoklonalt antistoff, som gjenkjenner og fester seg til en målreseptor kalt PD-1 som befinner seg på celleoverflaten immunforsvarets T-celler. Enkelte typer kreftceller produserer et protein som kalles PD-L1 og PD-L2 som fester seg til denne reseptoren som fører til at aktiviteten til T-cellene reduseres og hindrer dem fra å angripe kreftcellene. Ved å feste seg til å blokkere denne reseptoren, forhindrer nivolumab PD-L1 og PD-L2 fra utøve denne effekten på T-cellene, som bidrar til å øke T-cellenes evne til å drepe kreftcellene (3). Nivolumab administreres som intravenøse infusjoner (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Spiserørskreft er den 8. vanligste årsak til kreftrelatert død på verdensbasis (4). I 2018 ble det påvist 318 nye tilfeller av spiserørskreft i Norge, 239 blant menn og 79 blant kvinner. De fleste tilfeller av spiserørskreft blir diagnostisert i avansert stadium, og prognosen er totalt sett dårlig. I perioden 2014–2018 var 5-års relativ overlevelse for hele pasientgruppen i Norge omtrent 23 % (5). De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom og adenokarsinom, hvor adenokarsinom utgjør om lag 80 % av alle tilfellene i Norge. Plateepitelkarsinom utgår fra slimhinnen i spiserøret og er relatert til livsstil, med tobakk og alkohol som viktige risikofaktorer. Adenokarsinom i spiserøret er den kreftformen som prosentvis øker mest i Norge, og det antas at dette er relatert til økende overvekt og gastroøsofageal refluks (4).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med spiserørskreft, sist oppdatert i februar 2020. Hos pasienter med spiserørskreft i tidlig stadium er førstvalget kirurgi og/eller strålebehandling med kurativ intensjon. Omkring 20 % av pasientene med spiserørskreft gjennomgår operasjon med kurativ intensjon i dag. De fleste pasienter som diagnostiseres med spiserørskreft har imidlertid sykdom i avansert stadium, hvor kurativ kirurgi ikke er aktuelt. Anbefalt førstelinjebehandling av disse pasientene er palliativ kjemoterapi, forutsatt at pasientens allmenntilstand tillater det. Som hovedregel bør da behandling med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oksaliplatin,

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](#).

irinotecan eller et taxan vurderes. Yngre pasienter i god allmenntilstand kan være egnet for førstelinjehandling med trippelregimer, fortrinnsvis kombinasjon av 5-fluorouracil, oksaliplatin/cisplatin og docetaxel. Andrelinjehandling kan vurderes hos pasienter i god allmenntilstand. Irinotecan- eller taxanbaserte regimer kan da vurderes (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Det er identifisert 17 bestilte, pågående og ferdigstilte metodevurderinger for virkestoffet nivolumab, men med andre indikasjoner (se [Nye Metoder](#)).
- Det er identifisert én bestilt metodevurdering av indikasjonen men med annet virkestoff (Se Nye Metoder [ID2019_063](#))
- Ramucirumab til behandling av avansert magekreft eller adenokarsinom i overgang mellom magesekk og spiserør ble behandlet som forslag i Nye metoder i 2017, men det ble ikke gitt oppdrag om hurtig metodevurdering. Se Nye metoder [ID2017_099](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det er identifisert minst én relevant pågående internasjonal metodevurdering (6)

Metodevarsler

Det er identifisert flere relevante internasjonale metodevarsler (7–9).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne med bekreftet inoperabel avansert eller tilbakevendt spiserørskreft, som er refraktære eller intolerante mot standardbehandling (n=419).	Nivolumab 240 mg I.V. hver 2. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.	Utprovers valg av kjemoterapi blant følgende regimer: -Paklitaxel 100mg/m ² ukentlig i 6 uker etterfulgt av 1 uke uten behandling -Docetaxel 75mg/m ² hver 2. uke	Totaloverlevelse, Progresjonsfri overlevelse	ONO-4538-24, NCT02569242 , Fase III-studie.	Estimert september 2019, publikasjon foreligger .

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Kjent virkemekanisme
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Kjent bivirkningsprofil
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) https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-2427-february-2020-meeting_en.pdf
- (2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
- (3) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
- (4) <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserorskreft-handlingsprogram/Spiser%C3%B8rskreft%20%E2%80%93%20Nasjonal%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/attachment/inline/ecd753a7-473a-4bcb-bea7-1b080a0d6cba:fc482903c1b7b0ae937f96e1dab7783ee7f1c3b8/Spiser%C3%B8rskreft%20%E2%80%93%20Nasjonal%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf>
- (5) <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
- (6) <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10222>
- (7) <http://www.io.nihr.ac.uk/report/nivolumab-opdivo-for-oesophageal-cancer/>
- (8) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (9) <http://www.io.nihr.ac.uk/report/nivolumab-for-oesophageal-or-gastro-oesophageal-junction-cancer-adjuvant/>

Dato for første publisering	27.03.2020
Siste oppdatering	27.03.2020

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_026

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft, 07.02.2020

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 091-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_027_Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av blødningsepisoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Katridekakog er en rekombinant koagulasjonsfaktor XIII (FXIII) A-subenhet produsert i gjærceller ved rekombinant DNA-teknologi. Strukturelt identisk med den humane FXIII A-subenheten.
- Kjenner ikke til forekomst totalt sett i Norge, men antas å være kun få pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Katridekakog er allerede godkjent til langtids profylaktisk behandling av blødning hos pasienter som har mangel på FXIII A-subenhet, og kan brukes til alle aldersgrupper.
- Den antatt viktigste studien for vurderingen av metoden er en fase IV studie som ble avsluttet i juni 2019. Primære utfallsmål her er forekomst av utvalgte bivirkninger. Global studie.
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Henviser til Institutt for sjeldne diagnoser ved OUS

Samlet vurdering/prioritering: Ikke aktuell behandling i Midt-Norge. Innspill bør komme fra Institutt for sjeldne diagnoser ved OUS.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har hatt finansieringsansvaret siden 01.01.2016.

Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar.



Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av blødnings-episoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet

Type metode: Legemiddel

Område: Blod

Virkestoffnavn: Katridekakog

Handelsnavn: NovoThirteen

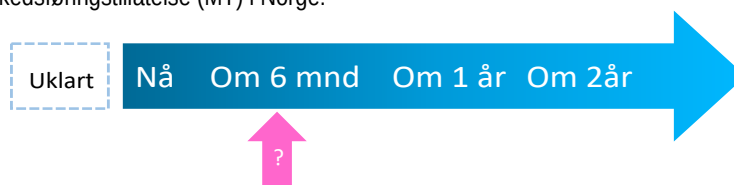
ATC-kode: B02BD11

MT søker/innehaver: NovoNordisk A/S (1,2)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (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) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Katridekakog er en rekombinant koagulasjonsfaktor XIII (FXIII) A-subenhet produsert i gjærceller ved rekombinant DNA-teknologi. Den er strukturelt identisk med den humane FXIII A-subenheten [A₂]. Katridekakog (A-subenheten) binder seg til fri human FXIII B-subenhet og lager heterotetramer [rA₂B₂] med en halveringstid som er lik endogent [A₂B₂]. I plasma sirkulerer FXIII som heterotetramer [A₂B₂] sammensatt av 2 FXIII A-subenheter og 2 FXIII B-subenheter som holdes sammen av sterke ikke-kovalente bindinger. FXIII B-subenheten fungerer som bærermolekyl for FXIII A-subenheten i sirkulasjonen, og finnes i overskudd i plasma. Når FXIII A-subenheten er bundet til FXIII B-subenheten [A₂B₂], forlenges halveringstiden til FXIII A-subenheten [A₂]. FXIII er et proenzym (protransglutaminase), som aktiveres av trombin når Ca²⁺ er til stede. Den enzymatiske aktiviteten er knyttet til FXIII A-subenheten. Ved aktivering dissosierer FXIII A-subenheten fra FXIII B-subenheten og dermed eksponeres det aktive setet til FXIII A-subenheten. Den aktive transglutaminasen kryssbinder fibrin og andre proteiner, noe som gir økt mekanisk styrke og motstand mot fibrinolyse av fibrinproppen og bidrar til å forsterke blodplatenes og proppens adhesjon til det skadete vevet (1).

Katridekakog (NovoThirteen) er allerede godkjent til langtids profylaktisk behandling av blødning hos pasienter som har medfødt mangel på FXIII A-subenhet, og kan brukes til alle aldersgrupper. Behandlingen administreres som en sakte intravenøs bolusinjeksjon (1).

Antatt indikasjonsutvidelse er til behandling av blødningsepisoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Faktor XIII (FXIII), også kalt fibrin stabiliseringsfaktor (FSF) eller Laki-Lorand-faktor, er en koagulasjonsfaktor (transglutaminase) som finnes i plasma, trombocytter og monocytter, så vel som i forskjellige vev (placenta, uterus og prostata). Medfødt FXIII-mangel er en sjelden, arvelig sykdom som rammer omtrent 1 av 2 millioner mennesker. Sykdommen har autosomal recessiv arv, noe som vil si at begge foreldrene må være bærere av sykdommen for at den skal forekomme. Sykdommen forekommer hos begge kjønn i like stor grad. Medfødt FXIII-mangel er vanligvis forårsaket av mutasjoner i genet som koder for den katalytiske FXIII A-subenheten, men det er også funnet mutasjoner i genet som koder for FXIII B-subenheten. Sykdommen er mindre alvorlig dersom den er forårsaket av mutasjoner i FXIII B-subenheten. Sykdommen kan manifestere seg i alle aldersgrupper, men diagnosen stilles ofte i spedbarnsalder. Diagnosen er basert på kvantitative FXIII-aktivitetsmålinger og antigen assays (immunoassay), ev. genotyping. Vanlige koagulasjonstester som aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og protrombintid (PT) er begge normale og kan ikke benyttes i screeningen. Blødning fra «umbilical

stump» forekommer hos opptil 80 % av pasientene, og andre vanlig forekommende symptomer inkluderer intrakranielle blødninger (25-30%), leddblødninger (20%), bløtvevsblødninger, blåmerker, og komplikasjoner ved svangerskap (f.eks. gjentakende spontane aborter). I de fleste tilfeller vil blødningene være forsinket (12-36 timer) etter traumer eller kirurgiske prosedyrer, og pasienter kan også ha dårlig sårtilheling. Det er også mulig å få FXIII-mangel som ikke skyldes arv (ervertet FXIII-mangel), f.eks. som følge av FXIII-antistoffer (inhibitor), eller tap på grunn av kirurgi eller traume. Ervertet FXIII-mangel har også blitt observert i tilknytning til leversvikt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD) eller myeloid leukemi (3-5).

Vi kjenner ikke til forekomst av sykdommen totalt sett i Norge, og det er følgelig uklart hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden, men det antas å være snakk om kun få pasienter.

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for FXIII-mangel i Norge. Målsetningen for behandling av FXIII-mangel er å forebygge alvorlige blødninger, som f.eks. intrakranielle blødninger (profylaktisk behandling), stanse pågående akutte blødninger eller gjennombruddsblødninger (behandling ved behov), og på sikt forebygge komplikasjoner som følge av slike blødninger. Behandlingen blir gitt som substitusjonsbehandling; intravenøs tilførsel av FXIII i form av FXIII-konsentrater, som kan være rekombinant framstilt (rFXIII A-subenhet; NovoThirteen) eller plasmaderivert (renset fra humant plasma) (Cluvot). Det er viktig å merke seg at NovoThirteen ikke er effektiv dersom den brukes til profylaktisk behandling av blødning hos pasienter med medfødt mangel på FXIII B-subenhet, ettersom mangel på FXIII B-subenhet er forbundet med en sterkt redusert halveringstid av den administrerte farmakologisk aktive A-subenheden. Subenhet-mangel hos pasienter bør forut for behandling bestemmes ved egnede diagnostiske prosedyrer. Alternativt kan ev. ferskfrosset plasma (virusinaktivert) brukes for å behandle blødninger dersom FXIII-konsentrat ikke er tilgjengelig (1,3-5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel som kan være relevant (6).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med medfødt mangel på FXIII A-subenhet (ingen aldersbegrensning) (N=30)	katridekakog (NovoThirteen)	Ingen	Primære utfallsmål er forekomst av utvalgte bivirkninger (FXIII antistoffer, allergiske reaksjoner, tromboemboliske hendelser, manglende terapeutisk effekt)	NCT01862367, NN1841-3868, (mentor™6), Fase IV	Studien er avsluttet (juni 2019)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- 1) Statens legemiddelverk: Preparatomtale (SPC): NovoThirteen (katridekakog). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novothroateen-epar-product-information_no.pdf
- 2) EMA: NovoThirteen - catridecacog - EMEA/H/C/002284/III/0026/G. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-february-2020-meeting_en.pdf
- 3) Faktor XIII (L4.3.6). Norsk legemiddelhandbok. (13.10.2016). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L4.3.6>
- 4) Mannucci P.M, Rare inherited coagulation disorders. UpToDate (05.02.2020). Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/rare-inherited-coagulation-disorders?search=factor%20xiii%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=default&display_rank=1#H4349864
- 5) Congenital factor XIII deficiency. Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs (versjon 5.34.0) (03.03.2020). Tilgjengelig fra: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3336&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=factor-XIII-deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Congenital-factor-XIII-deficiency&title=Congenital factor XIII deficiency&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3336&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=factor-XIII-deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=Congenital-factor-XIII-deficiency&title=Congenital factor XIII deficiency&search=Disease_Search_Simple)
- 6) Recombinant factor XIII for congenital factor XIII deficiency. Birmingham, UK: National Horizon Scanning Centre; 2009. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/recombinant-factor-xiii-for-congenital-factor-xiii-deficiency/>

Dato for første publisering	27.03.2020
Siste oppdatering	27.03.2020

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_027

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2016 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar

Saksnummer 092-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_028_Somapacitan til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD). (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Langtidsvirkende derivat av humant veksthormon (somatropin) som administreres subkutan en gang per uke.
- For å muliggjøre en ukentlig dosering har somapacitan en liten albuminbindende enhet festet til veksthormonet. Dette gir en lettere og reversibel binding til sirkulerende albumin, noe som reduserer utskillelsen og forlenger halveringstiden.
- I EU er det anslått at 4,7 av 10 000 personer har veksthormonmangel.
- Usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Den antatt viktigste studien for vurderingen av metoden er en fase III studie som ble avsluttet i mai 2018 og hvor resultater foreligger. Primært utfallsmål her er endring i trunkal fettprosent fra baseline til 34 uker.
- Legemiddelverket foreslår å avvente bestilling.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Nytt preparat ved veksthormonmangel kan representere en forenkling og evt. forbedring av behandlingen. Middels prioritet mht å gjøre en metodevurdering. Dagens behandling fungerer bra, men overgang fra daglig- til ukedosering kan trolig bedre etterlevelse. Vedrørende publisert kunnskap så kan ikke se at det er gjort vurdering av livskvalitet. Ved innføring av veksthormon ved hypofysesvikt, ble det utført studier av HRQoL med bruk av skjemaet AGHDA. Det burde foreligge studier som viser at den nye behandlingen ikke er dårligere enn den eksisterende.

Samlet vurdering/prioritering: Noe tidlig for nasjonal metodevurdering, kan avvente.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Ingen

Samlet vurdering/prioritering: Legemiddelverket foreslår å avvente bestilling – dette støttes.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret i RHF-ene i forskrift fra 01.06.2020. Definert som orphan drug.

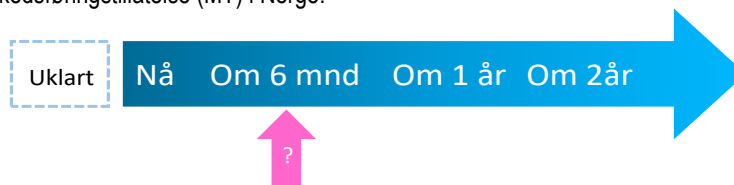


Somapacitan til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD)

Type metode: Legemiddel
Område: Endokrinologi
Virkestoffnavn: Somapacitan
Handelsnavn:
ATC-kode: H01AC (Somatropin and somatropin agonists)
MT søker/innehaver: Novo Nordisk A/S (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Somapacitan er et langtidsvirkende derivat av humant veksthormon (somatropin) som administreres subkutan en gang per uke. For å muliggjøre en ukentlig dosering har somapacitan en liten albuminbindende enhet festet til veksthormonet. Dette gir en lettere og reversibel binding til sirkulerende albumin, noe som reduserer utskillelsen og forlenger halveringstiden. Den samme teknikken har tidligere blitt brukt til å forlenge halveringstider for insulin og GLP-1-analoger (2,3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Veksthormonmangel er en sykdom som skyldes at pasienter produserer mindre veksthormon enn normalt. Veksthormon dannes i hypofysen og har stor betydning for normal utvikling og lengdevekst hos barn og ungdom. Hos voksne kan veksthormonmangel påvirke en rekke andre funksjoner som stoffskiftet, hjerte, muskler, sinnsstemning (angst og depresjon) med mer (2,4). Både hos voksne og barn fører mangel på veksthormon til nedsatt muskelmasse og økt mengde kroppsfett. Ubehandlet har veksthormonmangel hos voksne (adult growth hormone deficiency; AGHD) blitt knyttet til økt sykkelighet og tidlig død (3). Sykdommen utvikles vanligvis i forbindelse med en betennelse eller forekomst av svulster nær hypofysen, mens andre bidragsfaktorer er strukturelle endringer forårsaket av strålebehandling eller hodeskade. AGHD diagnostiseres ved hjelp av blodprøver hvor mengden veksthormon måles etter ulike stimulerings tester (4,5).

Somapacitan ble tilkjent orphan designation i 2018 for behandling av veksthormonmangel. I EU er det anslått at 4.7 av 10 000 personer har veksthormonmangel (2). AGHD alene har blitt estimert å påvirke 1 av 100 000 personer årlig, hvor insidensen øker til rundt 2 per 100 000 når veksthormonmangel fra barnealder inkluderes (1). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuell for metoden.

Dagens behandling

Veksthormonmangel behandles med daglige injeksjoner av veksthormon. For å etterligne kroppens naturlige utskillelse av veksthormon, som i stor grad skjer i løpet av natten, er det best å foreta injeksjonen om kvelden (4). Behandlingen av pasienter med AGHD kan i prinsippet vare livet ut, men dette vurderes individuelt avhengig av responsen. Hvis ingen tilsynelatende gunstig effekt kan finnes etter minst 1 års behandling, kan det være hensiktsmessig å avslutte hormonsubstitusjonsbehandlingen (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

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

Metodevarsler

- Vi har identifisert et metodevarsel om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye Metoder [ID2018_046](#))
- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne (23-79 år), veksthormonnaive pasienter diagnostisert med veksthormonmangel (AGHD) n=301	Somapacitan injeksjon ukentlig i 34 uker + 52 uker	<i>Hovedperiode (34 uker):</i> Somatropin injeksjon daglig i 34 uker Placebo injeksjon ukentlig i 34 uker <i>Forlengelsesperiode (52 uker):</i> Placebo → somapacitan Somatropin → re-randomisering 1:1 til somatropin injeksjon daglig eller somapacitan injeksjon ukentlig	Endring i trunkal fettprosent fra baseline til 34 uker	REAL 1 NCT02229851 (Fase 3)	Studie avsluttet 7.mai 2018. Resultater foreligger (3)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt virkestoff, lengre doseringsintervall sammenlignet med dagens behandling
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår å avvente bestilling
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Somapacitan: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 10. oktober 2019]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/somapacitan/>
2. Somapacitan: EMA [oppdatert 24. august 2018]. Tilgjengelig fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182068>
3. Johannsson G, et al. Once-weekly somapacitan is effective and well tolerated in adults with GH deficiency: a randomized phase 3 trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020.
4. Veksthormonmangel: Felleskatalogen [oppdatert 1. september 2015]. Tilgjengelig fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sykdom/mangel-veksthormon>
5. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. 2019;380(26):2551-62.
6. Molitch ME, et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(6):1587-609.
7. Yuen KCJ, et al. (2019) Adult growth hormone deficiency: clinical advances and approaches to improve adherence, Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 14:6, 419-436.

Dato for første publisering 27.03.2020
Siste oppdatering 27.03.2020

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_028

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, i forskrift 1.6.2020 NEI ☐

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

Definert som orphan drug

Saksnummer 093-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_029 Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor i kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon. (metodevarslet)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff, elexakaftor, i samme tablett med tezakaftor og ivakaftor. Kombinasjonsbehandling med tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) har MT i Norge fra før.
- Foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU, men er under vurdering hos EMA. Godkjent i USA av FDA.
- Tilkjent «orphan drug designation»
- Det lever ca. 350-375 pasienter med Cystisk Fibrose (CF) i Norge i dag, og majoriteten av pasientene er over 18 år gamle.
- Det antas at det nye legemiddelet vil brukes i behandlingen av pasienter med Cystisk Fibrose ≥ 12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon (F/MF, ingen produksjon av CFTR protein eller ingen respons på CFTR modulator behandling), eller som er homozygote for F508del mutasjon (F/F, to F508 mutasjoner)
- CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-modulatoren ivakaftor (Kalydeco) og lumakaftor/ivakaftor (Orkambi) er i bruk hos enkelte norske pasienter med visse genotyper av CF, men disse behandlingene er ikke metodevurdert (ID2018_110 og ID2018_111) - dokumentasjon avventes. Det er gjort en metodevurdering av tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) (ID2018_112).
- To av de tre antatt viktigste studiene for vurderingen av metoden ble ferdigstilte i desember 2018 respektive april 2019. Den siste, med utfallsmål på sikkerhet og toleranse, ventes fullført i juni 2021.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt)

- Firma: Vertex
- Den indikasjon det er søkt om, og som er til behandling hos EMA nå, er som følger: Behandling av pasienter med CF som er ≥ 12 år og som har minst en F508del mutation i CFTR-genen. Altså videre enn den som angis i metodevarslet.
- Mener at den modeller som brukes av de fleste organisasjoner/myndigheter som gjennomfører metodevurderinger, inkludert det norske legemiddelverket, ikke er egnet for å vurdere legemidler til sjeldne sykdommer. Det er et behov for at metodevurderingene kan tilpasses når det kommer til vurderinger av innovative metoder som representerer et betydelig gjennombrudd.
- Tar i innspillet opp tre nøkkelfaktorer som ønsker å understreke og som ønsker at Bestillerforum RHF vurderer -Se innspillet for disse.

NYE METODER

- Mener at vurderingen av aktuell metode kan fungere som en verdifull pilot for vurderinger av skreddersydde, innovative modeller for metodevurdering av avansert behandling til sjeldne sykdommer. Frykter at med mindre egnede modeller for metodevurdering blir utviklet og testet, vil tilgjengeligheten til denne og andre nye behandlinger for norske pasienter med sjeldne sykdommer til stor grad bli svekket.
- Metoden gir signifikante forbedringer på parameterer som er relevante for pasienter med CF for eksempel lungefunksjon, «svettklorider» og livskvalitet.
- MT ventes i løpet av 2020.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglige innspill: Flere faglige innspill.

*Har fulgt med på litteratur og er kjent med FDA-godkjenning. Har pasienter i aktuell gruppe og erfaring med andre CFTR-modulatorer.

-Bør prioriteres for metodevurdering. Foreløpige data tyder på bedre effekt enn tilgjengelige modulatorer, kan bety bevaring av lungefunksjon hos pasienter med CF alvorlig genotype. Bevaring av lungefunksjon i barneår vil ha betydning for lungefunksjon hele livet.

* Ikke klinisk erfaring med denne metoden. Ivakaftor og tezakaftor er i vanlig klinisk bruk i Norge.

-Metoden bør prioriteres for metodevurdering. Korrigerende behandling gir bedret lungefunksjon, økt livskvalitet og reduserer eksaserbasjoner. Årsakskorrigerende behandling har vært et tilbud til en relativ liten prosentdel av norsk CF-populasjon, med dette medikamentet vil majoriteten av norske CF-pasienter være aktuelle. Foreligger to fase III randomiserte kontrollerte studier av god kvalitet som kan brukes som grunnlag for vurdering. Høy pris av CFTR korrigerende behandling er et argument for metodevurdering selv om det er medikasjon for et lavt antall pasienter

* Har kunnskap om bruken av metoden fra klinikken, men ingen erfaring med metoden til aktuell pasientgruppe.

-Bør prioriteres for metodevurdering. Sykdomsmodulerende behandling ved CF er antakelig svært viktig for prognosen til disse pasientene: Behandling som reduserer sykdomsbyrden vil ha direkte innvirkning på livslengde og livskvalitet hos disse pasientene. Er kjent med følgende alternativer; Kalydeco, Orkambi. Ordinær CF behandling.

* Metoden er ny og har ikke vært i bruk hos oss.

-Stiller oss bak forslaget om metodevurdering. Ingen ytterligere innspill eller referanser en det som alt er beskrevet i metodevarselet. Det kan utdypes at CF med dagens behandlingsmuligheter er en tilstand med betydelig nedsatt forventet levealder, ca. 40 år. Medikament har vist forbedring i viktige parametere, dvs økt lungefunksjon, færre lunge-eksaserbasjoner og bedring i livskvalitet. Er kjent med at de foregår fase 3 studier for lavere aldersgrupper (6-11 år).

Samlet vurdering / prioritering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Foreligger ingen nasjonale faglige retningslinjer. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: RHF får finansieringsansvar fra 01.06.2020

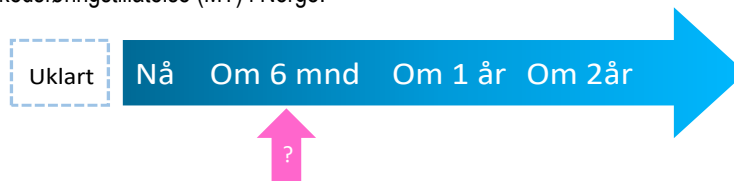


Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor til behandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon

Type metode: Legemiddel
Område: Luftveier
Virkestoffnavn: Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor
Handelsnavn: -
ATC-kode: R07AX (Other respiratory system products)
MT søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Det nye legemiddelet er en tablett hvor tre virkestoff er kombinert; elexakaftor 100 mg/ tezakaftor 50 mg/ ivakaftor 75 mg. Kombinasjonsbehandling med tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) har MT i Norge, mens elexakaftor er et nytt virkestoff. De tre virkestoffene er CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-modulatorer designet for å øke antallet/funksjonen av CFTR-proteiner (1, 2).

Det antas at det nye legemiddelet vil brukes i behandlingen av pasienter med Cystisk Fibrose (CF) ≥ 12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon (F/MF, ingen produksjon av CFTR protein eller ingen respons på CFTR modulator behandling), eller som er homozygote for F508del mutasjon (F/F, to F508 mutasjoner) (1, 10).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

CF er en autosomal, ressesiv, arvelig sykdom, med kroniske forverrelser av kliniske sykdomstegn og kortere levetid sammenlignet med den friske befolkningen. Det finnes ingen kur for CF. CF forårsakes av mutasjoner i CFTR genet som resulterer i manglende eller svekket funksjon av CFTR proteiner på celleoverflaten. CFTR proteiner er epitale kloridkanaler involvert i reguleringen av salt og vann. CF er assosiert med multiorgansvikt grunnet sviktende kloridtransport i organene. Det lever ca. 350-375 pasienter med CF i Norge i dag, og majoriteten av pasientene er over 18 år gamle (3-6).

Dagens behandling

Standard støttebehandling (BSC) er grunnlaget for CF-behandling. I henhold til Pediatriveileder og europeiske anbefalinger er det primære målet med behandlingen å bremse tap av lungefunksjon, opprettholde god ernæringsstatus og behandle komorbiditeter (3, 7, 8).

CFTR-modulatorene ivakaftor (Kalydeco) og lumakaftor/ivakaftor (Orkambi) er i bruk hos enkelte norske pasienter med visse genotyper av CF, men disse behandlingene er ikke metodevurdert ([ID2018_110](#) og [ID2018_111](#)). Det er gjort en metodevurdering av tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) ([ID2018_112](#)).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en relevant norsk metodevurdering ([ID2018 112](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen ferdigstilte metodevurderinger av trippelkomnasjonen er identifisert.

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (9)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
CF pasienter ≥12 år heterozygot for F508del og med en annen mutasjon som koder for minimal CFTR funksjon (F/MF) (N=405)	Trippelkombinasjon av elexakaftor + tezakaftor + ivakaftor Behandling i 24 uker	Placebo Behandling i 24 uker	Absolutt endring fra baseline i ppFEV1	NCT03525444 Dobbelblindet RCT Fase III (10)	April 2019
CF pasienter ≥12 år homozygot for F508del (F/F) (N=113)	Felles innkjøringsperiode på 4 uker for begge behandlingsarmer med kombinasjon av tezakaftor + ivakaftor, etterfulgt av: Trippelkombinasjon av elexakaftor + tezakaftor + ivakaftor i 4 uker	Felles innkjøringsperiode på 4 uker for begge behandlingsarmer med kombinasjon av tezakaftor + ivakaftor, etterfulgt av: Kombinasjon av tezakaftor + ivakaftor i 4 uker	Absolutt endring fra baseline i ppFEV1	NCT03525548 Dobbelblindet RCT Fase III (11)	Desember 2018
CF pasienter ≥12 år med F/MF eller F/F genotype fra studie NCT03525444 eller NCT03525548 (N=507)	Trippelkombinasjon av elexakaftor + tezakaftor + ivakaftor i 96 uker	Ingen	Sikkerhet og toleranse	NCT03525574 Enkeltarmet oppfølgingsstudie Fase III	Juni 2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

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 Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Hovedkilder til informasjon

- Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited [Elexacaftor + ivacaftor + tezacaftor \[nettdokument\]](#). Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 15. januar 2020; lest 11. februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor/>
- 2: Preparatomtale for Symkevi: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/symkevi-vertex-pharmaceuticals-670120>
- 3: Norsk barnelegeforening. Pediatriveiledere. 714 Cystisk fibrose, 2018.
- 4: Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for cystisk fibrose. Årsrapport 2017.
- 5: Zolin A. et al. ECFSR Annual Report 2017. 2019.
- 6: Haugen T. B. Pasienter med cystisk fibrose lever lenger enn før. Tidsskr Nor Legeforen. 2014;134(2138).
- 7: Colombo C. et al. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. Journal of Cystic Fibrosis. 2011;10:S7-S15.
- 8: Norsk senter for cystisk fibrose. Anbefalinger for rutinemessig kontroll og oppfølging av pasienter med cystisk fibrose i Norge - arbeidsgruppens anbefalinger. 2011.
- 9: Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation (ID1661) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed [GID-TA10566]. [oppdatert 19. desember 2019; lest 11. februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10566/documents>
- 10: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908639?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
- 11: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619325978?via%3Dihub>

Dato for første publisering	27.03.2020
Siste oppdatering	06.05.2020

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_029
Metodens tittel:	Elexacaftor, tezacaftor og ivacaftor

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Stefan Frenning
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Vertex Pharmaceuticals
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Stefan_frenning@vrtx.com / +46 70 563 8245

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Input to Bestillerforum's assessment of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ID2020_029) – Ordering Forum Meeting May 25th 2020 Background Vertex Pharmaceuticals (Vertex) would like to provide input to Bestillerforum's assessment of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ID2020_029). Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (the Triple Combination) is a new treatment for cystic fibrosis (CF) currently under review by the EMA.

CF is a severe genetic disease leading to pre-mature mortality and morbidity. Until the relatively recent approval of CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) modulators, which treat the underlying cause of the disease, the only treatments available for CF patients were symptomatic. The launch of the new class of medicines, including elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, has meant a significant step-change in the treatment of CF providing clinical benefits to patients and their families. Clinical trials suggest that in addition to making more patients eligible for treatment with a CFTR modulator, the triple combination further enhances the treatment effect achieved by currently approved CFTR modulators.

Specific comments to the Horizon Scanning Report (“Metodevarsel”) for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

Vertex would like to comment on the following key points of the report.

Indication. The indication Vertex has applied for, and is currently being assessed by the EMA, is broader than assumed in the Horizon Scanning Report. The indication now being assessed by the EMA is similar to the indication approved in the US (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212273s000lbl.pdf). The indication would, if approved, cover all patients 12 years and older with at least one F508del mutation in the CFTR gene.

Standard of care. Vertex would like to highlight that CFTR modulators are in fact a key element of the standard of care for CF in the growing number of countries across Europe where broad patient access for CFTR modulators has been granted (UK, Ireland, Denmark, Sweden, France, Spain, Germany, Austria, Netherlands), as well as in the US.

Comments on the appropriateness of the assessment methodology

The committee for Health and Care services in the Norwegian parliament has pointed out that there is a need to facilitate for the special features of Rare Disease treatments. More specifically the committee has emphasized the need for a less rigid demand for clinical documentation, and a higher willingness to pay for severe congenital disease such as CF. The committee restated this principle when the financing of Rare Diseases was transferred to the Health Regions in 2018.

When considering the Health Technology Assessment (HTA) of rare diseases, and CF in particular, the application of traditional cost-effectiveness methods has proven to be very challenging. Vertex believes that the methodology applied by most HTA-bodies, including the Norwegian Medicines Agency (NoMA), is not suitable for evaluating transformative medicines for rare diseases, and there is a need for assessment to be flexible for innovative technologies that offer substantial breakthroughs. The main reason is that the methodology has inherent biases against innovative medicines, such as CFTR modulators, developed and intended for lifelong chronic conditions where the health benefits are accrued far in the future.

There are three key elements we would like to emphasize and ask Bestillerforum to consider for the assessment of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Assuming constant pricing over time. Norway has a well-defined system for pricing of generic versions of branded medicines. We believe this method should be applied in the cost-effectiveness assessment of Vertex branded medicines, one reason being that the treatment in question are tablets. Applying no price decrease following anticipated generic entry should, in our opinion, be considered the least likely and realistic future scenario. In our opinion a more plausible option would include price decreases at least of the magnitude the Norwegian system

requires at anticipated loss of exclusivity. The implication of not applying such price decreases is that the value of the medicine undergoing assessment turns out lower than it should be.

Discounting at same rate for costs and health benefits. The current method of discounting is also problematic in this situation because of the discount rate used and the asymmetry in the timing of cost versus benefits of the treatment. The full product costs are accrued from day 1 while the benefits in the form of increased survival or quality of life (QoL) are not fully realized until years or decades later. A methodology, such as the one used in Norway, will influence the ICER denominator heavily due to the significant devaluation of future health benefits. Vertex would therefore like to suggest that NoMA use a more flexible approach, i.e. using a lower discount rate for health gains, when discounting the costs and benefits for treatments aiming to help patients with lifelong chronic conditions such as CF.

Willingness-to-pay linked to absolute shortfall. In Norway, the accepted cost for a quality-adjusted life year (QALY) is linked to the severity of disease measured by absolute shortfall. However, the accepted cost per QALY has a ceiling value once the absolute shortfall reaches a value of 20 QALYs. The implication is that severe diseases, where the absolute shortfall value is significantly higher, are not treated with parity compared with less severe diseases. To Vertex, this is counter-intuitive, as the opposite would be expected. In the example of CF, the absolute shortfall as assessed by NoMA is 50% higher than the threshold value mentioned above, we believe this should be taken into consideration in the assessment for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Concluding remarks

Vertex has followed the Norwegian health care debate over the past few years. During 2019, we have noticed the public debate changing regarding the introduction of new pharmaceuticals. In particular, we've been closely following concerns related to access to rare disease medicines and the challenge of assessing rare diseases in the current system.

In December, Stortinget recommended, with a specific reference to rare diseases like CF, an evaluation of the entire system for introducing new methods in the hospital sector (Nye Metoder). Stortinget has also, when debating the Whitepaper on the Health Industry (Meld. St. 18 (2018–2019)), called for more pilots on innovative assessment and procurement of pharmaceuticals. Vertex obviously wants to contribute to the process of ensuring access to patients also in Norway, as achieved through innovative agreements in other countries like Denmark, UK and Switzerland.

Vertex believes that our suggestions above for the evaluation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor could serve as a valuable pilot for customized, innovative models for assessment of advanced treatments for rare diseases. We fear that unless suitable models of assessment are developed and tested out, the accessibility to this and other new treatments for Norwegian patients with rare diseases will be severely hampered.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet: Den ansökta indikationen för elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor omfattar behandling av patienter med cystisk fibros 12 år och äldre som har minst en F508del mutation i CFTR-genen.

Det är dessa patienter som behandlingen är aktuell för i Norge, förutsatt att EMA godkänner denna.

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

Beskriv kortfattet: Idag behandlas Norska patienter med cystisk fibros huvudsakligen med symtomlindrande behandling (se introduktionstext ovan). Vissa CF-patienter behandlas även med sjukdomsmodifierande läkemedel, genom den tidigare möjligheten med individuell refusjon, dvs med Orkambi eller Kalydeco. Kliniska data för elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor visar att, utöver att ge fler patienter möjlighet till behandling med CFTR modulatorer, ger trippelkombinationen förbättrad effekt jämfört med hittills godkända CFTR modulatorer.

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ger, baserat på information från de kliniska studier som refereras i horizon scanning-rapporten, signifikanta förbättringar i

relevanta parametrar för patienter med cystisk fibros, t.ex. lungfunktion, svettklorider och livskvalitet.

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

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

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

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: Nej, marknadsføringstillstånd förväntas under 2020.

10. Andre kommentarer

Hur elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor utvärderas är av största vikt, därför är kommentarerna i inledningen väsentliga för en rimlig värdering av denna produkt. Exempelvis är den modellerade överlevnadsvinsten är stor, men riskerar att nedvärderas med den metodik som idag används.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Jag arbetar på företaget.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_029

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, i forskrift 1.6.2020 NEI ☐

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

Kombinasjon som inkluderer et nytt virkestoff, definert som orphan drug

Saksnummer 094-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_030 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA. Forventet vurdert av EMA ila 2020.
- Primært hepatocellulært karsinom (HCC) er en forholdsvis sjelden sykdom. I 2018 fikk 211 menn og 110 kvinner diagnosen primær leverkreft i Norge. Insidensen er økende.
- Dagens behandlingsalternativer for HCC består hovedsakelig av kirurgi, radiofrekvensablasjon og kjemoembolisering. Medikamentell behandling har mindre plass i behandlingen, men ved inoperabel sykdom vurderes proteinkinasehemmeren sorafenib, som har effekt på celleproliferasjon og angiogenese. Kjemoterapi vurderes også hos noen pasienter. Det ble besluttet 01. oktober 2019 at proteinkinasehemmeren lenvatinib kan innføres til behandling av levercellekarsinom.
- Den antatt viktigste studiene for vurdering av metoden (RCT mot sorafenib- Fase III) estimeres fullført 29. november 2020.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Positive til en vurdering og mulighet for bedre behandling for denne pasientgruppen.
Samlet vurdering / prioritering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Ingen.

Samlet vurdering / prioritering: Legemiddelverket foreslår kost-nytte vurdering – støtter dette.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Foreligger ikke et nasjonalt handlingsprogram. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: RHF har finansieringsansvar fra 15.7.2017.

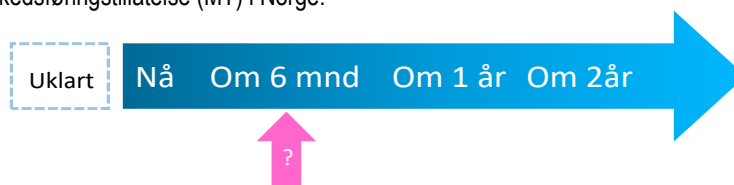


Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Mage og tarm
Virkestoffnavn: atezolizumab
Handelsnavn: Tecentriq
ATC-kode: L01XC32 (Monoclonal antibodies)
MT søker/innehaver: Roche
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). Metoden er forventet vurdert av det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) ila 2020 (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxiskitet (2).

Atezolizumab har fra tidligere indikasjon for behandling av en rekke andre kreftformer, se preparatomtale for mer informasjon (2). Dette varselet omhandler en indikasjonsutvidelse for atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) for pasienter som tidligere ikke har fått systemisk behandling. Bevacizumab er en angiogenesehemmer.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Primær HCC er en forholdsvis sjelden sykdom. I 2018 fikk 211 menn og 110 kvinner diagnosen primær leverkreft i Norge. Insidensen er økende. Gjennomsnittsalderen for de som får diagnosen primær leverkreft i Norge er 71 år. Fem-års relativ overlevelse er 18,8 prosent for menn og 23,6 prosent for kvinner (3, 4).

Kronisk inflammasjon, ofte i sammenheng med hepatotrofe virus, aflatoxin eller alkohol, ses i forbindelse med utviklingen av hepatocellulært karsinom (HCC).

Et vanlig estimat er at cirka 80 % av HCC pasientene har levercirrhose ved diagnosetidspunktet (5).

Dagens behandling

Det foreligger ikke Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med primær leverkreft. Retningslinjer fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) og National Health Service (NHS) i England ligger til grunn for Norske anbefalinger (3).

Dagens behandlingsalternativer for HCC består hovedsakelig av kirurgi (reseksjon eller transplantasjon), radiofrekvensablasjon og kjemoembolisering. Medikamentell behandling har mindre plass i behandlingen, men ved inoperabel sykdom vurderes proteinkinasehemmeren sorafenib, som har effekt på celleproliferasjon og angiogenese.

Kjemoterapi vurderes også hos noen pasienter (3, 4). Det ble besluttet 01. oktober 2019 at proteinkinasehemmeren lenvatinib kan innføres til behandling av levercellekarsinom (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert flere norske pågående og ferdigstilte metodevurderinger om virkestoffet Atezolizumab (se Nye metoder [ID2016_045](#), [ID2016_046](#), [ID2018_031](#), [ID2018_103](#), [ID2020_006](#), [ID2019_002](#), [ID2019_036](#), [ID2019_044](#), [ID2019_051](#))
- Vi har identifisert flere pågående og ferdige norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer [ID2018_042](#) Kabozantinib (Cabometyx) [ID2017_098](#) Lenvatinib (Lenvima)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante systematiske oversikter eller ferdigstilte metodevurderinger identifisert
- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering: Atezolizumab with bevacizumab for untreated unresectable or advanced hepatocellular carcinoma (ID1655) (7).

Metodevarsler

- I Norge: Se Nye Metoder ovenfor
- Internasjonalt: Det foreligger minst to internasjonale metodevarsler (8, 9).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk og/eller inoperabel leverkreft som tidligere ikke har mottatt systemisk behandling (N=480)	<u>Atezolizumab</u> 1200 mg intravenøs infusjon på dag 1 av hver 21-dagers syklus <u>Bevacizumab</u> 15 mg/kg intravenøs infusjon på dag 1 av hver 21-dagers syklus	<u>Sorafenib</u> 400 mg oralt to ganger daglig på dagene 1-21 av hver 21-dagers syklus	Primærendepunkt: Totaloverlevelse (OS) Progresjonsfri overlevelse (PFS)	IMbrave150 NCT03434379 (RCT i Fase 3)	Estimert primær fullføringsdato: 29. november 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

1. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 30. januar 2020; lest 13. Februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/atezolizumab/>
2. EMA. Preparatomtale for Tecentriq. Hentet 19. februar 2020 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf
3. Helsedirektoratet, pakkeforløp for primær leverkreft. Hentet 19. februar 2020 fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/primaer-leverkraft/introduksjon-til-pakkeforlop-for-primaer-leverkraft>
4. Kreftregisteret. Kreft i Norge 2018. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
5. Oncolex. Hentet 19. februar 2020 fra: <http://oncolex.no/Lever/>
6. <https://nyemetoder.no/metoder/lenvatinib-lenvima-indikasjon-ii>
7. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10565). [oppdatert 04. februar 2020; lest 13. februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10565/documents>
8. [Atezolizumab in combination with bevacizumab for untreated unresectable or advanced hepatocellular carcinoma](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID 24067.
9. Atezolizumab: Tecentriq · Hepatocellular carcinoma (HCC) - first-line in combination with bevacizumab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 30. januar 2020; lest 13. Februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/atezolizumab/>

Dato for første publisering	27.03.2020
Siste oppdatering	27.03.2020

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_030

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ikke nasjonalt handlingsprogram

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:sissi espetvedt
E-post:sissi.espetvedt@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.07.2017 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer: 095-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet Nye metoder (Statens legemiddelverk)
Dato:	14.05.2020

Presisering av navn på metoder og oppdrag etter MT (legemidler): ID 2018_081, ID2018_129 og ID2018_077.

Hva saken omhandler i korte trekk

Når markedsførings tillatelsen(MT) for en legemiddelindikasjon er endelig avklart kan det være behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum RHF om at følge presisering er foretatt:

* Metode med ID2018_081

Oppdrag/(beslutning) fra Bestillerforum RHF 24.09.2018 ble 07.05.2020 presisert til: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.

(Opprinnelig oppdrag: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cannabidiol som tilleggsbehandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS).)

* Metode med ID2018_129

Oppdrag/(beslutning) fra Bestillerforum RHF 17.12.2018 ble 13.05.2020 presisert til: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for talazoparib (Talzenna) til behandling av voksne pasienter med kimcelle BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter skal tidligere ha blitt behandlet med et antracyklin og/eller et taksan i (neo)adjuvant, lokalavansert eller metastatisk setting, med mindre disse behandlingene var uegnet for pasientene.

(Opprinnelig oppdrag: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for talazoparib ved behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.)

* Metode med ID2018_077

Oppdrag/(beslutning) fra Bestillerforum RHF 24.09.2018 ble 14.05.2020 presisert til: Treosulfan (Trecondi) i kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) hos voksne pasienter med malign eller ikke-malign sykdom, og hos pediatriske pasienter eldre enn én måned med malign sykdom.

(Opprinnelig oppdrag: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for treosulfan til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

NYE METODER

Sekretariatet for Nye metoder vil fremover oppdaterer metodesidene fortløpende når vi mottar informasjon om endelig MT fra Statens legemiddelverk. Bestillerforum RHF er oppdragsgiver. Sekretariatet kommer samle opp og lage slike orienteringssaker til Bestillerforum RHF. I tilfeller når MT prosessen leder til store endringer settes den enkelte metoden/oppdraget opp til drøfting.

Saksnummer: 096-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Therese Kristine Dalsbø og Øyvind Melien
Dato:	17.04.2020, oppdatert 14.05.2020

ID2016_080 MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi

Hva saken omhandler i korte trekk

Saken handler om ID2016_080 MR-veiledet laserablasjon ved to ulike diagnoser; intrakranielle svulster og epilepsi. Det er to ulike leverandører; NeuroBlate System /AutoLITT system (Monteris Medical) og Visualase® Thermal Therapy System (Medtronic).

Bakgrunn for saken

Beslutning i Bestillerforum RHF (16.12.2019). Folkehelseinstituttet oppsummerer oversiktsartiklene om MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster (både maligne og benigne) og epilepsi. Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Folkehelseinstituttet har innhentet informasjon fra:

- Retningslinjer
- Oversiktsartikler
- Enkeltstudier
- Leverandører
- Nevrokirurger
- Pasientforeninger
- Sykehus
- Internasjonale HTA-organisasjoner

Denne metoden brukes både i Nord-Amerika og Europa (se vedlegg). Den er FDA godkjent og har CE-sertifisering. Metoden brukes både for pasienter med enkelte former for epilepsi og for enkelte typer hjernesvulster. Vi har blant annet fått opplysninger om at noen få pasienter med epilepsi fra Norge har fått behandling i utlandet med metoden. Oversiktsartiklene konkluderer med at det ikke finnes tilgjengelig forskning som kan gi oss svar på om metoden er effektiv sammenlignet med andre behandlingsalternativer. Det er heller ikke registrert noen pågående randomiserte kontrollerte studier som vil kunne besvare problemstillingen.

I vurderingene (se vedlegg) fra fagmiljø i Norge vedrørende bruk av MR-veiledet laserablasjon ved behandling av hjernesvulster konkluderes det med følgende:

- “Currently, we find the available scientific evidence supporting the establishment of this treatment modality in Norway for patients with brain tumors premature unless undertaken as part of a scientific project”

I vurderingen (se vedlegg) fra fagekspert innen epilepsikirurgi pekes det blant annet på:

- Metoden er «at hand» ved vårt Intervensjonssenter som har ressursene og som oppgave å drive metodeutvikling og vi er allerede i gang med planleggingen. Dette vil skje innenfor et prosjekt.

Hjernesvulstforeningen ønsker metoden innført i Norge (se vedlegg).

Til drøfting

Videre håndtering av saken drøftes av Bestillerforum RHF i lys av tilgjengelig dokumentasjon og innspill.

ID2016_080 MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi

Del 1 Bakgrunnsopplysninger

Kategori	Utstyr; Diagnostikk; Andre metoder
Bruksområde	Utredning og diagnostikk; Behandling; Spesialisthelsetjeneste
Område	Kirurgi; Kreft; Nevrologi;
Produktnavn	NeuroBlate System /AutoLITT system (Monteris Medical); Visualase® Thermal Therapy System (Medtronic, tidl. BioTex);
Produsent	
Status for bruk og godkjenning: [Kilde til metode, produsentens hjemmeside og FDA]	NeuroBlate System – FDA (510k) klarert sist oktober 2018. K182036 : Predictive devices: K173305, K17288, K171255, K170724, K162762, K143457, K141983, K131955, K131278, K120561, K081509) Visualase® Thermal Therapy System – FDA (510k) klarert sist mars 2019. K181859 : Predictive devices: K081656 ; K071328 ; K063505 ; K053087 Rapportert om CE-merking per 10/04 2018 i tysk artikkel https://link.springer.com/article/10.1007/s10309-020-00313-z
Nasjonal faglig retningslinje / handlingsprogram:	Ingen norsk retningslinje
Stråling	Metoden omfatter MR-stråling.

Del 2 Søk

PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome)	P1: pasienter med intrakranielle svulster
	P2: pasienter med epilepsi
	I: MR-veiledet laserablasjon
	C: [Dagens behandling – standard behandling eller placebo dersom ikke opplagt annet]
Søkeord populasjon (MeSH = foretrukket term med fet skrift)	O: [Effekt og sikkerhet (dødelighet; sykелighet; livskvalitet; bivirkninger; behov for oppfølging o.l.); Kostnader; Organisatoriske konsekvenser; Etikk; Juridiske konsekvenser]
	ENG: Brain Neoplasms ; Brain Tumor; Brain Cancer; Intracranial Neoplasm; NO: Hjernesvulster ; Hjerneneoplasmer; Hjermetumorer; Hjernekreft; Intrakranielle svulster; Intrakranielle neoplasmer; Intrakranielle tumorer;
Søkeord intervensjon (MeSH = foretrukket term med fet skrift)	EN: Laser Therapy ; Laser Vaporization; Laser Ablation; Laser Scalpel; Laser Knife; Laser Surgery
	NO: Laserbehandling ; Laserterapi; Laservaporisering; Laserfordamping; Laserskalpell; Laserkniv; Laserkirurgi; Laseroperasjon

Fullførte, pågående eller planlagte systematiske oversikter, metodevurderinger – Norge

Kilde Nasjonalt system Mini-MV databasen Folkehelseinstituttet	Mulig relevante titler ID2016_080 MR-veiledet laserablasjon Status: Til metodevurdering
Fullførte, pågående eller planlagte systematiske oversikter, metodevurderinger - internasjonalt	
Kilde; søkestrategi; treff Epistemonikos Søkestrategi: Advanced search - Title/Abstract (laser AND (therm* OR irradiation OR radiation OR ablation) AND (brain OR cerebral OR cerebellar OR intracranial OR glioma* OR glioblastoma* OR neurocytoma* OR astrocytoma* OR epilepsy)) OR MRgLITT OR AutoLITT OR Visualase* OR NeuroBlate* Health Technology Assessments - CRD Søkestrategi: se Epistemonikos IQWiG – Non-Drug Interventions – Final Reports LBI-HTA - Project Reports; Decision Support Document; Rapid Assessment NHS Evidence (HTA; SR) Søkestrategi: se Epistemonikos NICE guidance – Diagnostics guidance, Highly specialized technologies guidance, Interventional procedures guidance; Medical technologies guidance; Technology appraisal guidance EUnetHTA Assessment Archive (2006-2015) Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) Regional HTA (Sverige) Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket	Mulig relevante titler Elder JB, et al. (2019). Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Emerging and Investigational Therapies for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. <i>Neurosurgery</i>. 84(3), E201-E203. Alattar AA, et al. (2019). Stereotactic Laser Ablation as Treatment for Brain Metastases Recurring after Stereotactic Radiosurgery: A Systematic Literature Review <i>World Neurosurg</i>. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.200. Grewal SS, et al. (2019). Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy Versus Stereotactic Radiosurgery for Medically Intractable Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Seizure Outcomes and Complications. <i>World Neurosurg</i>. 122, e32-e47 <i>Interstitial Laser Therapy</i>. [web page]. (11. april 2019). Hartford (CT): Aetna. Hentet 24. mai 2019, fra http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0781.html Xue F, et al. (2018). Postoperative Outcomes of Magnetic Resonance Imaging (MRI)-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) in the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Meta-Analysis. <i>Med Sci Monit</i>. 24, 9292-9299.

	Hoppe C, et al. (2018). Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in pediatric epilepsy surgery. <i>Seizure</i>. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.010. Lagman C, et al. (2017). Laser neurosurgery: A systematic analysis of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapies. <i>J Clin Neurosci</i>. 36, 20-26 Leggett LE, et al. (2016). Laser interstitial thermal therapy for treating intracranial lesions and epilepsy: a health technology assessment and policy analysis. Calgary: HTA Unit, University of Calgary
Pågående prosjekter Cochrane Protocols Søkestrategi: se Epistemonikos PROSPERO Søkestrategi: se Epistemonikos CRD - HTA in progress Søkestrategi: se Epistemonikos POP-databasen HTA.-centrum Sahlgrenska Universitetssjukhuset SBU – pågående prosjekter Ongoing and Published Assessments (EUnetHTA) NICE guidance – Diagnostics guidance, Highly specialized technologies guidance, Interventional procedures guidance; Medical technologies guidance; Technology appraisal guidance	<i>Laser Interstitial Thermal Therapy for Epilepsy and/or Brain Tumors: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness</i>. (17. mai 2019). Ottawa, CA: CADTH. Hentet 24. mai 2019, fra https://cadth.ca/laser-interstitial-thermal-therapy-epilepsy-andor-brain-tumors-review-clinical-effectiveness-and <i>MRI-guided laser interstitial thermal therapy for epilepsy</i>. (In development [GID-IPG10122]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 24. mai 2019, fra https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ipg10122 Kienzler JC, et al. (11. mars 2019). <i>Management of brain tumors with laser interstitial thermal therapy: a systematic review</i>. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews. Hentet 24. mai 2019, fra http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42019122862
Metodevarsel i Norge – MedNytt	
- Norsk omtale eksisterer: se Nye Metoder ovenfor	
Metodevarsel – internasjonalt	
Kilde	Mulig relevante titler

NHS Evidence (horizon scan) CADTH (Health Technology Update og Issues in Emerging Health Technologies) NICE guidance – Medtech innovation briefing	NeuroBlate® system for precise brain tumour treatment . (2016). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
--	---

Registrerte og pågående studier

ICTRP

Søkestrategi:

MRgLITT OR AutoLITT OR NeuroBlate OR Visualase OR laser AND thermal AND brain OR laser AND thermal AND epilepsy OR laser AND ablation AND brain OR laser AND ablation AND epilepsy

ClinicalTrials.gov

Søkestrategi:

(laser AND (thermal OR thermotherapy OR irradiation OR radiation OR ablation) AND (brain OR cerebral OR cerebellar OR intracranial OR glioblastoma OR neurocytoma OR epilepsy)) OR MRgLITT OR AutoLITT OR NeuroBlate OR Visualase

Det finnes pågående studier også utover nedenstående.

Status	Studie-ID	Studietittel
Completed	NCT02389855	Laser Ablation in Stereotactic Neurosurgery (LAISE): NeuroBlate® Retrospective Registry
Terminated	NCT00720837	Magnetic Resonance Temperature Imaging & Imaging-Guided Laser Induced Thermal Therapy for Treatment of Metastatic Brain Tumors
Completed	NCT01703143	Pilot Study to Evaluate MR-guided Laser Ablation of Focal Lesions in Patients With Medically Refractory Partial Epilepsy
Unknown	NCT00787982	Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Induced Thermal Therapy for Treatment of Metastatic Brain Tumors
Completed	NCT00392119	MR Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for the "Minimal Invasive" Treatment of Brain Metastasis and Primary Brain Tumors
Completed	NCT00747253	Monteris AutoLITT™ FIM Safety Trial for Recurrent/Progressive Brain Tumors
Completed	NCT00207350	Neurosurgical Use of Interstitial Laser Therapy (ILT)
Completed	NCT00392119	MR Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for the "Minimal Invasive" Treatment of Brain Metastasis and Primary Brain Tumors
Active, not recruiting	NCT02880410	Feasibility Study on LITT for Newly Diagnosed Glioblastoma
Active, not recruiting	NCT02820740	Feasibility Study on LITT for Medical Refractory Epilepsy

Dato og søkeansvarlig: 24.05.2019 Elisabet Hafstad

Del 3 Har forskning svar på problemstillingen?

Dokumentasjon fra forskning	Vi fant referanser til flere retningslinjer og systematiske oversikter
Konklusjon oppsummert forskning	Vi har lest både retningslinjer og oversiktsartikler. De konkluderer alle med at det ikke finnes relevante randomiserte kontrollerte studier som kan besvare problemstillingen. Når det ikke finnes studier så kan vi heller ikke oppsummere forskning om effektene av MR-veiledet laserablasjon sammenlignet med annen behandling for pasienter med intrakranielle svulster eller epilepsi. I retningslinjer konkluderes det med at selv om det er manglende dokumentasjon til å gi en anbefaling, kan behandlingen inngå i en klinisk studie for å evaluere effektene for pasienter med hjernesvulster https://academic.oup.com/neurosurgery/article/84/3/E201/5281380 og den samme konklusjonen gjelder for pasienter med epilepsi https://www.nice.org.uk/guidance/ipg671/chapter/1-Recommendations
Konklusjon om enkeltstudier	Vi fant flere referanser til fase-1 studier som er uten kontrollgrupper. De ser ut til å være ferdige med inklusjon av pasienter, men er ikke publisert. De vil ikke kunne besvare problemstillingen.
Dokumentasjon fra leverandør	Medtronic sendte informasjon (17/10-2019) i et notat om at Visualase ble CE-merket i 2018 og at de har FDA godkjenning. De sendte også inn ti referanser til artikler. De beskrev at metoden benyttes flere steder i Europa, deriblant Sverige, Sveits og Hellas. Vi fikk navn på en svensk kontaktperson Margret Jensdottir. Vi ba om ytterligere relevante referanser (5/3-2020), og vi fikk svar 4/5-2020 om at det ikke finnes relevante randomiserte kontrollerte studier da det ikke er etisk eller praktisk mulig å gjennomføre for denne populasjonen. Deres metode er et alternativ til de som ikke kan få åpen kirurgi eller der det er høy risiko for komplikasjoner som følge av svulstens plasseringer. Monteris Medical sendte informasjon (13/06-2019) om at de ikke hadde CE-godkjenning og at metoden ble benyttet i USA og Canada. Etter FDA-tilbakekallingen lanserte de i oktober 2019 Optic™ Laser Probe.
Konklusjon	Vi gikk gjennom sammendragene til referansene som Medtronic leverte. Det var enkeltstudier uten kontrollgrupper, ingen var RCT'er. Det var fire studier om epilepsi og seks om hjernekreft med total 54 deltakere. Tre av studiene hadde kun en deltaker. Den største studien om hjernekreft hadde 16 deltakere og den største studien om epilepsi hadde 14 deltakere. For pasienter behandlet for hjernekreft ble det rapportert 16 % dødelighet i en oppfølgingsstudie etter en måned. En annen rapporterte om 57 % overlevelse etter 24 uker. Den lengste studien rapportert om gjennomsnittlig overlevelse på 10,5 måneder. Flere av studiene konkluderte med at det var nødvendig med forskning som kunne si noe om effekt og sikkerhet. De sendte også inn referanser til litteraturgjennomganger, en om komplikasjonsrate for hjernesvulst og en om epilepsi. Begge disse meta-analysene viste til at MR-veiledet laserablasjon var assosiert med redusert risiko for komplikasjoner for en svært avgrenset populasjon.

Dokumentasjon om bruk	Margret Jensdottir ved Karolinska Universitetssykehus tok i bruk Visualase 17/9-2019 for en pasient med hjernetumor hvor åpen kirurgi ikke var mulig. Vi kontaktet henne 5/3-2020, men har ikke fått svar. En tysk artikkel rapporterer at de tok metoden i bruk etter at teknikken fikk CE-sertifisering i 2018 og pasienten som valgte denne behandlingen hadde epilepsi https://link.springer.com/article/10.1007/s10309-020-00313-z. Rikshospitalet i Norge har sendt pasienter til utlandet for behandling. .
Dokumentasjon fra klinikere	I et notat 11/05-2020 fra klinikerne; Einar Vik-Mo (OUS), Ole Solheim (St.Olav), Petter Brandal (OUS), Morten Lund-Johansen (Haukeland), Pål Rønning (OUS), Roar Kloster (UNN) og Eirik Helseth (OUS) var konklusjonene at dette er en eksperimentell, men interessant metode som kan være relevant for en svært liten pasientgruppe. I mangel på forskningsgrunnlag bør ikke behandlingen etableres I Norge med mindre det er forankret i et klinisk forskningsprosjekt. I et notat 14/05-2020 fra klinikerne Arild Egge (OUS) er konklusjonen at Intervensjonssenter har ressursene og driver metodeutvikling og vil planlegge et prosjekt. Effekten er uviss, men dersom metoden ikke gir anfallsfrihet fra epilepsi, er pasienten forsøkt behandlet på en langt mindre belastende måte enn ved tradisjonell kirurgi.
Dokumentasjon om pasienterfaringer	Vi kontaktet Norges Epilepsiforbund og Hjernesvulstforeningen 02/04-2020. Hjernesvulstforeningens generalsekretær sendte et notat 03/04-2020 og konkluderte med at "For mange vil laserablasjon være en god behandling å motta med håp om å bremse sykdommen og avhjelpe symptomer, samtidig som at livskvaliteten er god. For barn og for de som i dag har sykdom som ikke har en effektiv behandling, vil laserablasjon kunne medføre et stort steg i riktig retning". Norges epilepsiforbund har enda ikke svart.
Pyramidesøk https://plus.mcmaster.ca/helsebiblioteket/	Relevant informasjon om manglende dokumentasjon for pasienter med epilepsi er beskrevet i UpToDate https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-epilepsy-in-adults
Øvrig litteratur	Dorfer C, Rydenhag B,Baltuch G, et al. How technology is driving the landscape of epilepsy surgery. Epilepsia. 2020;00:1–15. https://doi.org/10.1111/epi.16489 Schmitt, F.C., Büntjen, L., Schütze, H. et al. Stereotaktische Laserthermoablation bei mesialer Temporallappenepilepsie mit Hippocampussklerose rechts – Patientenentscheidung, Durchführung und Visualisierung von Gedächtnisfunktion. Z. Epileptol. 33, 42–49 (2020). https://doi.org/10.1007/s10309-020-00313-z International League Against Epilepsy https://www.ilae.org/ Pasientinformasjon fra John Hopkins sykehus https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/brain-tumor/mriguided-laser-ablation-for-brain-tumors
INAHTA sendte ut forespørsel om kjennskap til metodevurderinger til alle medlemmer Questions regarding	De aller fleste land svarte at de ikke hadde laget metodevurderinger på dette med unntak av CADTH i Canada 2019:

HTA on Effectiveness of MRI-Guided Laser Therapy for Treatment of Intra Cranial Brain Tumors or Epilepsy? Date of question: 04 March 2020	https://www.cadth.ca/laser-interstitial-thermal-therapy-epilepsy-andor-brain-tumours-review-clinical-effectiveness-and 2015: https://www.cadth.ca/laser-interstitial-thermal-therapy-intracranial-lesions-and-epilepsy-review-clinical-effectiveness A related RR on combo therapy: https://www.cadth.ca/combination-therapy-treatment-central-nervous-system-malignancies-clinical-effectiveness-and (There is one reference here that is about combo laser therapy and radiation)
Samlet konklusjon	Vi har ikke tilgjengelig forskning som kan gi oss svar. Det er heller ikke registrert noen pågående randomiserte kontrollerte studier som vil kunne besvare problemstillingen. Metoden brukes både i Nord-Amerika og Europa. Behandlingen bør kun tilbys dersom det inngår i et klinisk forskningsprosjekt.
Dato og vurderingsansvarlig	15.05.2020 Therese Kristine Dalsbø og Øyvind Melien Vedlegg: Notat fra hjernesvulstforeningen Notater fra nevrokirurgisk miljø i Norge Notat fra Medtronic

MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi

Kategori: Utstyr; Prosedyre;

Bruksområde og fagområde: Spesialisthelsetjeneste; Kreft, Nevrologi; Kirurgi

Navn: MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi

Produktnavn og produsenter: Visualase Thermal Therapy System (Medtronic, Minnesota, USA) og NeuroBlate System (Monteris Medical, Plymouth, USA) Søketermer/synonymer: brain/ intracranial tumor/ tumour/ neoplasm; glioblastoma; hjernesvulster; hjernekreft; hjernetumorer; hjerneneoplasmer; intrakranielle svulster; intrakranielle tumorer; intrakranielle neoplasmer epilepsi; seizure disorder; epilepsi; laser interstitial thermal therapy; laser induced thermal therapy; LITT; laser ablation; laserablasjon

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv



Tilgjengelighet i Norge:

Vi har identifisert to produsenter Medtronic (Visualase) og Monteris Medical (NeuroBlate) som har utviklet liknende systemer for MR-veiledet laserablasjon for indikasjonen intrakranielle svulster og epilepsi. Begge systemene har FDA-godkjenning. Vi utelukker ikke at det finnes andre produsenter med liknende systemer. Vi har ikke funnet informasjon på firmaenes hjemmesider med hensyn til markedstilgjengelighet i Europa.

Oppdatering per 27.06.2019:

Visualase Thermal Therapy System (Medtronic) har en registrert klasse 2 recall i september 2018 på grunn av risikoen for å spre varmeenergi til omgivende vev. Forsøk på å kontakte produsenten for å få klarlagt statusen til dette problemet, samt eventuell markedstilgjengelighet, er gjort uten å lykkes.

NeuroBlate System (Monteris Medical) fikk en tilbakekalling (class 1 recall) i mars 2018 på grunn av uventet varmeutvikling. En ny, tilpasset, probe ble lansert oktober 2018 og denne har fått FDA-godkjenning. Metoden har ingen CE-merking og produsenten har for tiden ingen planer for lansering i Norden.

Finansieringsordning

Sykehus ☒

Beskrivelse av den nye metoden

Laserablasjon er en minimalt invasiv, nevrokirurgisk behandling som ble introdusert allerede i 1983 (1). Under inngrepet plasseres en laserapplikator i det ønskede området (2). Lysenergien fra laseren øker temperaturen i området. Dette gir koagulasjon og celledød (2). Det nye ved metoden er at man under inngrepet bruker magnetresonanstomografi (MR) for i sanntid å kunne overvåke temperaturøkningen i vevet, lysenergiavgivning og de anatomiske forandringene (2). Dermed reduseres risikoen for suboptimal behandling. MR-veiledet laserablasjon kan blant annet brukes for å fjerne intrakranielle svulster, og ved behandlingsrefraktær epilepsi (2). Metoden er også under utprøving som kombinasjon med medikamentell kreftbehandling siden behandlingen er vist å kunne bryte hjerneblodbarrieren.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hjernesvulst: Om lag 300 pasienter diagnostiseres hvert år med maligne hjernesvulster i Norge. Av disse er rundt 250 tilfeller høygradige hjernesvulster (gliomer), grad III og IV. Denne pasientgruppen har dårligst prognose. (3).

Behandlingsrefraktær epilepsi: Epilepsi skyldes en funksjonsforstyrrelse i hjernen. Anfallet kan deles i to hovedgrupper, fokale som oppstår i en avgrenset del av hjernen og generaliserte som rammer begge hjernehalvdelen samtidig. Innenfor hovedgruppene er det ulike anfallstyper. Diagnosen epilepsi settes etter minst

to uproserte anfall. Sykdommen rammer mellom 1 av 100 og 1 av 200 i Norge. Det anslås at det er ca. 30.000 personer med epilepsi her i landet. (4). Vi kjenner ikke til hvor mange av disse som har behandlingsrefraktær epilepsi.

Dagens tilbud

Hjernesvulst: Behandlingen består av kirurgisk svulstreseksjon, deretter følger stråle- og/eller kjemoterapi. I noen få tilfeller består behandlingen kun av stråle- og/eller kjemoterapi. Det oppstår komplikasjoner hos ca. 30 % av pasientene, av disse er 1/3 alvorlige. Kontrollforløpet er livslangt. (3). Mortaliteten for hjernesvulster er høy (2).

Behandlingsrefraktær epilepsi: Epilepsi behandles hovedsakelig med medisiner. Hos ca. 1/3 er medisiner alene ikke nok til å få kontroll over anfallene. Da kan diettbehandling og ulike former for kirurgisk behandling være aktuelt. (4).

Status for dokumentasjon

Oppdatering per 27.06.2019:

Metodevurderinger - norske

Det ble bestilt hurtig metodevurdering av metoden i Bestillerforum RHF 14.11.2016. FHI har ikke mottatt dokumentasjonspakke som er nødvendig for å kunne gjennomføre en hurtig metodevurdering som bestilt.

Metodevurderinger eller systematiske oversikter – internasjonale

De senere år er det kommet flere systematiske oversikter og metodevurderinger om MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster eller behandlingsrefraktær epilepsi (6-9). Det er også nylig publiserte retningslinjer fra The Congress of Neurological Surgeons (10) og en rapid review fra Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(11).

Kliniske studier

Det foreligger flere publikasjoner og registrerte pågående studier uten kontrollgruppe om MR-veiledet laserablasjon for behandling av hjernesvulster eller epilepsi (ikke gjengitt her). Det finnes registrerte pågående randomiserte kontrollerte studier (se tabell) som sammenlikner ulike regimer av metoden kombinerte med legemiddelet doxorubicin (Adriamycin) og metoden i kombinasjon med legemiddelet pembrolizumab (Keytruda/MK-3475). Vi kjenner ikke til registrerte randomiserte kontrollerte studier med kontrollgruppe som involverer pasienter med epilepsi.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
Tilbakefall, multiforme glioblastom (n=45)	MRI-guided Laser Heat Ablation (NeuroBlate), doxorubicin hydrochloride at 6- 8 weeks	MRI-guided Laser Heat Ablation (NeuroBlate), doxorubicin hydrochloride at 72 hours	vascular transfer constant (Ktrans) from DSC-MRI, Peritumoral permeability scores, 6- month PFS (rate)	NCT01851733	Okt 2019
Malignt gliom (n=52)	MRI-guided Laser Heat Ablation (NeuroBlate), MK3475 (immunotherapy drug)	MK-3475 (immunotherapy drug)	Maximal tolerated dose of MK-3475 when combined with MLA, Progression-free survival of MK-3475 alone vs. MK-3475 plus MLA	NCT02311582	Aug 2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒	
Sikkerhet/bivirkninger	☒	Minimalt invasiv behandling sammenlignet med konvensjonell åpen kirurgi
Kostnader/ressursbruk	☒	Innkjøp av laserablasjonssystem, investering i MR-maskiner. Spesialister og støttepersonale trengs, samt opplæring av disse
Kostnadseffektivitet	☒	Kortere liggetid i sykehus kan være en konsekvens av metoden da den er mindre invasiv enn konvensjonell kirurgi
Organisatoriske konsekvenser	☒	Metoden krever tilgang til MR-maskiner, samt spesialister og støttepersonale
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Den ikke-ioniserende strålingen som benyttes ved MR er ikke forbundet med akutte stråleskader eller senskader som kreft (4).

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Hurtig metodevurdering	☐	Oppdrag om metodevurdering gitt av Bestillerforum RHF den 14.11.2016, men dokumentasjonspakke fra leverandør har ikke blitt gjort tilgjengelig hittil. Dokumentasjonsgrunnlaget for metoden er imidlertid større nå enn da varselet først ble laget i 2016, men for tiden uklar regulatorisk status. Merk også recalls for teknologien pga risiko for varmeutvikling, se i oppdatering over. Behovet for å opprettholde oppdrag om metodevurdering vurderes.
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Missios S, Bekelis K, Barnett GH. Renaissance of laser interstitial thermal ablation. *Neurosurg Focus*. 2015 Mar;38(3):E13.
2. [Health Policy Advisory Committee on Technology. Technology Brief Update. Magnetic resonance thermometry-guided laser interstitial thermal therapy for intracranial neoplasms. April 2016.](#)
3. [Helsedirektoratet. Pakkeforløp for hjernekreft. IS-nummer: 2499. Sist oppdatert 02.06.2017.](#)
4. [Folkehelseinstituttet. Epilepsi – faktaark](#) Oppdatert 20.03.2015.
5. [Statens strålevern. Røntgen og MR.](#)
6. Alattar AA, et al. (2019). [Stereotactic Laser Ablation as Treatment for Brain Metastases Recurring after Stereotactic Radiosurgery: A Systematic Literature Review](#) *World Neurosurg*. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.200.
7. Grewal SS, et al. (2019). [Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy Versus Stereotactic Radiosurgery for Medically Intractable Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Seizure Outcomes and Complications](#). *World Neurosurg*. 122, e32-e47
8. Lagman C, et al. (2017). [Laser neurosurgery: A systematic analysis of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapies](#). *J Clin Neurosci*. 36, 20-26
9. Leggett LE, et al. (2016). [Laser interstitial thermal therapy for treating intracranial lesions and epilepsy: a health technology assessment and policy analysis](#). Calgary: HTA Unit, University of Calgary

Formatert: Norsk (bokmål)

10. Elder JB, et al. (2019). [Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Emerging and Investigational Therapies for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors](#). *Neurosurgery*. 84(3), E201-E203.

11. *Laser Interstitial Thermal Therapy for Epilepsy and/or Brain Tumors: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness*. (17. mai 2019). Ottawa, CA: CADTH. Hentet 24. mai 2019, fra <https://cadth.ca/laser-thermal-therapy-epilepsy-andor-brain-tumours-review-clinical-effectiveness-and>

Første varsel 28.09.2016
Siste oppdatering 27.06.2019, alle lenker sjekket.

Oppdatering per 27.06.2019 - oppsummert

- Dokumentasjonsgrunnlaget for metoden er større nå enn da varselet først ble laget i 2016, men uklar regulatorisk status for den ene metoden og den andre metoden har ingen CE-merking og produsenten har for tiden ingen planer for lansering i Norden.
- Det ble bestilt en hurtig metodevurdering om metoden i 2016. FHI har ikke fått dokumentasjonspakke som skal ligge til grunn for utarbeiding av hurtig metodevurdering.

Therese Kristine Dalsbø
Seniorrådgiver | Folkehelseinstituttet
PB 4404, Nydalen, N-0403 Oslo, Norge
mail: thkd@fhi.no

May 4th 2020

Thank you for your question. Unfortunately, there has not yet been performed any randomized controlled studies of the effects of treatment with Visualase. We fully acknowledge that randomized controlled trials (RCT) are often the desired study type, however, RCTs are not always possible or ethical to perform.

The standard surgical option for patients with drug-resistant epilepsy or intracranial tumors is open surgery. However, for a subgroup of patients with drug-resistant epilepsy, deep-seated intracranial tumors, or recurrent metastases, open resection is not possible or carries a significant risk of complications. Here the minimally invasive laser interstitial thermal therapy (LITT) offers a unique alternative approach, since LITT can avoid or at least minimize the collateral damage otherwise caused by neurosurgical access to the target tissue. Further, in oncology, some patients will eventually have received max dose of radiation, after which patient care becomes palliative. Here LITT adds another treatment option for patients with deep-seated intracranial tumors or metastases.

Although non-randomized and (naturally) non-blinded, some studies have compared outcomes among patients treated with LITT to patients receiving standard surgical approaches (open surgery): A prospective study by **Drane** et al. (2015) examined the neurocognitive outcomes among 58 patients with temporal lobe epilepsy (TLE), comparing outcomes among 19 patients treated with stereotactic laser amygdalohippocampotomy (a specific type of LITT) and a control group of 39 patients receiving standard surgery. The results showed significantly larger performance declines among patients undergoing open resection. When examined on an individual subject basis, no LITT patients experienced any performance declines, whereas 82% of patients undergoing open surgery declined on one or more measures, indicating that cognitive deficits common with open resection can be spared with LITT. **Barnett** et al. (2016) conducted a systematic review and meta-analysis of 20 prospective and retrospective single cohort studies (8 studies of tumor patients treated with LITT (n=79) and 12 of craniotomy (n=1036)). They examined the risk of major neurocognitive complications and found a significant difference in absolute risk in favour of LITT. The authors conclude: "*LITT ... may reduce major neurocognitive complications compared to open craniotomy in patients with high-grade gliomas*" and "*In patients presenting with high-grade gliomas in or near areas of eloquence, early results demonstrate that brain LITT may be a viable surgical alternative.*"

Besides LITT, two other minimally invasive neurosurgical techniques exist: stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic radiofrequency thermocoagulation (SRT). A systematic review and meta-analysis conducted by **Grewal** and colleagues examined the effects of LITT vs. stereotactic radiosurgery (SRS) treatment in patients with drug-resistant, medically intractable temporal lobe epilepsy (TLE).

They included 9 retrospective case series of patients treated with LITT (n=239), compared with 9 retrospective case series and 1 RCT of patients treated with stereotactic radiosurgery (SRS) (n=165). The results were insignificant but indicated higher rates of seizure freedom and lower incidence of complications in patients treated with MR guided LITT compared to SRS. The authors concluded: *"On the basis of current literature, we found that whereas seizure outcome rates (...) may be similar between the 2 procedures, [MR-guided] LITT may be associated with lower complication rates"*.

For the sub-group of patients with drug-resistant epilepsy who cannot be treated with standard surgery, their high burden of disease and the lack of treatment options, indicate a high medical need for alternatives. In the UK NICE has recently recognized this need and issued an "interventional procedure guidance" recommending use of Visualase therapy for drug-resistant epilepsy under special arrangements in the England NHS. This type of recommendation means that patients should be selected carefully and that the procedure should only be done in specialist centres by clinicians with experience and specific training.

The NICE recommendation underlines that use of Visualase offers highly specialized treatment to selected patients where other treatment options are not viable. Before Visualase became CE-marked in 2018 some European epilepsy centers sent their patients to the US for treatment. Visualase is now being used in 20 specialized neurosurgery centers in ten different countries in Europe, including in Sweden, Germany and the UK. In Sweden Visualase is being used at the Karolinska Institute. The quote below briefly describes Professor Jiri Barteks experiences using Visualase for patients who cannot be treated with standard surgical options:

"Vi har valgt at implementere Visualase eftersom dette giver os en mulighed at tilbyde en minimal-invasiv behandling til patienter med ondartede tumorer og epileptogene foci der ikke kan tilbydes sædvanlig kirurgisk behandling (resektion) og hvor resektion normalt vil være indiceret ud fra klinisk praksis og evidens på området. Vi har kun haft gode erfaringer med systemet, især tak være supporten vi fik/får fra Medtronic hvilket vi synes fungerede/fungerer rigtig godt, og har medført en smidig introduktion og anvendelse af systemet."

Best regards,

Astrid Ledgaard Holm
Sr Reimbursement Analyst
astrid.l.holm@medtronic.com
+45 26726849

Anne-Lie Öberg,
Government affairs manager
anne-lie.oberg@medtronic.com
+46 70 431 00 17

Sören Foxmar
Nordic Sales Manager
soren.foxmar@medtronic.com

Highlighted references

Barnett GH, Voigt JD, Alhuwalia MS. A systematic review and meta-analysis of studies examining the use of brain laser interstitial thermal therapy versus craniotomy for the treatment of high-grade tumors in or near areas of eloquence: an examination of the extent of resection and major complication rates associated with each type of surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2016;94(3):164-173.

Drane DL, Loring DW, Voets NL, Price M, Ojemann JG, Willie JT, Saindane AM, Phatak V, Ivanisevic M, Millis S, Helmers SL, Miller JW, Meador KJ, Gross RE. Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(1): 101-13.[2]

Grewal SS, Alvi MA, Lu VM, et al. Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy versus stereotactic radiosurgery for medically intractable temporal lobe epilepsy: a systematic review and meta-analysis of seizure outcomes and complications. *World Neurosurg.* 2019;122:e32- e47.

Additional references potentially of interest

Economic analysis

Leuthardt EC, Voigt J, Kim AH, et al. A Single-Center Cost Analysis of Treating Primary and Metastatic Brain Cancers with Either Brain Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) or Craniotomy. *Pharmacoeconomics Open* (2017) 1:53–63.

Both indications

Lagman C, Chung LK, Pelargos PE, Ung N, Bui TT, Lee SJ, Voth BL, Yang I. Laser neurosurgery: A systematic analysis of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapies. *J Clin Neurosci* 2017;36: 20-26.[7] *[Systematic analysis comparing the two commercially available MR guided LITT systems used in neurosurgery: the Visualase® thermal therapy and NeuroBlate® Systems]*

Patel P, Patel NV, Danish SF. Intracranial MR-guided laser-induced thermal therapy: single-center experience with the VISUALASE thermal therapy system. *J Neurosurg.* 2016 Oct;125(4):853-860.

Epilepsy

Gross RE, Stern MA, Willie JT, Fasano RE, Saindane AM, Soares BP, Pedersen NP, Drane DL. Stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* 2018;83(3): 575-87.[3]

Jermakowicz WJ, Kanner AM, Sur S, Bermudez C, D'Haese P-F, Kolcun JPG, Cajigas I, Li R, Millan C, Ribot R, Serrano EA, Velez N, Lowe MR, Rey GJ, Jagid JR. Laser thermal ablation for mesiotemporal epilepsy: Analysis of ablation volumes and trajectories. *Epilepsia* 2017;58(5): 801-10.[4]

Wu C, Boorman D, Gorniak R, Farrell C, Evans J, Sharan A. The effects of anatomic variations on stereotactic laser amygdalohippocampotomy and a proposed protocol for trajectory planning. *Neurosurgery* 2015;11(Suppl 2): 345-56.[6]

Kang JY, Wu C, Tracy J, Lorenzo M, Evans J, Nei M, Skidmore C, Mintzer S, Sharan AD, Sperling MR. Laser interstitial thermal therapy for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(2): 325-34.[8]

Brain tumor

Ashraf O, Patel NV, Hanft S, Danish SF. Laser-Induced Thermal Therapy in Neuro-Oncology: A Review. World Neurosurg. (2018) 112:166-177. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.123>.

Jethwa PR, Barrese JC, Gowda A, et al. Magnetic resonance thermometry-guided laser-induced thermal therapy for intracranial neoplasms: initial experience. Neurosurgery. 2012 Sep;71(1 Suppl Operative):133-44; 144-5.

Smith CJ, Myers CS, Chapple KM, Smith KA. Long-Term Follow-up of 25 Cases of Biopsy-Proven Radiation Necrosis or Post-Radiation Treatment Effect Treated With Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy. Neurosurgery 2016;79 (suppl_1): S59-S72. [10]

VISUALASE MR vägled laserablation

Medtronic

Stockholm den 17 oktober 2019

Härmed önskar Medtronic besvara Folkinstitutets frågor.

Medtronic har ett FDA godkännande sedan flera år tillbaka för produkten Visualase, dvs. MR-vägled laserablation. Det är en minimalinvasiv metod istället för öppen kirurgi, och är en etablerad metod på flera sjukhus i USA vid behandling av hjärntumörer och epilepsi som kräver kirurgiskt ingrepp.

Visualase fick CE-märkning i april 2018.

Visualase är anskaffat till Karolinska Universitetssjukhus för att kunna erbjudas som en behandling inom tumörkirurgin när det bedöms aktuellt för patienten. Således är det inte inom ramen för klinisk forskning. Vi har fått godkänt av överläkaren, Dr. Margret Jensdottir att lämna ut hennes kontaktuppgifter om ni önskar dialog, gällande etableringen av Visualase på Karolinska universitetssjukhuset. Kontaktuppgifter: margret.jensdottir@sll.se

Sedan CE-märkningen, är Visualase idag etablerat på ett antal centra i Europa, och några av dem är följande sjukhus;
CHUV, Lausanne i Schweiz
Lugano Hospital i Schweiz
University hospital of Zurich i Schweiz
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm i Sverige
Metropolitan, Aten i Grekland

Grunderna för bedömning och introduktion av Visualase har varit att den nya minimalinvasiva operationstekniken gör att det är möjligt att behandla tumörer som är otillgängliga för öppen kirurgi på grund av djup eller känslig lokalisering. Eftersom Visualase-procedurer styrs av MRI bilder genom att patienten ligger i en MR-kamera som övervakar patienten under hela proceduren, kan proceduren ge exakt och kontrollerad ablation. Referenser 1-10 enligt nedan.

Vi hoppas kunna erbjuda denna teknologi till patienter i Norge i framtiden, och för diskussioner med relevanta vårdgivare.

Med vänliga hälsningar,

Anne-Lie Öberg,
Government affairs manager
anne-lie.oberg@medtronic.com
+46 70 431 00 17

Astrid Holm
Sr Reimbursement Analyst
astrid.l.holm@medtronic.com

Sören Foxmar
Nordisk försäljningschef
soren.foxmar@medtronic.com

- 1 Carpentier, A., et. al. Real-time magnetic resonance-guided laser thermal therapy for focal metastatic brain tumors. *Neurosurgery* July 2008; 63:521-529.
- 2 Carpentier, A., et. al. MR-guided laser-induced thermal therapy (LITT) for recurrent glioblastomas. *Lasers in Surgery and Medicine* 2012; 44:361-368.
- 3 Curry, D., et. al. MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy & Behavior* 2012; 24:408-414.
- 4 Esquanazi, Y., et. al. Stereotactic laser ablation of epileptogenic periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Research* 2014; 108:547-554.
- 5 Fabiano, A. and Alberico, R. Laser-interstitial thermal therapy for refractory edema from post-radiosurgery metastasis. *World Neurosurgery* 2014; 1.E1-1.E4; www.worldneurosurgery.org.
- 6 Gonzalez-Martinez, J., et. al. Robot-assisted stereotactic laser ablation in medically intractable epilepsy: operative technique. *Neurosurgery Publish Ahead of Print* 2014; DOI: 10.1227/NEU.0000000000000286.
- 7 Jethwa, P., et. al. Treatment of a supratentorial primitive neuroectodermal tumor using magnetic resonance-guided laser-induced thermal therapy. *J Neurosurg Pediatrics* 2011; 8:468-475.
- 8 Rao, M., et. al. Magnetic resonance-guided laser ablation improves local control for post-radiosurgery recurrence and/or radiation necrosis. *Neurosurgery Publish Ahead of Print* 2014; DOI: 10.1227/NEU.0000000000000332.
- 9 Torres-Reveron, J., et. al. Stereotactic laser induced thermotherapy (LITT): a novel treatment for brain lesions regrowing after radiosurgery. *J Neurocol* 2013; 113:495-503.
- 10 Wilfong, A. and Curry, D. Hypothalamic hamartomas: Optimal approach to clinical evaluation and diagnosis. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl. 9): 109-114.

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem – håndbok

Delenummer 9735889, revidert utgave 1

En veiledning til å forstå Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem



Les gjennom hele håndboken før du bruker utstyret.

Rx Only

Det er ikke tillatt å gjengi noen del av denne dokumentasjonen i noen form eller på noen måte, eller å bruke den til å skape avledede arbeider (for eksempel oversettelser eller bearbeidelser) uten skriftlig tillatelse fra Medtronic Navigation, Inc.

Informasjonen i dette dokumentet er korrekt på publiseringstidspunktet. Medtronic forbeholder seg retten til å gjøre endringer i produktet som er beskrevet i denne håndboken, uten varsel og uten å innarbeide slike endringer på produkter som allerede er solgt.

Innholdsfortegnelse

1. Innledning

Beskrivelse av Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem	7
Innholdet i håndboken	7
Relaterte dokumenter	7
Konvensjoner	7
Indikasjoner for bruk	8
Kontraindikasjoner	8
Advarsler	8
Forholdsregler	10
Bruk og sikkerhet	11
Klinisk støtte og opplæring	11
Kontaktinformasjon	12
Telefon	12
Vanlig post	12
Medtronic E.C. Autorisert representant	12
Australia	12
Internett	13
E-post	13

2. Systemoversikt

Systemoversikt	15
Visualase™ arbeidsstasjon med Visualase™ programvare	15
Systemoppsett	17

3. Bruk

Systemkompatibilitet med MR-skannere	21
Termometrinøyaktighet	21
Bruk av laser – generell prosedyre	22
Supplerende informasjon	26
Systemvedlikehold	30
Rengjøring	31
Feilsøking	31
Laser	31
Pumpe	33

4. Systemspesifikasjoner

Systemspesifikasjoner	35
Erklæringer om elektromagnetisk stråling og immunitet	37

Forklaring av symboler

Følgende symboler kan vises på systemutstyr, systememballasje eller i denne referanseguiden:



cTUVus-merke sertifiserer at dette produktet oppfyller kravene til et nasjonalt anerkjent testlaboratorium for overholdelse av IEC 60601-1 og CAN / CSA C22.2 60601-1.



Utstyret er i samsvar med rådsdirektiv 93/42/EØF om medisinsk utstyr.



I henhold til amerikansk føderal lovgivning kan dette utstyret bare selges av eller etter forordning av en lege.



For sikker bruk, følg bruksanvisningen.



Obs! se medfølgende dokumentasjon.



Benytt bruksanvisningen.



Type BF-utstyr, i samsvar med IEC/UL60601-1.



Knuselig innhold



Oppbevares i stående stilling



Oppbevares tørt



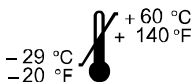
Produksjonsnummer



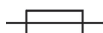
Katalognummer



Serienummer



Transporttemperatur -29 °C til 60 °C (-20 °F til 140 °F)



Sikring

Forklaring av symboler



Vekselstrøm

FWD

Fremover (rotasjon med urviseren)

REV

Bakover (rotasjon mot urviseren)



Strøm på



Strøm av

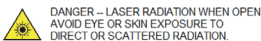


Laserforklarende etikett som angir laserens driftsparametere.

Fare: Synlig og usynlig laserstråling. Øyne og hud må ikke utsettes for direkte eller spredt stråling.



Laserindikatorlampen lyser når arbeidslysstrålen til laseren aktiveres.



Varselsetikett for innkapsling

Fare: Laserstråling når åpen. Øyne og hud må ikke utsettes for direkte eller spredt stråling.



Fotbryter-forbindelse



Fjernsperringskontakten må settes i for at laseren skal kunne aktiveres.



Laseråpningssymbol angir strålingsporten som brukes til å koble til en optisk fiber.



Nødstoppbryter. Hvis du trykker på denne knappen, slår du umiddelbart av laseren.

IOIO

Laserkommunikasjonskontakt



Produsent



Vernejording (jord)



Ikke kast dette produktet som usortert kommunalt avfall. Kast dette produktet i henhold til lokale bestemmelser. Se <http://recycling.medtronic.com> for instruksjoner om riktig avhending av dette produktet.

x1

Angir antallet produkter som er inkludert i pakken.

1 *Innledning*

Beskrivelse av Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem er et MR-styrt, minimalt invasivt laserablasjonssystem som inkluderer en engangssonde, lasergenerator og en arbeidsstasjon som kommuniserer med en MR for å oppnå temperaturvisualisering, styring og overvåkning av ablasjonen i sanntid under behandling.

Innholdet i håndboken

Denne systemhåndboken er ment som referansedokument for biomedisinske ingeniører eller annet kvalifisert personell som trenger kjennskap til og opplysninger om Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem. Denne håndboken er ikke en brukshåndbok for programvare. Fullstendige instruksjoner om bruk av programvaren i Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem finner du i lommehåndboken for programvaren i Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem. Denne systemhåndboken gjelder for Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem modell nummer 9735542.

Relaterte dokumenter

Instruksjoner for programvare finner du i lommehåndbøkene for hver enkelt programvare. Instruksjoner for instrumenter finner du i pakningsvedleggene for hvert enkelt instrument. Informasjon om eksterne enheter finner du i produsentens veiledninger.

Konvensjoner

Dette dokumentet bruker følgende konvensjoner:

- Henvisninger til knapper som vises på systemdisplayet, står i hakeparentes. For eksempel: Klikk på knappen **[Edit...]** (Rediger ...).
- Henvisninger til menyalternativer som vises på systemskjermen, står med fet skrift. For eksempel: **Exit** (Avslutt)
- En instruksjon om å klikke på et objekt på skjermen betyr å plassere pekeren over objektet ved hjelp av systemmusen og trykke og slippe venstre museknapp. Uttrykkene klikk, velg og uthev brukes om hverandre.
- Høyreklikk betyr å klikke med høyre museknapp i stedet for venstre knapp. Velg **Clear** (Tøm) fra listen.
- Dobbeltklikk betyr å klikke to ganger i rask rekkefølge.

Indikasjoner for bruk

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem er indisert for bruk som en minimalt invasiv prosedyre for avsmelting, nekrotisering eller koagulering av bløtvev ved interstitiell bestråling eller termisk behandling under veiledning av magnetresonansbilder (MR) innen medisin og kirurgi ved kardiovaskulær thoraxkirurgi (unntatt hjerte og karene i hjerteposen), dermatologi, øre-nese-halskirurgi, gastroenterologi, generell kirurgi, gynekologi, hode- og nakkekirurgi, nevrokirurgi, plastikkirurgi, ortopedi, pulmonologi, radiologi og urologi, for bølgelengder fra 800 nm til 1064 nm.

Når terapi utføres med MR-kompatibel (betinget) VCLAS under MR-veiledning, og når data fra kompatible MR-sekvenser er tilgjengelige, kan Visualase™-systemet behandle bilder i sanntid ved hjelp av forskyvningsanalyse for protonresonansfrekvens (PRF) og bildesubtraksjon for å knytte endringer i kompleks fasevinkel til relative endringer i vevstemperatur under behandling. Visualase™-systemets bildedata kan manipuleres og vises på en rekke ulike måter, og dataverdiene på bestemte utvalgte punkter kan overvåkes og/eller vises over tid.

Når det tolkes av en kvalifisert lege, gir systemet informasjon som kan være nyttig ved beslutninger eller vurderinger knyttet til termisk behandling. Beslutninger om pasientbehandling bør ikke fattes utelukkende på grunnlag av Visualase™-systemanalysen.

Kontraindikasjoner

Vi anbefaler sterkt at leger veier fordeler og ulemper ved bruk av en diodelaser. Andre modaliteter eller bølgelengder kan være mer hensiktsmessige på grunn av følgende forhold:

- inntrengningsdybde
- nekrosevolum
- tilbøyelighet til arrdannelse

Dette produktet skal ikke brukes hvis MR-veiledet laserablasjon eller interstitiell laserbehandling er kontraindisert. Bruk bare laseren til spesialitetene som er oppført i **Indikasjoner for bruk** ovenfor.

Ikke bruk utstyret endoskopisk i noen prosedyre der endoskoper er kontraindisert.

Pasienter som ikke kan behandles med kirurgi eller som er intolerante mot anestesi.

Advarsler

- Ikke gjøre endringer på Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem.
- Systemet og tilhørende programvare skal kun brukes av kvalifiserte medisinske fagpersoner som har grundig opplæring og erfaring i å utføre kirurgi med Visualase™ MR-veilede laserablasjonssystemer.
- Les alle advarsler, forholdsregler og prosedyrer i pakningsvedlegget for Visualase™-applikasjonssystem for avkjølt laser før du bruker Visualase™-laserapplikatorer.
- Les alle advarsler, forholdsregler og prosedyrer i brukerhåndboken for Visualase™-programvare før du bruker Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem.

- Ikke utfør noen montering av Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem på egen hånd. All montering skal utføres av Medtronic Navigation, Inc.
- Elementer som ikke er angitt å være en del av systemet, må ikke kobles til Visualase™-systemet.
- Kontroller alle systemkomponenter før bruk. Hvis det er synlig skade, skal ikke systemet brukes.
- Visualase™-systemet skal bare brukes i et egnet, tørt område.
- For å unngå fare for elektrisk støt skal Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem kun kobles til nettstrøm med vernejording.
- Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem skal ikke brukes med skjøteledning.
- Ikke plasser andre komponenter enn Visualase™ avkjølt laserapplikator eller MR-kompatibelt tilbehør i høyfeltområdet til MR-magneten.
- Ikke forsøk å løfte eller vippe Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem. Det kan oppstå skade på systemet eller på operatøren.
- Systemet er ikke egnet for bruk i nærvær av en brennbar, bedøvelsesblanding med luft, oksygen eller nitrogenoksid.
- Det er fare for brann og/eller eksplosjon når laserutgangen brukes i nærvær av brannfarlige materialer, løsninger eller gasser, eller i et oksygenrikt miljø.
- Svikt i sykehusets IT-system kan føre til tap av bilder for Visualase™-systemet. Bildetap under behandling kan resultere i utilsiktet laserstråling.
- Dette utstyret sender ut synlig og usynlig laserstråling. Øyne og hud må ikke utsettes for direkte eller spredt stråling.
- Feil bruk av systemkontroller eller utføring av andre prosedyrer enn de som er angitt i denne håndboken, kan føre til eksponering for farlig stråling.
- Dersom ikke alle sikkerhetsanvisninger og advarsler blir fulgt, kan alle deltakere bli utsatt for skadelig laserstråling.
- Ikke rett laserstrålen mot noe annet enn det området som skal behandles.
- Ikke se direkte inn i den distale enden av den optiske fiberen som er koblet til en aktiv laserenhet – selv om det brukes egnede vernebriller mot laserstråling.
- Ikke la reflekterende gjenstander komme inn i eller hindre banen til laserenergien som dette utstyret produserer. Spredt eller reflektert laserenergi kan forårsake alvorlig skade på øyne og hud. Operatøren, alle assistenter og pasienten må fjerne alle reflekterende gjenstander (for eksempel ringer, klokkereimer av metall og smykker) før behandling med dette utstyret.
- Laserutstyret har ingen innvendige komponenter som kan vedlikeholdes av brukere. Ikke forsøk å få tilgang til noen innvendige komponenter i enheten. Hvis du forsøker dette, kan det forårsake alvorlig og/eller uopprettelig skade.
- Ikke ta av vernebriller før operatøren har satt laserenheten i **Standby**-modus. Operatøren kan gjøre dette ved å frigjøre fotbryteren eller aktivere den riktige knappen via programvare, trykke på skjermknappen **Ready** (Klar) i visningsruten og kontrollere visuelt at laserenheten vender tilbake til **Standby**.
- Laserrøyk kan inneholde levedyktige vevspartikler.

Forholdsregler

- I henhold til amerikansk føderal lovgivning kan dette utstyret bare selges av eller etter forordning av en lege.
- Informer alltid sykehuspersonalet om eventuelle endringer av viktig utstyr på sykehuset, inkludert IT-infrastruktur.
- Systemet og de tilhørende komponentene inneholder ingen deler som kan repareres av brukere. Ved behov for reparasjon eller utskifting av deler av systemet eller av komponenter kontaktes en teknisk støtterepresentant fra Medtronic.
- Kontroller at alle relevante instrumenter har blitt korrekt rengjort og sterilisert før kirurgi.
- Systemet har blitt testet mot kravene i IEC 60601-1-2. Radiofrekvent støy kan imidlertid hemme driften av det eller driften av annet elektrisk utstyr i nærheten. Hvis du mistenker noe av dette, kan du flytte utstyret lenger fra hverandre, skille utstyret fra hverandre med en RF-barriere eller avbryte bruken av systemet.
- Ikke overskrid de elektriske normverdiene som er anbefalt for systemet. Overskridelse av normverdier kan skade systemet.
- Tilkobling av Visualase™-systemet til et IT-nettverk som inkluderer annet utstyr, kan føre til hittil uidentifiserte farer for pasienter og brukere. Sluttbrukeren skal identifisere, analysere, evaluere og kontrollere slike risikoer før bruk. Endringer i IT-nettverket kan skape nye risikofaktorer som krever videre analyse. Endringer i IT-nettverket kan omfatte: nettverkskonfigurasjon, tilkobling av ekstra elementer, frakobling av elementer, oppdatering av utstyr, oppgradering av utstyr.
- Systemmusen er ikke konstruert for sterilisering og kan bli skadet hvis det gjøres forsøk på sterilisering av den.
- Systemkomponenter er skjøre. Vær forsiktig når du håndterer systemkomponenter.
- Før du flytter systemvognen, må du slå av og sette på plass alle komponenter og fjerne eventuelle løse gjenstander fra toppen av vognen.
- Unngå at det drypper væske inn i noen av innkapslingene på MR-veiledet laserablasjonssystem. Koble fra strømmen og la systemet tørke hvis du mistenker at det kan ha kommet væske inn i noen del av systemet.
- Ikke la personell uten opplæring betjene dette utstyret, med mindre det skjer under direkte tilsyn av en person med opplæring og erfaring.
- Denne laserenheten produserer infrarød laserenergi som er usynlig, og som kan utgjøre en ekstrem fare for øynene til ethvert levende vesen. Det kan oppstå uopprettelig skade på hornhinne og netthinne dersom ett eller begge øynene til en person blir utsatt for direkte eller indirekte (reflektert) laserenergi.
- Vernebriller som brukes, skal ha en optisk tetthetsgrad på 5,0 eller høyere ved en bølgelengde på 980 nm og skal oppfylle kravene i ANSI Z136.1 og Z136.3. Alt personell som er til stede under drift av utstyret, må bruke slike vernebriller.
- Velg et sikkert, godt utstyrt og godt ventilert sted for installasjon og bruk av laseren.
- Plasser "Laser i bruk"-skilt ved innganger til steder der laserenheten kommer til å bli brukt.
- Sett alltid laseren i **Standby**-modus eller slå av enheten før du justerer eller klargjør leveringssystemet.

- Gå aldri fra laseren mens den er i **Ready**-modus.
- Fjern nøkkelen fra enhetens nøkkelbryter når den ikke er i bruk, for å hindre at enheten brukes av personer som ikke er godkjent eller kvalifisert for det, samt for å hindre utilsiktet laserstråling.
- Slå av enheten før du flytter utstyr som befinner seg i nærheten.
- Trykk aldri på fotbryteren uten først å kontrollere at leveringssystemet har sikker retning og riktig posisjon, og at alle sikkerhetsregler er fulgt.
- Personer som ikke har viktige funksjoner, skal aldri gis tilgang til behandlingsområdet.
- Rengjør alltid SMA-kontakten på leveringssystemet før du setter den inn i SMA-strålingsporten. Rusk på kontakten kan føre til skade på både leveringssystemet og laserenheten.
- Skru alltid den medfølgende beskyttelseshetten på laserens SMA-kontakt når laseren ikke er i bruk.

Bruk og sikkerhet

Alle anlegg eller institusjoner som benytter dette utstyret, oppfordres til å innføre et løpende program for laseropplæring og -sikkerhet. Slike programmer er skissert i den siste reviderte utgaven av ANSI-standard Z136.3 for sikker bruk av lasere i helsesektoren. Personer som planlegger å bruke systemet, oppfordres sterkt til å ta del i informasjons- og opplæringsaktiviteter for å øke sine bruksferdigheter over tid.

Utpøk minst én person som lasersikkerhetsansvarlig på hvert anlegg som bruker dette utstyret, med ansvar for å gi opplæring i alle drifts- og sikkerhetsprosedyrer.

Alle personer som er til stede under drift av utstyret, må ha vernebriller med en optisk tetthetsgrad på 5,0 eller høyere ved laserbølgelengden (980 nm).

Laseren har en siktestråle som er en synlig rød laser med blinkefrekvens og intensitet som kan justeres av brukeren. Siktestrålen aktiveres når laseren er i Run-modus (driftsmodus), men er ikke en indikasjon på klasse IV-laserstråling.

Laserens maksimale valgbare effekt er femten (15) watt, med reell utgangseffekt innen $\pm 20\%$ av valgt verdi. Dette overvåkes av en intern enhet. Laseren kan operere i modusene kontinuerlig bølge (CW), enkeltpuls, gjentatt puls eller ekstern modulasjon. Laseren er kompatibel med SMA 905 terminerte fiberleveringssystemer med en minimum kjernediameter på 400 μm og numerisk åpning på 0,37.

Denne laserenheten er i samsvar med Title 21 i amerikanske Code of Federal Regulations, kapittel 1, underkapittel J om laserprodukter og laserprodukter til bestemte formål vedtatt av Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Center for Devices and Radiological Health (21 CFR 1040.10 og 1040.11).

Klinisk støtte og opplæring

Sørg for grundig opplæring av personalet, da Visualase[™]-systemets nøyaktighet og sikkerhet er avhengig av presis styring og overvåking av ablasjonen i sanntid. Sørg også for at anlegget eller institusjonen har utstyr til å håndtere kirurgiske komplikasjoner.

Medtronic har kliniske støtterepresentanter som kan bistå med prosedyrer og opplæring knyttet til Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem. Kontakt din lokale representant for å be om klinisk støtte og/eller opplæring.

Kontaktinformasjon

Telefon

(800) 595-9709 (teknisk støtte)

(720) 890-3200 (generell)

(720) 890-3500 (faks)

Vanlig post

Medtronic

826 Coal Creek Circle

Louisville, CO, USA.

80027

Medtronic E.C. Autorisert representant

Medtronic B.V.

Earl Bakkenstraat 10

6422 PJ Heerlen

NEDERLAND

Tlf. 31 45 566 80 00

Australia

Medtronic Australasia Pty Ltd

5 Alma Road

Macquarie Park, NSW 2113

Tlf. 1800 668 670

Internett

www.medtronic.com

E-post

Forespørsler om produktforbedringer kan sendes via e-post til: dl.navsuggestions@medtronic.com

2 Systemoversikt

Systemoversikt

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem består av de fire hovedkomponentene som er oppført nedenfor. Ytterligere informasjon om bruken av Visualase™-programvare finner du bruksanvisningen for Visualase™-programvare. Ytterligere opplysninger om bruk av VCLAS-laserapplikatoren finnes i pakningsvedlegget for VCLAS.

Visualase™ arbeidsstasjon med Visualase™ programvare

Visualase™ arbeidsstasjon er en medisinsk datamaskin som kjører en tilpasset versjon av Linux-operativsystemet. Visualase™ programvare er installert på arbeidsstasjonen og er designet for å fungere med en rekke MR-bildeskannere. I avsnittet Systemkompatibilitet finner du informasjon om hvilke skannere som for øyeblikket støttes av Visualase™ programvare.

Diodelaser

Laseren bruker en praktisk og brukervennlig berøringsskjerm, hvor operatøren enkelt kan justere eller stille inn laserens effektnivå. Laserstrålingen aktiveres av Visualase™-programvaren når den er riktig konfigurert. Laseren kan kjøres i kontinuerlig bølge-modus eller i pulsmodus etter ønske, og den har i tillegg tre brukerprogrammerbare forhåndsinnstillinger for lagring av behandlingsparametere som brukes ofte.

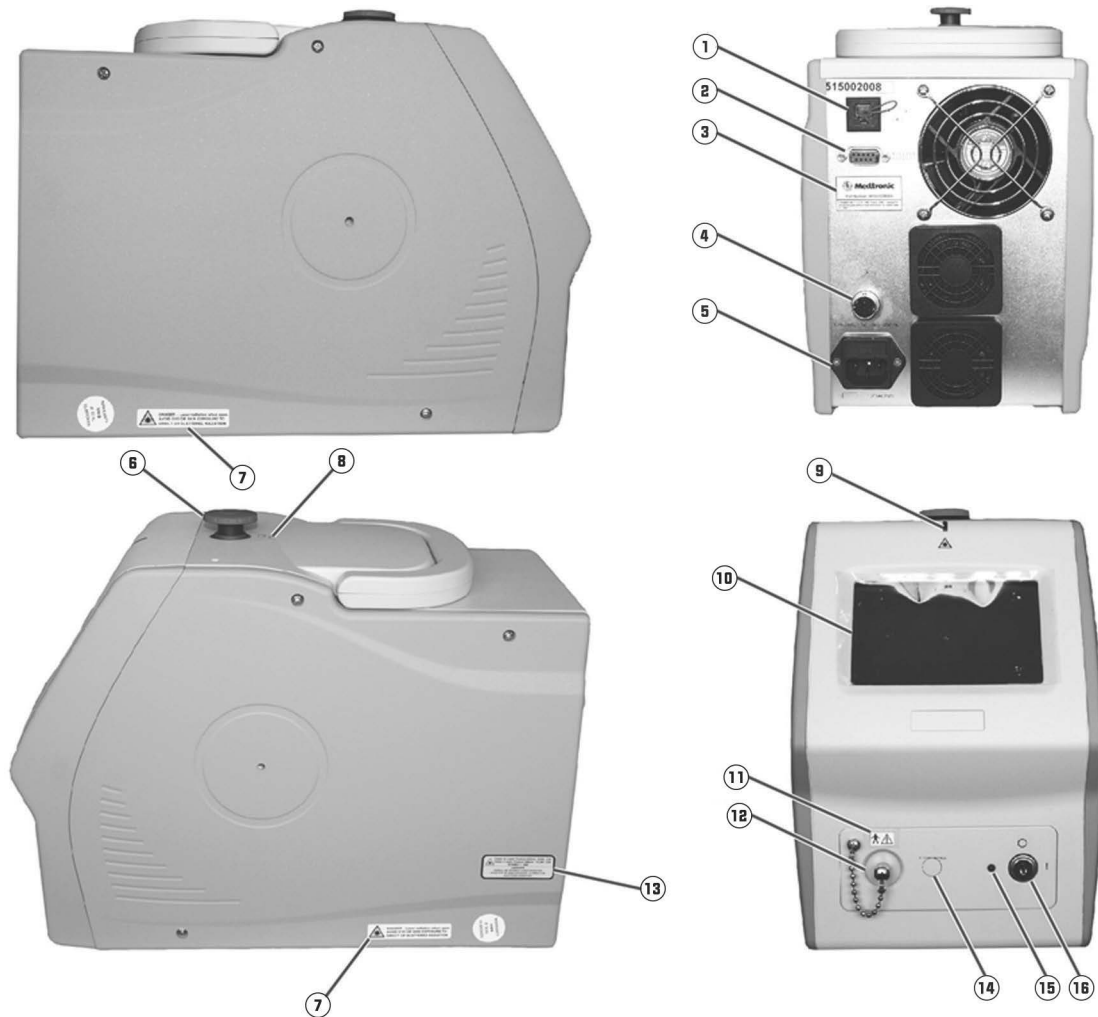
Laserkilden er en halvlederdiode som produserer infrarød laserenergi som er usynlig for det menneskelige øye. Laseren er en klasse IV-laser. Den er luftkjølt og konstruert for bruk i klinikk-/sykehusmiljøer.

Laseren har en siktestråle som er en synlig rød laser med blinkefrekvens og intensitet som kan justeres av brukeren. Siktestrålen aktiveres når laseren er i Run-modus (driftsmodus), men er ikke en indikasjon på klasse IV-laserstråling.

Laserens maksimale valgbare effekt er femten (15) watt, med reell utgangseffekt innen $\pm 20\%$ av valgt verdi. Dette overvåkes av en intern enhet. Under normal bruk kjører laseren i ekstern modulasjonsmodus og styres av Visualase™ programvare. Laseren er kompatibel med SMA 905 terminerte fiberleveringssystemer med en minimum kjernediameter på 400 μm og numerisk åpning på 0,37.

Systemoversikt

Visualase™ arbeidsstasjon med Visualase™ programvare



Figur 2-1. Laserfunksjoner og merking

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ① Fjernsperring | ⑨ Indikatorlampe for laserstråling |
| ② Kommunikasjonsport | ⑩ Berøringsskjerm |
| ③ Produsentens identifikasjonsmerke | ⑪ Type BF-utstyr og se medfølgende dokumentasjon |
| ④ Port til fotbryter | ⑫ Strålingsport |
| ⑤ Strømforsyningskontakt | ⑬ Etikett med laseradvarsel |
| ⑥ Nødstoppbryter | ⑭ Laserstråling (åpning) |
| ⑦ Varselsetikett for innkapsling | ⑮ Indikatorlampe for nettstrøm |
| ⑧ Etikett for nødstop | ⑯ Hovedbryter på/av |

VCLAS-laserapplikator

Visualase™-applikasjonssystem for avkjølt laser (VCLAS) består av en laserspredende fiber (LDF), et kjølekateter, et pumpe-slangesett og slangeforlengingssett for bruk med kjølevæskepumpen og en tømmepose for oppsamling av kjølevæske. LDF mottar laserlys fra laseren og fordeler lyset perifert i den distale enden på en jevn måte.

Kjølevæskepumpe

Kjølevæskepumpen er en medisinsk peristaltisk pumpe som er konstruert med et Easy-Load®-pumpehode med sikkerhetssperre. Pumpehodets sikkerhetssperre aktiveres når kamløfteren på pumpehodet åpnes og pumpehodehjulene eksponeres.

Hovedbryteren er plassert på bakpanelet, med en grønn indikatorlampe for strøm på frontpanelet.

Motorstyringen er en pulsbreddemodulasjonskrets (PWM) med indirekte hastighetstilbakemelding for last/linje-regulering og hastighetsstyring.

Pumpehastighet (strømningshastighet) stilles inn med et enveis potensiometer plassert på frontpanelet, som kan justeres av brukeren.

Fjernstyring av drift på/av er tilgjengelig via en luftdrevet fotbryter.

Systemoppsett

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem bør bare monteres og installeres av en støtterepresentant fra Medtronic. Kontakt Medtronics tekniske støtte for å planlegge installasjonen

Fysisk plassering

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem monteres på fire svinghjul med slitebane av gummi. Hjulene har fotbetjente bremsere som hindrer dem i å rulle. Når systemvognen står i ro, bør bremsene kobles PÅ. Bremsene bør kobles AV for transport. Bremsere skal kun betjenes med foten, da de utgjør en potensiell klemrisiko dersom de betjenes for hånd.

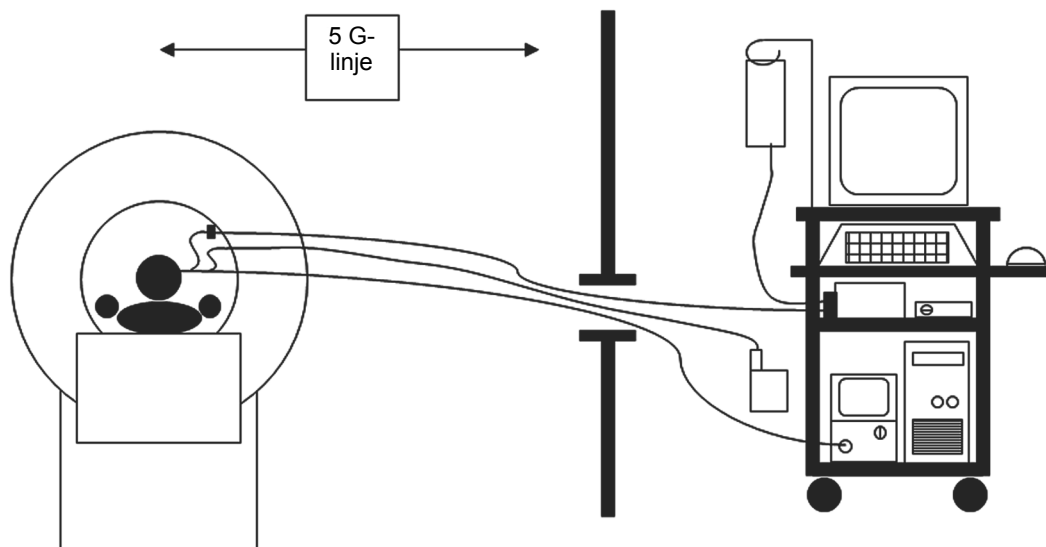
Det er viktig å merke seg at bare VCLAS-laserapplikatoren (laserspredende fiber og kjølekatetersystem) og visse merkede tilbehør er kompatible med det høye magnetiske feltet i magnetresonansavbildningssystemet (MR). De andre komponentene, inkludert laser, Visualase™ arbeidsstasjon, kjølepumpe og transportvogn inneholder alle betydelige mengder ferromagnetisk materiale og er ikke kompatible med MR-miljøet. Komponenter som ikke er MR-kompatible, må plasseres utenfor høyfeltområdet til MR-systemet. Vanligvis plasseres Visualase™ arbeidsstasjon, laser, kjølepumpe og transportvogn i MR-konsoll/kontrollrommet og kobles til laserapplikatoren ved hjelp av pumpe-slangens kjøleledning og den optiske fiberen ved å føre dem gjennom en bølgeleder eller et annet egnet tilgangspunkt til MR-magnetrommet. Et slikt oppsett er vist skematisk i figur 1.

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem bør bare monteres og installeres av en støtterepresentant fra Medtronic.

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem krever spesielle forholdsregler vedrørende elektromagnetisk kompatibilitet (EMC) og må installeres og tas i bruk i henhold til EMC-informasjonen som er gitt i denne håndboken.

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem bør ikke brukes ved siden av eller stablet med annet utstyr. Hvis tilstøtende eller stablet bruk er nødvendig, bør man kontrollere at Visualase™ termisk behandlingssystem fungerer normalt i konfigurasjonen som den skal brukes i.

Figur 1: Påkrevd oppsett av Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem



Figur 1 viser påkrevd installasjon av Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem og viser komponenter som Visualase™ arbeidsstasjon, laser og pumpe plassert utenfor høyfeltområdet til MR-magneten. Bare VCLAS laserapplikator er kompatibel med MR-feltet. Den proximale enden av LDF og kjøleslangene skal føres gjennom en bølgeleder eller et annet egnet tilgangspunkt.

Elektriske tilkoblinger

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem står på en vogn. Elektrisk strøm leveres til systemkomponentene av en enkelt ledning.

Strømledningen må kun kobles til strømuttak med forsvarlig jording. Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem bør ikke brukes med en jordet-til-ujordet-adapter eller med en adapter med jordingsbryter.

For å hindre dannelse av jordsløyfer bør Visualase™-komponenter få strøm direkte fra Visualase™-vognen. Komponentene bør aldri kobles direkte til en elektrisk stikkontakt. Koble strømledningen fra strømnettet under service av systemet.

Visualase™ arbeidsstasjon krever en Ethernet-tilkobling for å kommunisere med MR-skanneren. Den medfølgende Ethernet-kabelen eller en sertifisert kategori-5e-kabel (cat5e) skal brukes til å koble til Visualase™ arbeidsstasjon til en forsvarlig tilkoblet 10/100 Mbit Ethernet-port med RJ-45.

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem bør plasseres i en posisjon som gir tilgang til strømuttaket (strømledningen).

Systemtilbehør

Laseren inkluderer en valgfri kabeltilkoblet fotbryter for betjening av laseren. Når systemvognen har blitt parkert ved hjelp av bremsene, plasseres fotbryteren på gulvet. Sett fotbryteren og kabelen tilbake på vognen før systemet transporteres.

Advarsel: Bruk av laserfotbryteren overstyrer den automatiske avstengningen av laserstråling når et bestemt temperatursettpunkt nås. Vær påpasselig med å kontrollere at laserstrålingsdosene er riktige under bruk av laserfotbryteren.

Visualase™ kjølepumpe inkluderer en valgfri pneumatisk slangetilkoblet fotbryter for betjening av pumpen. Når systemvognen har blitt parkert ved hjelp av bremsene, plasseres pedalen på gulvet. Sett fotbryteren og kabelen tilbake på vognen før systemet transporteres.

Pasientnære deler

Visse prosedyrer kan ha nytte av å anvende én eller flere av engangskomponentene og tilbehøret nevnt nedenfor som leveres av Medtronic. Følgende avtakbare pasientnære utstyr/tilbehør fra Medtronic er kvalifisert for bruk med Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem. Det oppførte tilbehøret er av Medtronic funnet å være i samsvar med kravene til sikkerhet, stråling og immunitet i IEC60601-1.

Forsiktig: Undersøk tilbehørskomponentene før bruk for å se om det finnes skade, forringelse, deformasjon eller feilbruk. Forsøk ikke å bruke et tilbehør som ser ut til å være bøyd eller skadet på annen måte.

Merk: For mer komplett informasjon om hvert tilbehør, se pakningsvedlegget som følger med tilbehøret.

Beskrivelse av systemkomponenter	Medtronic-delenummer
Visualase™ applikasjonssystem for avkjølt laser T03	9735559
Visualase™ applikasjonssystem for avkjølt laser T10	9735560
Visualase™ applikasjonssystem for avkjølt laser T15	9735561
Valgfritt tilbehør	Medtronic-delenummer
Visualase™ visualiseringsstilet	9735566
Visualase™ kroppsutstyrsett	9735570
Visualase™ nevrologisk tilbehørssett	9735571

3 *Bruk*

Systemkompatibilitet med MR-skannere

Arbeidsstasjonen for Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem er kun kompatibel med utvalgte MR-systemer. For tiden omfatter disse:

- General Electric EXCITE-systemer opptil 3T
- General Electric 750-systemer opptil 3T
- Phillips-systemer opptil 3T
- Siemens-systemer opptil 3T
- Siemens RT-systemer opptil 3T

I tillegg til programvarekompatibilitet bør i tillegg egnetheten til MR-maskinvare vurderes, fordi noen MR-magneter kan utvise betydelig feltdrift over tid, noe som kan føre til feilaktige termiske observasjoner. Protonresonansfrekvensforskyvningen for vann er ca. 0,01 ppm/°C. Dermed kan feltdriften i ppm per enhetstid og den planlagte varigheten av behandlingen brukes til å angi akseptable grenser for feltdrift som vil begrense feil ved temperaturberegninger. For eksempel tilsvarer en feltdrift på 3 ppm/dag (akseptabel grense for superledende MR som fastsatt av American Association of Physics in Medicine – AAPM) en drift på 0,125 ppm/time. I løpet av en 10-minutters behandling tilsvarer dette en drift på 0,02 ppm eller ca. 2 °C i samme tidsperiode.

Den potensielle effekten av laserindusert MR-veiledet laserablasjon på stabiliteten til gadoliniumkomplekser som de som brukes i MR-kontrastmidler (KM-er) er for tiden ukjent. Leger bør derfor anvende et "utvaskingsintervall" på minst tre (3) halveringstider ($t_{1/2}$ for kontrastmiddelet som benyttes) mellom administrering av gadoliniumbaserte kontrastmidler og igangsetting av laserindusert MR-veiledet laserablasjon.

Termometrinøyaktighet

Ved MR-systemer med både 1,5 T og 3,0 T har Visualase™-systemet vist evne til å måle temperaturendringer (termometri) ved hjelp av PRF-fasekoding (PRF – protonresonansfrekvens) med en nøyaktighet som ligger innenfor 1,0 °C eller mindre når det brukes med avbildningssekvenser basert på gradientekko (GRE).

Nøyaktigheten til Visualase™-termometri defineres som gjennomsnittet av absolutt feil mellom Visualase™-termometri og en uavhengig temperatursonde (sondenøyaktighet på ± 1 °C). Nøyaktigheten til Visualase™-termometri defineres som standardavviket for absolutt feil mellom Visualase™-termometri og den uavhengige temperatursonden.

Denne ytelsen er basert på testing over et område med temperaturer i et fantom med lignende oppvarmingsrespons på optisk stråling som menneskelig bløtvev.

Bruk av laser – generell prosedyre

Følgende del beskriver den generelle prosedyren som kreves for bruk av Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem til MR-veiledet laserablasjon av et bløtvevsmål. Ytterligere informasjon finnes i Visualase™ programvarehåndbok og i pakningsvedlegget for VCLAS. Denne delen er ikke ment å erstatte informasjon i de enkelte bruksinstruksjonene eller manualene som leveres med hver enkelt komponent. Alle brukere bør gjøre seg kjent med hvordan hver enkelt komponent brukes.

1. Før behandlingen starter, må alle involverte personer være kjent med riktig bruk av hver enkelt komponent i Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem, inkludert VCLAS-laserapplikatoren, laseren, kjølepumpen og Visualase™-programvaren.
2. Plasser Visualase™-systemet i MR-konsoll/kontrollrommet eller på et annet sted som ligger utenfor 5 gauss-linjen til MR-magneten.
3. Koble strømledningen til en forsvarlig jordet stikkontakt.
4. Koble RJ-45-Ethernet-adapteren på baksiden av Visualase™-systemet til en egnet RJ-45-Ethernet-port med en kategori 5e-Ethernet-kabel.
5. Slå på Visualase™ arbeidsstasjon ved å slå på prosessor- og LCD-skjermer, og logg på systemet.
6. Kontroller skannerkonfigurasjonen, og sjekk at Visualase™-systemet mottar bilder fra MR-skanneren på korrekt måte.
7. Operer inn VCLAS-applikatoren i pasienten.

Merk: For ytterligere informasjon om VCLAS-applikatoren, se pakningsvedlegget som følger med Visualase™-applikasjonssystem for avkjølt laser (VCLAS) (9735559, 9735560 og 9735561).

Merk: For ytterligere informasjon om valgfritt tilbehør, se pakningsvedleggene som følger med hvert tilbehør (9735566, 97335570 og 9735571).

8. Koble det sterile pumpe-slangesettet til kjølekateteret, og før TILFØRSEL- og RETUR-ledningene gjennom bølgelederen (eller en annen tilgangsinnetning) og frem til Visualase™-systemet.

Merk: Ledningene i slangesettet er fargekodet for å gjøre korrekt tilkobling enklere. TILFØRSEL-slangen er blåfarget og RETUR-slangen er klar. Et slangeforlengelsessett er inkludert, slik at pumpen kan plasseres i større avstand fra pasienten.

9. Hev pumpehodespaken til øvre stilling, slik at slangesettet kan bli fylt.
 10. Plasser slangen på hjulseksjonen, og sørg for at strømningsretningen er fra venstre mot høyre sett mot enheten (tilkoblingen til saltvannsposen skal være til venstre).
- Merk: En del av slangen er konstruert for pumping. Pass på at bare pumpedelen av slangen plasseres på pumpehjulene.
11. Senk pumpehodespaken til nedre stilling ned (lukket), og lås den på plass.
 12. Kontroller at slangeholderne er hevet til sin høyeste posisjon. Ikke senk klaffene til slangeholderen.
 13. Koble spiken på slangesettets TILFØRSEL-ledning til en pose sterilt saltvann.

14. Kontroller at saltvannsposen henger forsvarlig på IV-stativet over pumpens nivå og, og at den er synlig for operatøren.
15. Koble RETUR-ledningen fra kjølekateteret til tømmeposen.
16. Kontroller at tømmeposen henger forsvarlig på IV-klipset, og at den er synlig for operatøren.
17. Før LDF-fiberens SMA-kontaktende gjennom bølgelederen (eller en annen tilgangsinnetning) og frem til Visualase™-systemet.
18. Skru beskyttelseshetten av metall av laserens strålingsport.
19. Kontroller fiberens SMA-kontakt, og sjekk at den er fri for støv og rusk. Hvis det er rusk på den, tørkes dette av med en myk, løfri klut.
20. Sett fiberleveringssystemets SMA-kontakt i laserens SMA-port, og stram til med hånden. Ikke bruk verktøy til å stramme til SMA-kontakten.
Forsiktig: Hvis ikke SMA-kontakten strammes helt til, kan det føre til laserfeil, forsinkelser i prosedyren og/eller skade på pasienten.
21. Fiberleveringssystemet må sikres i hele sin lengde under laserstråling.

Advarsel: Laserenergien vil stråle ut fra fiberleveringssystemets distale ende. Imidlertid kan feilaktig innsetting, skarp bøyning av fiberen eller utilstrekkelig låsing av fiberen føre til skade på fiberleveringssystemet som igjen kan forårsake skade på laseren, brann og/eller skade på pasienten eller brukeren.

Advarsel: Fiberen bør ikke bøyes i en radius som er mindre enn anbefalt kortvarig bøyingsradius under laserstrålingen.

- 9735559 ≥ 29 mm
- 9735560 ≥ 29 mm
- 9735561 ≥ 44 mm

Merk: Siktestrålen har samme optiske bane som behandlingslaseren (eller arbeidsstrålen) og gir en visuell fremstilling av arbeidsstrålen, slik at brukeren kan kontrollere integriteten til leveringssystemet. Dersom siktestrålen i KLAR modus ikke er synlig i leveringssystemets distale ende, eller dens intensitet er redusert, kan dette være en indikasjon på at leveringssystemet er skadet eller ikke virker slik det skal.

22. Lokaliser de ønskede avbildningsplanene for behandling på MR-bildehenvisningen.

23. Slå på pumpen ved å sette FWD/REV-bryteren i FWD-stilling.

Merk: Pumpen sendes fra produsenten med den pneumatiske fotbryteren i PÅ-stilling. Det er ikke nødvendig å koble til fotbryteren for å aktivere pumpen.

Merk: Operatøren kan velge å bruke fotbryteren til å styre pumpen. La FWD/REV-bryteren stå i FWD-stilling, koble fotbryteren til den øverste porten, og trykk på fotbryteren for å aktivere pumpen. Trykk på fotbryteren igjen for å deaktivere pumpen.

24. Fyll opp slangen ved å kjøre pumpen helt til det kommer væske i RETUR-dråpekammeret i tømmeposen.

25. Juster strømningshastigheten med hastighetsbryteren (potensiometertype) på kjølevæskepumpen. Strømningshastigheten bør settes til minst 8 ml/min og verifiseres ved hjelp av dråpekammeret i pumpeslangesettet (minst 80 dråper/min), før det leveres laserenergi.

Merk: Strømningshastigheten øker når bryteren dreies med klokken, strømningshastigheten minsker når bryteren dreies mot klokken. Indikatorsifrene på bryteren er relative og angir ikke noen bestemt strømningshastighet. Strømningshastigheten må korreleres med bryterindikatoren empirisk.

- 26.Slå av pumpen ved å sette FWD/REV-bryteren i midtstilling.
- 27.Konfigurer en passende avbildningssekvens på MR-systemet.
- 28.Konfigurer analyseøkten på Visualase™-systemet, og start bildetransporten.
- 29.Konfigurer målene og angi fasereferansen i Visualase™-programvaren.

Forsiktig: Før det angis fasereferanse, bør det observeres flere "rå" fasebilder for å fastslå at fasebakgrunnen er relativt stabil. Fasebilder som er ustabile eller forskyver seg, vil gjøre at viste termiske endringer blir mindre pålitelige.

- 30.Start en termisk bildesekvens på MR-skanneren.
- 31.Slå på laseren ved hjelp av nøkkelbryteren.

Merk: Startskjermbildet viser at oppstartssekvensen er i gang, og det avgis samtidig et lydsignal. Oppstartsprosessen skal ikke overstige 15 sekunder. Når kontrollen av oppstartsprosessen er fullført, erstattes dette skjermbildet med **Main Menu**-skjermbildet (Hovedmeny). **Main Menu**-skjermbildet (Hovedmeny) inneholder seks skjermknapper. Funksjonen deres er beskrevet i tabellen nedenfor.

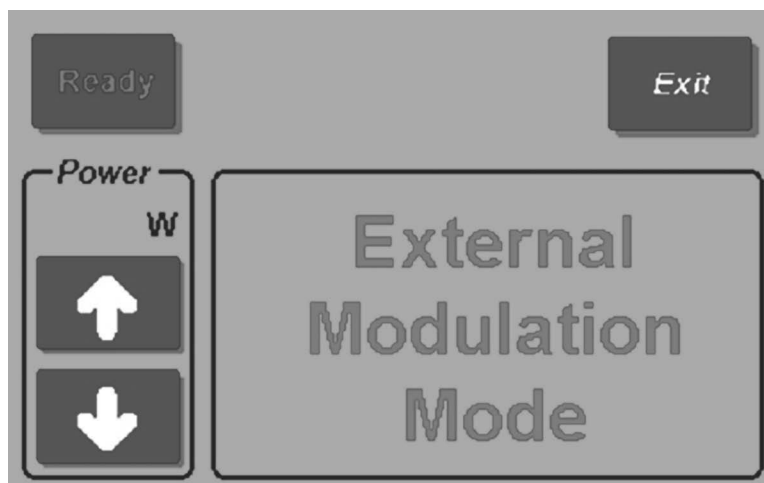


Figur 2: Main Menu-skjermbildet (Hovedmeny)

Knapp	Funksjon
Run (Kjør)	Trykk for å aktivere Standby -modus
Setup (Oppsett)	Trykk for å aktivere Setup -modus (Oppsett)
Calibrate (Kalibrer)	Kan ikke velges av brukeren
Preset 1 (Forhåndsinnstilling 1)	Trykk for å aktivere Standby -modus med forhåndsprogrammerte behandlingsparametere for Forhåndsinnstilling 1
Preset 2 (Forhåndsinnstilling 2)	Trykk for å aktivere Standby -modus med forhåndsprogrammerte behandlingsparametere for Forhåndsinnstilling 2
Preset 3 (Forhåndsinnstilling 3)	Trykk for å aktivere Standby -modus med forhåndsprogrammerte behandlingsparametere for Forhåndsinnstilling 3

32.Aktiver **Standby**-modus ved å trykke på **RUN**-knappen (Kjør) på berøringsskjermen.

Merk: **RUN**-skjermbildet (Kjør) endres avhengig av modus og styringsmetode (fotbryter eller Visualase™-programvare). I **STANDBY**-modus vises ni knapper i skjermbildet. I **READY**-modus (Klar), oppdateres skjermen slik at de aktuelle innstillingene for hver styringsmetode kan endres. Se tilleggsinformasjonen nedenfor for ytterligere instruksjoner. Funksjonen til hver av **RUN**-knappene er beskrevet i tabellen nedenfor.



Figur 3: Run-skjermbildet (Kjør)

Knapp	Funksjon
Standby	Trykk for å veksle mellom modusene Standby og Ready (Klar)
Effekt ↑	Øker utgangseffekten
Effekt ↓	Reduserer utgangseffekten
Exit (Avslutt)	Går tilbake til Main menu -skjermbildet (Hovedmeny)

33.Still inn ønsket effektnivå ved å trykke på de aktuelle piltastene. Bekreft utgangseffekten som vises på laseren, før du utfører laserablasjon.

34.Trykk på **Standby**-knappen på laserens berøringsskjerm for å sette laseren i **READY**-modus (KLAR).

Merk: **Standby**-knappen endres til **Ready** (Klar), og teksten blir rød.

35.Slå på pumpen ved å sette FWD/REV-bryteren i FWD-stilling.

36.Aktiver laseren ved hjelp av Visualase™-konsollen.

Forsiktig: Det er viktig at alle personer som er til stede under bruk av utstyret, har på seg vernebriller med en optisk tetthetsgrad på 5,0 eller høyere ved laserbølgelengden (980 nm).

37.Deaktiver laseren ved hjelp av Visualase™-konsollen når behandlingen er fullført.

Merk: En beslutning om hvorvidt behandlingen er fullført, bør tas av en lege som undersøker relative fasebilder, eller som har fastsatt at det skal anvendes en bestemt laserdose. Beslutningen bør ikke baseres på automatiserte vurderinger eller beregninger foretatt av arbeidsstasjonen.

Merk: Laserstrålingen slås av umiddelbart når laseren deaktiveres fra programvaren, men lydalarmen og indikatorlampen for stråling forblir aktivert i omtrent fem sekunder.

38.Trykk på **Ready**-knappen (Klar) på laserberøringsskjermen for å sette laseren i **STANDBY**-modus.

39.Slå av pumpen ved å sette FWD/REV-bryteren i midtstilling.

40.Stopp eller avbryt MR-opptak.

Merk: Det kan utføres en kontrasterende volumskanning for å visualisere ablasjonsområdet.

Forsiktig: Den potensielle effekten av laserindusert MR-veiledet laserablasjon på stabiliteten til gadoliniumkomplekser som de som brukes i MR-kontrastmidler (KM-er) er for tiden ukjent. Man bør anvende et "utvaskingsintervall" på minst tre (3) halveringstider ($t_{1/2}$ for kontrastmiddelet som benyttes) mellom administrering av gadoliniumbaserte kontrastmidler og igangsetting av laserindusert MR-veiledet laserablasjon.

41.Lukk Visualase™-programvareøkten.

42.Hvis behandlingen er fullført, slås alt utstyret av.

43.En lege bør fjerne VCLAS-laserapplikatoren fra pasienten og lukke inngangsstedet om nødvendig.

Supplerende informasjon

Laseren inneholder skjermbilder og moduser som ikke er nødvendige under en normal arbeidsflyt. Denne informasjonen er ment for avanserte brukere, slik at de skal kunne anvende laserens tilleggsfunksjoner. Laseren er ment for bruk i kombinasjon med Visualase™ arbeidsstasjon og programvare. Det er imidlertid mulig å styre laseren uten bruk av arbeidsstasjonen eller programvaren.

Advarsel: Bruk av laserfotbryteren overstyrer den automatiske avstengningen av laserstråling når et bestemt temperatursettpunkt nås. Vær påpasselig med å kontrollere at laserstrålingsdosene er riktige under bruk av laserfotbryteren.

Run-skjermbildet (Kjør)

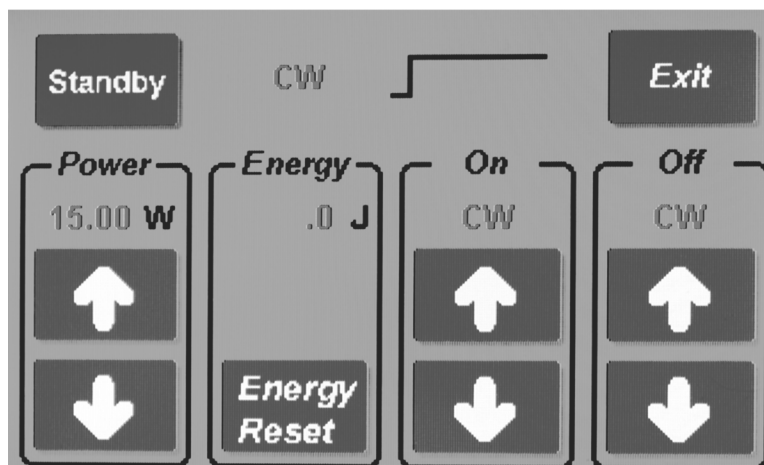
Med den eksterne modulasjonskabel frakoblet fra laseren aktiverer du STANDBY-modus ved å trykke på "RUN"-knappen (Kjør) på MAIN MENU (Hovedmenyen).

RUN-skjermbildet inneholder ni berøringsskjermknapper som vist i Figur 4.

Merk: RUN-skjermbildet (Kjør) endres avhengig av modus og styringsmetode (fotbryter eller Visualase™-programvare). I STANDBY-modus blir skjermbildet nedenfor alltid vist. I READY-modus (Klar) oppdateres skjermen slik at de aktuelle innstillingene for hver styringsmetode kan endres.

Merk: Ikke sett inn fotbryterkontakten mens du er i **Ekstern modulasjon-modus**.

Merk: Ikke sett inn DB-9M-kontakten i fjernkontrollporten mens du bruker fotbryter.



Figur 4: Run-skjermbildet (Kjør)

Knapp	Funksjon
Standby	Trykk for å veksle mellom modusene Standby og Ready (Klar)
Power (Effekt) ↑	Øker utgangseffekten
Power (Effekt) ↓	Reduserer utgangseffekten
Energy Reset (Nullstill energi)	Nullstiller telleren for akkumulert avgitt energi
På	Øker på-pulstidakeren. Merk: Juster aldri denne innstillingen
På	Senker på-pulstidakeren. Merk: Juster aldri denne innstillingen
Av	Øker av-tidakeren
Av	Senker av-tidakeren og aktiverer CW-modus Merk: Juster aldri denne innstillingen
Exit (Avslutt)	Overfører styring og angivelse av kommandoer til Main Menu-skjermbildet (Hovedmeny)

Sett laseren i **READY**-modus (Klar) ved å trykke på **Standby**-knappen. Det avgis et varsel om aktivering av laserstråling i form av et tresekunders lydssignal (**Standby**-skjermknappen blinker under denne varslingssekvensen).

Enheten går ikke inn i **READY**-modus (Klar) hvis noen av følgende betingelser foreligger:

- Den optiske fiberen er ikke satt riktig inn.
- Fotbryteren er ikke koblet til på riktig måte.
- Fotbryter er i på-stilling (kretsen anses for å være lukket).

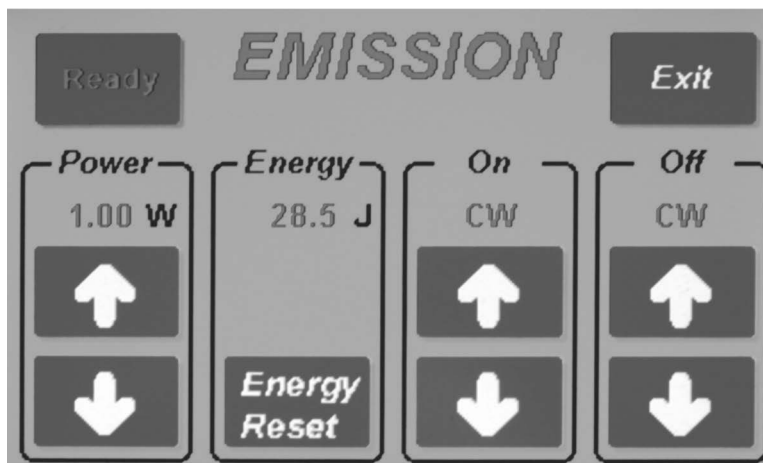
Enheten går umiddelbart tilbake til **STANDBY**-modus hvis fiberleveringssystemet fjernes fra laseråpningsporten.

Når varslingssekvensen for laserstråling er fullført, endres **Standby**-knappen til **Ready** (Klar), og laseren aktiveres. Stråling avgis når fotbryteren trykkes ned

Under laserstrålingen vil laseren:

- avgi en hørbar tone, hvis dette er aktivert
- vise en blinkende **EMISSION**-melding (Stråling) på skjermen
- Ikke tillate innstillingsendringer under laserstrålingen.

Merk: Den øverste venstre knappen endres til en rød **Ready**-indikator (Klar). Under avgivelse av laserstråling viser skjermen en blinkende **EMISSION**-melding (Stråling). **RUN**-skjermbildet (Kjør) vist nedenfor kan bare åpnes når fjernkontrollkabelen er koblet fra laseren.



Figur 5: Run-skjermbildet (Kjør)

Du stopper laserstrålingen ved å trykke på fotbryteren.

Du kan gå tilbake til **STANDBY**-modus ved å trykke på **Ready**-knappen (Klar). **Ready**-knappen (Klar) endres umiddelbart til **Standby**, og laseren deaktiveres. Innstillinger for effekt og pulsvarighet kan endres når enheten er i enten **STANDBY**- eller **READY**-modus (Klar).

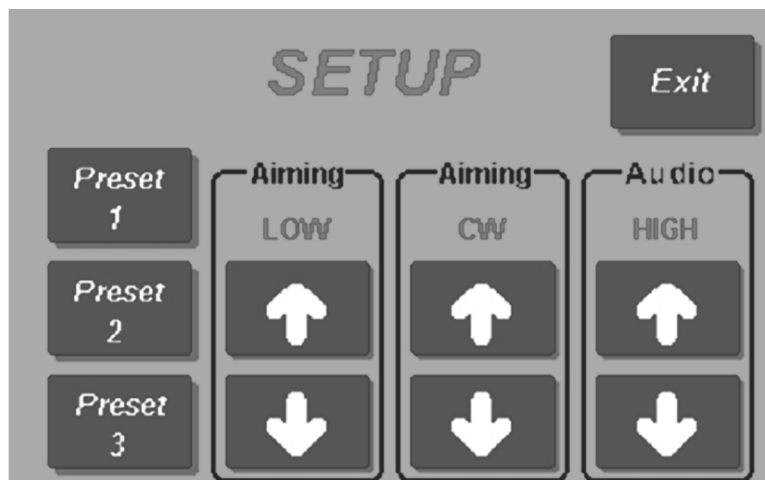
Effektknappene ↑ og ↓ angir lasereffekten som produseres under avgivelse av laserenergi. Ved å trykke på pilknappknappene kan du gå gjennom de tilgjengelige effekttinnstillingene fra én watt (1 W) til femten watt (15 W) i trinn på 0,25 W.

Laserens utgangseffekt vises som maksimal effekt for både CW-modus og pulsmodus. Den faktiske utgangseffekten er innenfor +/- 20 % av den valgte verdien.

Laserstrålingsenergien (joule) overvåkes og vises når laseren styres av fotbryteren. Totalt avgitt strålingsenergi blir automatisk akkumulert. Trykk på berøringsknappen **Energi Reset** (Nullstill energi) for å nullstille energimonitoren.

Setup-skjermbildet (Oppsett)

Setup-skjermbildet (Oppsett) inneholder ti skjermknapper. Funksjonen deres er beskrevet i tabellen nedenfor.



Figur 6: Setup-skjermbildet (Oppsett)

Knapp	Funksjon
Preset 1 (Forhåndsinnstilling 1)	Trykk for å programmere behandlingsparametere for Forhåndsinnstilling 1
Preset 2 (Forhåndsinnstilling 2)	Trykk for å programmere behandlingsparametere for forhåndsinnstilling 2
Preset 3 (Forhåndsinnstilling 3)	Trykk for å programmere behandlingsparametere for Forhåndsinnstilling 3
Siktestråleintensitet (Aiming) ↑	Øker siktestrålens intensitet. Merk: Juster aldri denne innstillingen
Siktestråleintensitet (Aiming) ↓	Senker siktestrålens intensitet. Merk: Juster aldri denne innstillingen
Siktestrålefrekvens (Aiming) ↑	Øker blinkefrekvensen til siktestrålen. Merk: Juster aldri denne innstillingen
Siktestrålefrekvens (Aiming) ↓	Senker blinkefrekvensen til siktestrålen. Merk: Juster aldri denne innstillingen
Lydnivå (Audio) ↑	Øker volumet på lydtonen. Merk: Juster aldri denne innstillingen
Lydnivå (Audio) ↓	Senker volumet på lydtonen. Merk: Juster aldri denne innstillingen
Exit (Avslutt)	Overfører styring og angivelse av kommandoer til Main Menu -skjermbildet (Hovedmeny)

Systemet husker og gjenoppretter innstillingene som sist ble brukt for lydtonen, siktestrålens blinkefrekvens og siktestrålens intensitet, selv om utstyret blir slått av og på

Skjermknappene for siktestråleintensitet ↑ og ↓ går gjennom de tilgjengelige innstillingene for siktestråleintensitet: LOW (Lav), MED (Middels) og HIGH (Høy).

Skjermknappene for siktestrålens blinkfrekvens ↑ og ↓ går gjennom de tilgjengelige innstillingene for siktestrålens blinklysfrekvens: SLOW (Sakte), FAST (Rask) og CW (Kontinuerlig).

Skjermknappene for lydnivå ↑ og ↓ går gjennom de tilgjengelige innstillingene for lydvolume: OFF (Av), LOW (Lav), MEDIUM (Middels) og HIGH (Høy).

Forsiktig: Hvis du slår AV lydindikatoren for stråling, reduseres brukernes evne til å oppdage at laseren slås PÅ.

Preset-skjermknappene (Forhåndsinnstilling) gjør det mulig for operatøren å programmere tre behandlingskonfigurasjoner. Programmeringssekvensen for hver Preset-skjermknapp (Forhåndsinnstilling) er som følger:

1. I MAIN MENU-skjermbildet (Hovedmeny) velger du berøringsknappen Run (Kjør).
2. Mens du er i STANDBY-modus, angir du parameterne Power (Effekt), Frequency (Frekvens) og Timer (Tidaker) etter behov.
3. Trykk på berøringsknappen Exit (Avslutt) for å gå tilbake til Main Menu-skjermbildet (Hovedmeny).
4. Trykk på skjermknappen Setup (Oppsett).
5. Angi parameterne for Aiming Beam (Siktestråle) og Audio (Lyd) etter behov.
6. Trykk på den av skjermknappene for forhåndsinnstilling (Preset 1, Preset 2 eller Preset 3) som du ønsker å tilordne disse bestemte parameterne til, for å fullføre programmeringen av forhåndsinnstillinger.
7. Trykk på berøringsknappen Exit (Avslutt) for å gå tilbake til Main Menu-skjermbildet (Hovedmeny).

Operatøren kan bekrefte den programmerte forhåndsinnstillingen ved å trykke på forhåndsinnstillingsknappen som har blitt programmert (i MAIN MENU-skjermbildet (Hovedmeny)) og verifisere at de aktuelle parameterne vises.

Systemvedlikehold

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem inneholder ingen komponenter som kan vedlikeholdes av brukerne, og intet materiale som forbrukes under drift. Under normal drift utsettes ikke avtakbare deler for forringelse. Imidlertid krever Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem og dets tilhørende komponenter en årlig inspeksjon og testing.

Inspeksjonen bør omfatte:

- Inspeksjon av kabler for skade, kutt eller slitasje på kontakt.
- Inspeksjon av vogn, hjul og skjerm for skade eller slitasje.

Testingen bør omfatte:

- Verifisering av full funksjonalitet på tastatur, mus, datamaskin, skjerm og pumpe.
- Verifisering av lasereffekt. Det bør utføres laserkalibrering dersom det går frem av effektverifiseringen at effekten ligger utenfor normale driftsparametere.

Ta kontakt med Medtronic for å avtale fullstendig vedlikehold og kontroll av systemet.

Ved mistanke om unormal lasereffekt eller skade på systemet må bruken av Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem stoppes og Medtronics tekniske støtte kontaktes.

Ta kontakt med Medtronic for å avhende Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem når systemet har nådd slutten på sin levetid.

Forsiktig: VCLAS-laserapplikatoren er engangsutstyr. Den leveres steril og kan ikke resteriliseres eller gjenbrukes.

Rengjøring

Visualase™ MR-veiledet laserablasjonssystem og dets tilhørende komponenter skal rengjøres etter behov.

Forsiktig: Ikke la væske komme inn i noen innkapslede deler av systemet. Koble fra strømmen og la systemet tørke hvis du mistenker at det kan ha kommet væske inn i noen av delene til enheten.

1. Slå av og trekk ut støpselet før rengjøring.
2. Rengjør og tørk systemets strømledninger med alminnelig rengjøringsmiddel (etyl- eller isopropylalkohol 70 % eller et antiseptisk vaskemiddel med kvaternært ammonium) i samsvar med produsentens anbefalinger før du trekker inn ledningene.
3. Vask utsiden av systemskapet med alminnelig rengjøringsmiddel (etyl- eller isopropylalkohol 70 % eller et antiseptisk vaskemiddel med kvaternært ammonium) i samsvar med produsentens anbefalinger. Ikke skyll med vann eller spray væske på skapet.
4. Tørk skjermflaten med en myk klut fuktet med en 70 % isopropylalkoholoppløsning. Ikke bruk løsemidler på skjermen.
5. Fjern skummet over lasergeneratorens vifteinntak, og skyll med springvann for å fjerne støvpartikler.
6. Kontroller at enheten er ren. Gjenta rengjøringen dersom det fremdeles finnes smuss.

Feilsøking

Det er ikke mulig å føre opp alle feil som kan inntreffe, her. For videre veiledning eller feilsøking, kontakt Medtronics tekniske støtte.

Laser

Skjermen viser følgende feilmeldinger når systemet oppdager et problem. Følg anvisningen for å løse problemet. Hvis feilmeldingen fortsatt vises, kontaktes produsenten for råd.

Error 04

Laser output power
is out of range

Exit

Error 05

Laser temperature
is out of range

Exit

Error 06

Laser current
is out of range

Exit

Optical fiber
is not properly connected
or
Safety Interlock
is not properly installed

Exit

Error 08

Timer
is out of range

Exit

Standby

TTL Input is "High"
To continue set to "Low"

Exit

Power
W

Energy
J

On

Off

↑

↓

Energy
Reset

↑

↓

↑

↓

Error 09

Turn off Laser
before
Plug/Unplug Connector

Exit

Pumpe

Advarsel: Fare for elektrisk støt. Ikke ta av dekslet. Den medisinske dreneringspumpen inneholder tilgjengelig strøm med høy spenning.

De grunnleggende trinnene for å kontrollere at pumpen fungerer som den skal, er beskrevet nedenfor. Hvis disse trinnene ikke løser problemet, kontaktes produsenten for råd.

1. Indikatorlampen for strøm PÅ lyser ikke.
 - a. Kontroller at strømledningen er satt inn i pumpens strøminngangsmodul.
 - b. Kontroller at strømbryteren på strøminngangsmodulen står i PÅ-stilling.
 - c. Hvis (a) eller (b) bekreftes OK, men indikatorlampen for strøm PÅ fremdeles ikke lyser, sendes pumpen til produsenten for service.
2. Pumpen KJØRER ikke, men indikatorlampen for strøm PÅ lyser.
 - a. Kontroller at slangen er fylt, og at pumpehodespaken er låst, ved å trykke den ned.
 - b. Kontroller at pumpehodeskruene er godt strammet til.
 - c. Kontroller at FWD/REV-bryteren står i FWD- eller REV-stilling, og ikke i midtstilling, som er AV.
 - d. Hvis (a), (b), (c) bekreftes OK, sendes pumpen til produsenten for service.
3. Pumpen kjører i feil retning
 - a. Kontroller at FWD/REV-bryteren står i ønsket stilling.

4 Systemspesifikasjoner

Systemspesifikasjoner

Spesifikasjonene som er oppgitt, gjelder for systemdrift under typiske forhold.

Tabell 1: Systemspesifikasjoner for Visualase™

Driftstemperatur	18–35 °C (65–95 °F)
Driftsfuktighet	10–50 % relativ fuktighet, ikke-kondenserende
Driftshøyde over havnivå	maks. 3000 m (9842 ft)
Driftstrykk	70–105 kPa (700–1050 mbar)
Oppbevaringstemperatur	-29 til 35 °C (-20 til 140 °F)
Luftfuktighet under oppbevaring	0–80 % relativ fuktighet, ikke-kondenserende
Inngangsspenning	~ 110-120 V / ~ 220-240 V, 50/60 Hz
Maksimal effektdissipasjon	500 VA
Typisk effektdissipasjon	400 VA
Elektrisk sikkerhet – klassifisering	Klasse I, kontinuerlig drift, med pasientnære deler type BF
Mål	107 cm L x 69 cm B x 249 cm H (42 in L x 27 in B x 98 in H)
Vekt	98 kg (216 lbs)
Lasertype	Halvlederlaser (klasse IV)
Senterbølgelengde	980 nm
Laserutgangseffekt	1–15 W (trinn på 0,25 W) CW-modus: Maks. toppeffekt = 15 W Maks. gj.sn. effekt = 15 W Pulserende modus: Maks. toppeffekt/puls = 15 W Effektnøyaktighet: innenfor ± 20 %
Laserdriftsmodus	CW-modus eller pulserende modus

Siktestrålens bølgelengde	650 nm
Utgangsport	SMA 905
Nominell okulær fareavstand (NOHD)	0,5 m (20 in.)
Maksimal tillatelig eksponering (MPE)	1,4 mW
Sikringer på pumpe	(2) T 1,0 A / 250 V for 110/120 VAC inngangseffektvalg (2) T 0,6 A / 250 V for 220/240 VAC inngangseffektvalg. Sikringer skal skiftes ut av kvalifiserte serviceteknikere
Regulering av pumpehastighet	Linje: +/- 2% Last: +/- 1% Temperaturdrift: +/- 10%
Fjernstyring av pumpe	Fotbryter med 3 m (10 ft.) PVC-slange, luftaktivert

Erklæringer om elektromagnetisk stråling og immunitet

Tabell 2: Veiledning og produsenterklæring – kabler, transdusere og tilbehør

De oppførte kablene, transduserne og tilbehøret er av Medtronic funnet å være i samsvar med kravene til stråling og immunitet i IEC 60601-1-2.			
Medtronic-delenummer	Beskrivelse	Maks. mulig lengde	Skjermet (J/N)
Systemutstyr			
9735719	27-tommers berøringsskjerm i HD	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig
9735979	Datamaskin	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig
9735941	Isolasjonstransformator	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig
9735553	Pumpe med fotbryter	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig
9735717	Lasergrensesnitt	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig
9735552	Lasergenerator 980 nm 15 W med fotbryter	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig
9735687	Tastatur	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig
9735686	Mus	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig
Kabler			
Generisk	Strømledning	3m (10 ft)	Nei
Generisk	Universell forlengerstrømledning	2,1 m (7 ft)	Nei
9735720	Videokabel for skjermport	1,8 m (6 ft)	Ja
9735718	Ethernet-kabel	7,6 m (25 ft)	Nei
9735711	USB-kabel	1,8 m (6 ft)	Ja

Tabell 3: Veiledning og produsenterklæring – elektromagnetisk stråling IEC 60601-1-2, tabell 1

Visualase™-systemet er beregnet for bruk i det elektromagnetiske miljøet som er angitt nedenfor. Kunden eller brukeren av Visualase™-systemet skal sikre at det brukes i et slikt miljø.		
Strålingstest	Samsvar	Elektromagnetisk miljø – veiledning
RF-stråling CISPR 11	Gruppe 1	Visualase™-systemet bruker bare RF-energi til sin interne funksjon. Derfor er RF-strålingen svært lav, og det er lite sannsynlig at den vil forårsake forstyrrelser på nærliggende elektronisk utstyr.
RF-stråling CISPR 11	Klasse A	Visualase™-systemet er egnet for bruk i alle lokaler, med unntak av boliger og lokaler som er direkte tilkoblet det offentlige lavspenningsnettet som forsyner strøm til boliger.
Harmonisk stråling IEC 61000-3-2	Klasse A	
Stråling som følge av spenningssvingninger/-flimmer IEC 61000-3-3	Samsvar	

Systemspesifikasjoner

Erklæringer om elektromagnetisk stråling og immunitet

Tabell 4: Veiledning og produsenterklæring – Elektromagnetisk immunitet IEC 60601-1-2, tabell 2

Visualase™ er beregnet for bruk i det elektromagnetiske miljøet som er angitt nedenfor. Kunden eller brukeren av Visualase™-systemet skal sikre at det brukes i et slikt miljø.			
Immunitetstest	IEC 60601-testnivå	Samsvarsnivå	Elektromagnetisk miljø – veiledning
Elektrostatisk utladning (ESD) IEC 61000-4-2	± 6 kV kontakt ± 8 kV luft	± 6 kV kontakt ± 8 kV luft	Gulv skal være av tre, betong eller keramiske fliser. Hvis gulvene er dekket av syntetisk materiale, skal den relative fuktigheten være minst 30 %.
Elektriske raske transienter / burst IEC 61000-4-4	± 2 kV for strømforsyningslinjer ± 1 kV for inngangs-/utgangslinjer	± 2 kV for strømforsyningslinjer ± 1 kV for inngangs-/utgangslinjer	Strømforsyningskvaliteten skal være den samme som i et vanlig nærings- eller sykehusmiljø.
Overspenning IEC 61000-4-5	± 1 kV differensialmodus ± 2 kV fellesmodus	± 1 kV differensialmodus ± 2 kV fellesmodus	Strømforsyningskvaliteten skal være den samme som i et vanlig nærings- eller sykehusmiljø.
Spenningsfall, korte avbrudd og spenningsvariasjoner på strømforsyningens inngangslinjer IEC 61000-4-11	< 5 % UT (> 95 % fall i UT) ved 0,5 syklus	< 5 % UT (> 95 % fall i UT) ved 0,5 syklus	Strømforsyningskvaliteten skal være den samme som i et vanlig nærings- eller sykehusmiljø. Hvis brukeren av Visualase™-systemet trenger kontinuerlig drift under strømbrytning, anbefales det at Visualase™-systemet får strøm fra en avbruddsfri strømforsyning.
	40 % UT (60 % fall i UT) i 5 sykluser	40 % UT (60 % fall i UT) i 5 sykluser	
	70 % UT (30 % fall i UT) i 25 sykluser	70 % UT (30 % fall i UT) i 25 sykluser	
Magnetfelt ved strømfrekvens (50/60 Hz) IEC 61000-4-8	3 A/m	3 A/m	Strømfrekvensmagnetfeltene skal ligge på et nivå som er typisk for en vanlig plassering i et typisk nærings- eller sykehusmiljø.
Merk: UT er spenningen i vekselstrømsnettet før testnivået tas i bruk.			

Tabell 5: Veiledning og produsenterklæring – Elektromagnetisk immunitet IEC 60601-1-2, tabell 4

Visualase™-systemet er beregnet for bruk i det elektromagnetiske miljøet som er angitt nedenfor. Kunden eller brukeren av Visualase™-systemet skal sikre at det brukes i et slikt miljø.			
Immunitetstest	IEC 60601-testnivå	Samsvarsnivå	Elektromagnetisk miljø – veiledning
Ledet RF IEC 61000-4-6 Strålt RF IEC 61000-4-3	3 Vrms 150 kHz til 80 MHz 3 V/m 80 MHz til 2,5 GHz	3 V 3 V/m	Bærbart og mobilt RF-kommunikasjonsutstyr skal ikke brukes nærmere noen del av Visualase™-systemet, inkludert kabler, enn anbefalt avstand beregnet ut fra formelen som gjelder for senderens frekvens.
			Anbefalt avstand
			$d = 1,2 \cdot \sqrt{P}$
			$d = 1,2 \cdot \sqrt{P}$ 80 MHz til 800 MHz
			$d = 2,3 \cdot \sqrt{P}$ 800 MHz til 2,5 GHz
			hvor P er senderens maksimale nominelle utgangseffekt i watt (W) i henhold til produsenten av senderen, og d er anbefalt avstand i meter (m)
			Feltstyrken fra faste RF-sendere, som målt ved enelektromagnetisk undersøkelse av stedet*, skal være lavere enn samsvarsnivået for hvert frekvensområde.**
			Det kan forekomme interferens i nærheten av utstyr som er merket med følgende symbol: 
* Feltstyrker fra faste sendere, som basestasjoner for radiotelefoner (mobil/trådløs) og landmobilradioer, amatørradio, AM- og FM-radiokringkasting samt TV-kringkasting, kan ikke anslås teoretisk med sikkerhet. Vurder å utføre en elektromagnetisk undersøkelse av stedet for å evaluere faste RF-senders påvirkning på det elektromagnetiske miljøet. Hvis den målte feltstyrken på stedet der Visualase™-systemet brukes, overstiger det aktuelle RF-samsvarsnivået angitt ovenfor, skal Visualase™-systemet observeres for å bekrefte normal drift. Hvis det observeres unormal ytelse, kan det være nødvendig med ytterligere tiltak, for eksempel snuing eller flytting av Visualase™-systemet.			
** Over frekvensområdet fra 150 kHz til 80 MHz skal feltstyrken være under 3 V/m			
Merknader: • Ved 80 MHz og 800 MHz gjelder det høyere frekvensområdet. • Denne veiledningen gjelder kanskje ikke i alle situasjoner. Elektromagnetisk forplantning påvirkes av absorpsjon og refleksjon fra bygninger, gjenstander og mennesker.			

Tabell 6: Anbefalte avstand mellom bærbart og mobilt RF-kommunikasjonsutstyr og Visualase™ -systemet, IEC 60601-1-2, tabell 6

Visualase™-systemet er beregnet for bruk i et elektromagnetisk miljø der strålt RF-interferens kontrolleres. Kunden eller brukeren av Visaualse®-systemet kan bidra til å forhindre elektromagnetisk interferens ved å opprettholde en minimumsavstand mellom bærbart og mobilt RF-kommunikasjonsutstyr (sendere) og Visualase™-systemet som anbefalt nedenfor, i henhold til maksimal utgangseffekt for kommunikasjonsutstyret.			
Senderens maksimale nominelle utgangseffekt (W)	Avstand i henhold til senderens frekvens (m)		
	150 kHz til 80 MHz	80 MHz til 800 MHz	800 MHz til 2,5 GHz
	$d = 1,2 * \sqrt{P}$	$d = 1,2 * \sqrt{P}$	$d = 2,3 * \sqrt{P}$
0.01	0.12	0.12	0.23
0.1	0.37	0.37	0.74
1	1.2	1.2	2.3
10	3.7	3.7	7.4
100	12	12	23
For sendere som har en maksimal nominell utgangseffekt som ikke er oppført ovenfor, kan anbefalt avstand d i meter (m) fastslås ved hjelp av formelen som gjelder for senderfrekvensen, der P er maksimal nominell utgangseffekt for senderen i watt (W), i henhold til senderprodusenten.			
Merknader: • Ved 80 MHz og 800 MHz gjelder separasjonsavstanden for det høyere frekvensområdet. • Denne veiledningen gjelder kanskje ikke i alle situasjoner. Elektromagnetisk forplantning påvirkes av absorpsjon og refleksjon fra bygninger, gjenstander og mennesker.			



2018-11
9735889NO
Revision 01

© 2018 Medtronic Navigation, Inc.
Med enerett



Medtronic Navigation, Inc.
826 Coal Creek Circle
Louisville, Colorado 80027
USA
Sentralbord 720 890 3200
Faks 720 890 3500
Teknisk støtte
U.S. 1 800 595 9709
Int'l. 1 720 890 3160
www.medtronic.com



Medtronic B.V.
Earl Bakkenstraat 10
6422 PJ Heerlen
Netherlands
Telefon 31 45 566 80 00

Australia

Medtronic Australasia Pty Ltd
5 Alma Road
Macquarie Park, NSW 2113
Australia
Telefon 1800 668 670

Trykt i USA



(01)00763000167196 (10) R E V 1

Notat

Til: Folkehelseinstituttet

Vedrørende: MR-veiledet laserablasjon

Dato: 3. april 2020

Takk for informasjon om prosessen så langt og de utfordringer dere møter på når det gjelder å innhente informasjon fra Karolinska og andre i disse corona-tider. Vi forstår at det kan være vanskelig å nå opp i prioritering når de samme skal ha sitt hovedfokus på pandemien.

Jeg har foretatt noen undersøkelser og har kanskje gått bredere ut enn det som FHI har gjort, ved å gjennomføre søk også på Neuroblate, som er den andre MR-veilede laserablasjonen som er på markedet, i tillegg til Visualase fra Medtronic. Neuroblate produseres av Monteris Medical, og kom på markedet noen år senere. Gjennom søk på Pubmed og i Journal of neurosurgery finner jeg en del treff på begge. Jeg har i tillegg sett en del på andre ablasjonsteknikker som jo ikke er fremmede i det norske helsevesenet, for å se om jeg kunne finne noe sammenfallende med de resultatene som vi ser fra laserablasjon.

Min bakgrunn er fra våpenteknisk bransje i Sjøforsvaret hvor jeg har arbeidet med våpenkontrollsystemer basert på radar og med noe bruk av laser. Videre har jeg den grunnleggende strålevernutdannelsen som alt befal i Sjøforsvaret får. Jeg har således ikke inngående kjennskap til bruk av laser til medisinske formål men kjenner til farene ved uønsket eksponering ifb. bruk av laser til målbelysning og avstandsmåling. Jeg har også min bachelor innenfor regulering av dynamiske prosesser, så min forståelse av det jeg leser vil nødvendigvis være i en kontekst som går på det rent prosessetekniske i mange tilfeller. Medisinsk behandling er jo også regulering av dynamiske prosesser i sin kjerne, så min tilnærming til saken er neppe så langt utenfor kjernen av saken at den medfører at mitt tilsvarende på deres henvendelse ikke har verdi. Jeg skriver dette notatet i personlig stil da det gir uttrykk for min personlige oppfatning av laserablasjon. Pga tiden vi er i og ønsket om en rask behandling fra dere slik at metoden snart kan fremmes for beslutning, har jeg ikke gått ut til forskere for å innhente noe mer av deres kunnskap. Henvendelser om upubliserte data avslås uansett som oftest da de ikke tar sjansen på at noe skal lekke ut og ødelegge muligheten for publisering fra deres side.

Ablasjoner er en veldokumentert og mye anvendt metode for å påvirke prosesser i kroppen via termisk påvirkning av organer og nerver. Jeg selv har kun førstehånds kjennskap til slik behandling av nevropatisk smerte ifb. occipital nevralgi. Ablasjonsteknikker ved hjelp av elektrisk stimulering for å oppnå varme eller en ren oppvarming av probe benyttes også til kardiologi og kreftbehandling av f.eks. leversvulster. Data for livskvalitet, bivirkninger ved behandling og andre sider ved ablasjonsbehandling tør være kjent for FHI som er gode på kunnskapsoppsummeringer og jeg skal ikke her prøve meg på en mer sammenrasket syntese av allerede kjent kunnskap innenfor områder som dere har langt mer enn det klarer å finne av tidligere publikasjoner.

Under mitt litteratursøk ble det fort klart at det er en mengde publiserte artikler med til dels store grupper inkludert. Det er også klart at det der langt flere diagnoser enn primære hjernesvulster som er inkludert i de forskjellige kliniske studiene som er gjennomført. I tillegg er inklusjonskriteriene satt forskjellig når det gjelder størrelse på svulstene, score på Karnofsky performance scale (KPS) og alder.

Dette gir en viss grad av usikkerhet, spesielt når det gjelder potensialet for at det er andre faktorer enn hjernesvulstene som er utslagsgivende for Progression free survival (PFS) og Overall survival (OAS).

Nettopp denne usikkerheten gjør det vanskelig for meg å skulle trekke bastante slutninger og skulle gi klare tilbakemeldinger på den bestillingen som FHI har kommet med. Siden teknologien først ble introdusert har mange hundre pasienter blitt behandlet med laserablasjon. Enten for solide svulster i hjernen og prostata eller ifb. epilepsi. Slik behandling er utført ved flere sykehus, deriblant Johns Hopkins som jeg legger til grunn er i spissen for medisinsk fagkunnskap og nye behandlingsmetoder. Det er dokumentert gjennom publiserte artikler at ikke alle inngrep har vært vellykkede, til tross for sin minimalt invasive karakter, men ut fra det jeg leser så har man i løpet av årene kommet godt i gang med prosedyrer som sikrer behandling både med en og flere prober i svulster av forskjellig størrelse. Gjennomgående trekk er at det er få bivirkninger av behandlingen og at kortikosteroider er tilstrekkelig for å behandle pasienten etter inngrepet for å lette følgene av nekrosen som oppstår i vevet.

Skade på omkringliggende vev er rapportert for noen behandlinger, slik som jeg oppfatter det er dette i stort fra tidligere kliniske studier, hvor man naturlig nok har måttet eksperimentere litt. Selv om mantraet skal være at om man er i tvil, så avstår man fra slik behandling, så er det klart at for enkelte glioblastompasienter som ikke kan motta stråling, operasjon er umulig og hvor kjemoterapi ikke har effekt, så er det slik at pasienten dør uansett og pasienten selv også vil være interessert i å prøve slik behandling, selv med en økt risiko. Bruk av prober som har retningsbestemt diffuser slik at oppvarmingen skjer i et svært avgrenset område for å skåne vitale områder i nærheten er med på å minimere uheldige skadevirkninger. Bruk av PET-scanning for å lettere kunne avsløre vevets tilstand før og etter behandling, medvirker til at det lettere kan settes opp en behandlingsplan.

Hvordan laserablasjon benyttes som en hovedstrategi eller som adjuvant behandling spiller også inn i resultatet. Som en adjuvant behandling til stereotaktisk stråling eller som en etterbehandling av stråleskader så er det andre resultater enn som en hovedstrategi. Slik jeg forstår det, er det også en forskjell i effekten på behandling av glioblastomer om man lykkes å behandle selve modersvulsten eller en av avleggerne. Det å kunne ramme modersvulsten med behandling medfører også at grunnlaget for effektiv behandling av avleggerne er bedre. Det er dessverre mye vi ennå ikke vet om dette, og jeg baserer meg her dels på kunnskap som er overlevert muntlig fra forskere innenfor hjernesvulstfeltet.

Det vi er sikre på er at laserablasjon på samme måte som stereotaktisk strålebehandling er skånsomt for resten av hjernen, og at den retter seg mot kjernen av svulsten som er problematisk å nå med kjemoterapi, noe som øker med størrelsen av svulsten. Er det snakk om en glioblastom med umetylert MGMT-status, er det per i dag ikke effekt av kjemoterapi ved ordinær behandlingsprotokoll. Selv om forsøk med sensibilisering forut for bruk av Temodal er pågående, så har vi ikke dette som en del av klinisk behandling for andre enn de som deltar i de få studiene på dette, hvorav et i Norge. Median OAS for denne gruppen er omtrent 12 mnd. Med sensibilisering ser det ut til at denne gruppen kan få økt denne med måneder. Med behandling med laserablasjon, er det også mulig å få økt PFS og OAS, ytterligere. Gjerne som en adjuvant behandling til stereotaktisk stråling om dette er mulig for pasienten.

Det som her er viktig for oss som pasientforening er at livskvaliteten til pasienten også tillegges stor vekt. Nettopp innenfor livskvalitet ser vi minimalt invasive teknikker som et stort fremskritt. Kraniotomi er en stor belastning for pasienten og medfører også lengre periode med nedsatt allmenntilstand og smertepåvirkning. Kjemoterapi gir også betydelige bivirkninger og har en

kostnadsside ved seg innenfor livskvalitet. Slik jeg leser du publikasjonene som jeg har kommet over i mitt litteratursøk har de rapportert gode resultater for økt overlevelse og gods livskvalitet etter behandling med laserablasjon for pasienter med primære hjernesvulster. Når det gjelder pasienter med lavere KPS forut for behandling og metastaser fra kreftsykdom andre steder i kroppen er det selvsagt vanskeligere å si noe konkret om hva som er det utslagsgivende for endringer i KPS og den subjektive opplevelsen av livskvalitet hos pasienten. I det publiserte materialet er det også vanskelig å se at pasientens subjektive opplevelser av livskvalitet er viet stor oppmerksomhet. Det er også av forskjellige årsaker ikke et stort antall av deltakerne som er fulgt mer enn 26 uker etter behandlingen. Siden de aller fleste som har fått slik behandling er pasienter med tilbakefall, så er jo deres utgangspunkt dårligere enn noen som er nylig diagnostisert, all den tid tilbakefallet viser at den mottatte behandlingen ikke har ønsket effekt og da er det kanskje også biologiske faktorer som spiller inn i negativ retning. Når det gjelder barn som gruppe, så er jeg av den faste overbevisning om at de absolutt vil profitere på mer skånsom oppfølging med laserablasjon enn andre tilgjengelige teknikker, ved tilbakefall. Dette er et moment som etter min mening må tillegges betydelig vekt i metodevurderingen.

Avslutningsvis vil jeg trekke frem behovet for en etter mitt syn i overkant tidkrevende og dypgående vurdering av laserablasjon som behandlingsmetode. Jeg opplever det som fastslått gjennom studier og andre land eller organers vurderinger at metoden er både effektiv og trygg for pasienter. Den jobben som FHI nå gjør som en del av metodevurderingen kommer på et uheldig tidspunkt da det nærmest er en generell medisinsk unntakstilstand i mange land, pga pandemien. I den grad det er nødvendig å innhente erfaringer fra utlandet, så er det etter mitt syn lite å hente fra de land og sykehus som kun har brukt laserablasjon i behandling noen måneder. Det gir et spinkelt grunnlag for å fastslå PFS og OAS for grupper av pasienter basert på KPS inndelt i områder 60 og 80, primære hjernesvulster og metastaser, gliomer og andre typer svulster. Johns Hopkins og andre større klinikker i USA er kanskje det beste stedet, samt Harley Street Clinic i London som synes å ha noen gode år med erfaring i bruk av laserablasjon. Jeg vil tro at de kan besitte upubliserte data i større grad enn andre, da de har opparbeidet seg erfaring med bruken. Clinicaltrials.gov viser i tillegg at det er et større antall studier med laser ablasjon som rekrutterer per dags dato. Karolinska har selv en studie gående som ser på laserablasjon ved melanom. Metastaser i hjernen er en kjent utvikling for melanompasienter, og vi ser frem til å se hva denne studien gir av ny viten, selv om gruppen er så liten som fem deltakere.

Jeg ser frem til videre innsikt i prosessen med metodevurderingen og håper på en snarlig positiv beslutning. For mange vil laserablasjon være en god behandling å motta med håp om å bremse sykdommen og avhjelpe symptomer, samtidig som at livskvaliteten er god. For barn og for de som i dag har sykdom som ikke har en effektiv behandling, vil laserablasjon kunne medføre et stort steg i riktig retning.

Med vennlig hilsen

Rolf J. Ledal /sign.

Øyvind Melien

Avdelingsdirektør, MD MSc PhD Spesialist i klinisk farmakologi
Område for helsetjenester| Folkehelseinstituttet
Postboks 222 Skøyen, 0213 Oslo
Besøksadresse: Sandakerveien 24C, bygg D
Telefon: 948 20 605/902 92 942
E-post: Oyvind.Melien@fhi.no
www.fhi.no

Oslo, Bergen, Trondheim 2020 – 05 - 11

MRI-Guided Laser Ablation for Brain Tumors

Background

- MRI -guided laser ablation is a relatively new and minimally invasive neurosurgical technique suggested useful for a number of diseases, including brain tumors and epilepsy.
- The treatment is based on laser-heated probes that are inserted into brain tissue to destroy, or ablate, a tumor/target (laser interstitial thermal therapy, LITT). Laser heat is used to destroy the target as heating target tissue to >40°C induces coagulative necrosis. The position of the probe and the rise in temperature in target and adjacent brain tissue is monitored with MRI.
- Compared to traditional open surgery (craniotomy) for brain tumor removal, MRI-guided laser ablation can potentially reduce pain after surgery and may shorten recovery time. However, comparative studies are lacking.
- The procedure may make it easier for neurosurgeons to gain access to deep seated tumors/targets compared to conventional craniotomies.
- Two FDA-approved technologies are currently available combining MRI guidance and laser-induced thermal therapy: the Visualase system (Medtronic) and the NeuroBlate system (Monteris Medical). These stereotactic laser ablation (SLA) systems allow real-time MRI-guided monitoring of the ablation process and energy delivery to targets and off-target critical surrounding structures. Only the Visualase system (Medtronic) is approved for use in Europe.

Selected publications on effect of MRI-Guided Laser Ablation for Brain Tumors

1. JNS pediatrics March 27, 2020 DOI: 10.3171/2020.1.PEDS19496.
2. Neurosurgery 2019 DOI:10.1093/neuros/nyz424
3. Neurosurgery 2020 DOI:10.1093/neuros/nyaa071

4. World Neurosurgery 2020 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.03.213>
5. JNS May 2018 DOI: 10.3171/2017.11.JNS171273
6. World Neurosurgery 2019: DOI: 10.1016/j.wneu.2019.04.200

Procedure names

- MRI-Guided Laser Ablation for Brain Tumors
- Stereotactic Laser Ablation (SLA)
- Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT)

Method/Procedure

- Using stereotactic planning software the surgeon plans the surgical approach, taking into account ablation coverage and catheter placement
- The target should preferably be < 3 cm in diameter
- A stereotactic frame is attached to the skull under local or general anesthesia and a burr hole in the skull is made
- A laser catheter is inserted into the target using conventional stereotactic technique
- The patient is moved to an MRI scanner or performed in an intraoperative MRI
- The location of the laser catheter is verified with an MRI scan
- Laser energy is applied to destroy the tissue adjacent to the applicator/catheter (i.e., the target). Heating target tissue to >40°C induces coagulative necrosis. Concurrent real-time magnetic resonance imaging (MRI) thermometry confirms when ablation temperatures are achieved within target. System shutdown is triggered if the temperature in off-target regions reaches a user-defined threshold
- The applicator/catheter(s) is removed, and the surgeon closes the skin incision
- Oval thermo-ablation targets may be treated by heating the applicator at multiple depths along the trajectory. To treat more complex geometrical targets, more than one catheter/applicator is needed. In published series, the majority of treatments utilize only one catheter. Treatment of large (>3cm) lesions, use of multiple laser probes, or use of multiple laser trajectories is associated with a higher risk of significant cerebral edema.
- The procedures take from median 3 to 6 hours

Brief discussion

- There are relatively few installations in the world and scientific documentation supporting the use of MRI-guided laser ablation is limited. For intracranial tumors, treatment is still experimental. Nonetheless, MRI-guided laser ablation is offered in some clinical settings, albeit mainly in patients with relatively few attractive treatment alternatives.
- Mainly retrospective case series (single center or multicenter) including a wide variety of histological different neoplasms (gliomas, meningiomas, metastases, hamartomas), as well as radionecrosis, are published, illustrating that the clinical use of MRI-guided laser ablation in

neurooncology is still in an explorative phase. The largest case series from one of the pioneering centers (Cleveland Clinic,) with approximately 30 tumors treated annually, shows that the relative use in radionecrosis increased over time while the use in high-grade glioma decreased and the use in low-grade glioma ceased, suggesting a drift in indication with growing experience.

- Published clinical trials comparing laser ablation therapy to other brain tumor treatment alternatives such as open surgery, minimally invasive treatment including stereotactic radiosurgery, or other promising ablative techniques (e.g., high frequency focused ultrasound) do not exist.
- The published case series show that the procedure is feasible and to some extent promising, but not without potential complications. Follow-up time in published studies is limited and the effect on long term tumor control is not well documented.
- From a scientific point of view many studies are hampered by close collaboration between clinical centers and the industry delivering the hardware. Industry representatives are part of the team delivering the laser treatment, making independent assessment more difficult.
- One of the more promising clinical indications so far is perhaps treatment of brain metastases that progress after stereotactic radiosurgery. Local control is achieved in 80-100% of brain metastases after 3 months, but it should be noted that lesion expansion up to 3-fold pretreatment volume has also been seen. Furthermore, it is still not known how MRI-guided laser ablation compares to other treatment alternatives in this setting (open surgery or re-irradiation).
- The treatment is expensive (approximately 125 000 NOK per procedure) and in Great Britain it is still not covered by the NHS.

Should MRI-Guided Laser Ablation for Brain Tumors be introduced in Norway?

- We acknowledge the work done in the field by manufacturers and scientists
- MRI-guided laser ablation/SLA/LITT is an interesting area in brain tumor research
- We acknowledge that the treatment may be of potential benefit for a few patients – especially for radionecrosis with edema - but indications are not yet established and the more promising indications are probably not for large patient groups
- The available publications do not provide evidence for the benefit of this treatment modality compared to current treatment standards
- Currently, we find the available scientific evidence supporting the establishment of this treatment modality in Norway for patients with brain tumors premature unless undertaken as part of a scientific project
- This recommendation should be revisited when comparative studies, preferably randomized controlled trials comparing MRI-guided laser ablation/SLA/LITT with e.g. stereotactic radiosurgery (SRS), are available

Oslo, Bergen and Trondheim 2020-05-11

Einar Vik-Mo (OUS)

Ole Solheim (St.Olav)

Petter Brandal (OUS)

Morten Lund-Johansen (Haukeland)

Pål Rønning (OUS)

Roar Kloster (UNN)

Eirik Helseth (OUS)

Brandal – Neurooncology

Vik-Mo, Solheim, Lund-Johansen, Rønning, Kloster og Helseth - Neurosurgery

MR veiledet Laser ablasjon ved kirurgisk behandling av epilepsi

Laser er i nevrokirurgisk sammenheng en ny behandlingsmetode – den har et potensiale innenfor tumorbehandling (små metastaser, mindre svulster) og særlig funksjonell nevrokirurgi. Hvor interessant og hvor langt metoden er innenfor behandling av mindre tumores, må jeg overlate til tumorseksjonen å besvare.

Laserablasjon er en form for lesjonering – man varmebehandler et bestemt fokus i hjernevevet i den hensikt å sette det ut av funksjon – det typiske eksempelet er da en dyptliggende heterotopi nær ventrikkelveggen hvor utredning med dybdeelektroder (SEEG) har sannsynliggjort at pasientens anfall starter. Andre eksempler er Hypothalamushamartomer beliggende slik at de kan nåes med en laserprobe stereotaktisk – og det kommer publikasjoner på MR styrt laserablasjon av hippocampus hos pasienter med hippocampussclerose og entydig temporallappsepilepsi med utgangspunkt i den aktuelle side.

Metoden er særlig under utvikling i USA som har hatt FDA-approval for Laserablasjon i ca 10 år allerede. Metoden ble CE godkjent først i 2019 – og flere europeiske sentra har umiddelbart tatt opp metoden – fordi den oppfattes som et naturlig utviklingstrinn og et nødvendig nytt verktøy for kirurgisk behandling av epilepsi. Undertegnede har søkt og fått behandling for to pasienter med hypothalamushamartom ved Barrow Institute, Phoenix Arizona siste to år og observert gjennomføring av behandlingen utført av dr Nakajii som på det tidspunkt hadde mest erfaring med metoden.

Dyptliggende lesjoner i epilepsikirurgi er en spesiell utfordring – når det ikke er tale om en stor reseksjon som også skal omfatte denne som del av patologien, eller et større nettverk som skal fjernes. I en del tilfeller er det heterotopien som er utgangspunktet for anfallene, lesjonering av denne kan være tilstrekkelig for å oppnå anfallskontroll – og man ønsker å unngå selv en «mikrokirurgisk tilgang» til lesjonen. Det kan være elokvent area som begrenser tilgangen, særlig er synsbaner i ventrikkelveggen mulig å spare ved kun å plassere en laserprobe (1,8mm) og varmebehandle – under real-time MR overvåkning temperaturutvikling og lesjonsstørrelse.

Ved Hypothalamushamartomer som er godartede svulster, men årsak til destruktiv epilepsi - beliggende i områder der nesten enhver form for tradisjonell mikrokirurgisk teknikk også vil gi sequeler, er enten elektrokoagulasjon eller nå laserablasjon en skånsom tilnærming. Resektiv standard temporallappskirurgi er pt den kirurgiske behandlingen av epilepsi med best resultater – enkelte serier nå med laserablasjon viser foreløpige resultater som ligger tett opp til disse; forskjellen er stor i belastningen pasienten utsettes for: Kraniotomi med fjerning av store deler av temporallappen med 4-5 døgns liggetid,, vs ett lite hull i bakhodet for introduksjon av probe - gjort som «dagkirurgi» ved noen sentra. Det gjenstår selvsagt å validere metoden, men resultatene er såpass lovende at vi sterkt må vurdere å ta den opp.

Dvs – fordi vi har tatt opp utredning av pasienter med dybdeelektroder fra 2015 (SEEG) der små heterotopier i dypet direkte kan registreres fra, er innføring av laserablasjon en helt naturlig konsekvens. På intervensjonssenteret (IVS) er MR kompatibel med metodikken og det kreves altså ingen tilleggsinstallasjoner – annet enn probene. Plasseringen av elektrodene gjøres på samme vis som vi plasserer SEEG, med et semi-stereotaktisk system (Varioguide). Vi har utredet to aktuelle pasienter for dette som er klare.

Vi er den avdelingen i Norge som utreder og behandler alle pasienter aktuelle for kirurgisk behandling av epilepsi som ledd i *Nasjonal behandlingstjeneste for epilepsikirurgi*. For denne metoden ligger alt til rette for at vi skal kunne tilby våre pasienter denne i de tilfeller det er mulig, mer skånsomme behandling. Her betaler foretaket per behandling for probe og teknisk assistanse fra leverandør. Metoden er langt på vei innarbeidet for utvalgte pasienter i USA, og den tas i bruk i Europa i etterkant av CE godkjenning. Stockholm og Gøteborg tar opp metoden. Fordi vi allerede har stor erfaring med utstrakt bruk av SEEG, er det ingen andre utfordringer knyttet til å ta opp metoden annet enn det rent tekniske som leverandør altså insiterer på å bistå med inntil videre.

Oppsummert: Innenfor funksjonell nevrokirurgi og epilepsikirurgi spesielt, er CE-godkjenningen av dette utstyret for laserablasjon noe vi har ventet på – det har vært FDA-godkjent i ca 10 år. Særlig ser vi dette som en forbedring av de metoder som vi hittil har hatt for å gjøre en begrenset lesjonering av mindre epileptiske foci i dypet av hjerneparenchymet. Det er en naturlig utvikling etter at vi har gått over fra Strips and Grids (striper og matter) i den invasive utredningen som krevde kraniotomi. Enkelte pasienter har vi behandlet med å rette inn 3-4 elektroder for vamebehandling av en identifisert heterotopi i området rundt denne – og «beregnet» et effektfelt rundt heterotopien. En laser probe kan appliseres midt i lesjonen og (bare begrenset av lesjonens størrelse) kan denne behandles med realtime MR overvåkning – hvilket er *et nytt konsept* som med nødvendighet gir en tryggere behandling. Metoden er «at hand» ved vårt Intervensjonssenter som har ressursene og som oppgave å drive metodeutvikling og vi er allerede i gang med planleggingen. Dette vil skje innenfor et prosjekt. Effekten gjenstår å se, men reoperasjoner ved epilepsikirurgi er en vanlig; skulle metoden ikke gi anfallsfrihet, er pasienten forsøkt behandlet på en langt mindre belastende måte enn ved tradisjonell kirurgi.

Med hilsen

Arild Egge, seksjonsoverlege dr med

Seksjon for funksjonell nevrokirurgi

Nevrokirurgisk avdeling

OUS/RH

Referanser:

1. Laser Thermal Ablation in Epilepsy

Sanjeet S Grewal , William O Tatum

Expert Rev Neurother 2019 Dec;19(12):1211-1218. doi: 10.1080/14737175.2019.1650642.

Epub 2019 Aug 6.

2. Laser Ablation for Mesial Temporal Epilepsy: A Multi-Site, Single Institutional Series

Grewal SS, Zimmerman RS, Worrell G, Brinkmann BH, Tatum WO, Crepeau AZ, Woodrum DA, Gorny KR, Felmlee JP, Watson RE, Hoxworth JM, Gupta V, Vibhute P, Trenerry MR, Kaufmann TJ, Marsh WR, Wharen RE, Van Gompel JJ. Grewal SS, et al.

J Neurosurg. 2018 Jul 1;1-8. doi: 10.3171/2018.2.JNS171873. Online ahead of print.

3. Stereotactic Laser Ablation for Medically Intractable Epilepsy: The Next Generation of Minimally Invasive Epilepsy Surgery

Michael J LaRiviere ¹, Robert E Gross

Front Surg Actions 2016 Dec 5;3:64. doi: 10.3389/fsurg.2016.00064. eCollection 2016