

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen

Tidspunkt: Mandag 17. juni kl. 16:30 - 18:00

Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich

Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu

Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad

Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang

Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet

Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien

Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Kåre Birger Hagen

Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn

Statens legemiddelverk v/ Rådgiver Camilla Hjelm,

Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä

Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack

Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester

Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen

Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland

Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

Kopi: Hege Bue, Statens legemiddelverk

Trygve Ottersen, Folkehelseinstituttet

Eva Friberg, Statens strålevern

Sissel Husøy, Helsedirektoratet

Torunn Janbu, Helsedirektoratet

Trond Skorstad, Sykehusinnkjøp HF

Dorthe Schultz, Strategi- og anskaffelsesavdelingen, OUS

Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF

Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet

Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF

Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF

Helene Öorthagen, Sekretariatet Nye metoder

Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Sak 94-19 Protokoll fra møte 27. mai 2019. *Til godkjenning.*

NYE METODER

Sak 95-19	<u>Forslag ID2019_056 Kirurgi ved sykelig overvekt. Til drøfting.</u>
Sak 96-19	<u>Forslag ID2019_057 Sorafenib (Nexavar). Til drøfting.</u>
Sak 97-19	<u>Forslag ID2019_058 Kuledyner (forslag). Til drøfting.</u>
Sak 98-19	<u>Forslag ID2019_059 Langtidsvirkende morfin i LAR. Til drøfting.</u>
Sak 99-19	<u>Forslag ID2019_060 Langtidsvirkende naltrekson i LAR. Til drøfting.</u>
Sak 100-19	<u>Metodevarsel ID2019_063 Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft. Til drøfting.</u>
Sak 101-19	<u>Metodevarsel ID2019_064 Docetaxel (Taxotere) i kombinasjon med ADT til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakreft. Til drøfting.</u>
Sak 102-19	<u>Metodevarsel ID2019_065 Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). Til drøfting.</u>
Sak 103-19	<u>Metodevarsel ID2019_066 Osilodrostat til behandling av Cushings syndrom. Til drøfting.</u>
Sak 104-19	<u>Metodevarsel ID2019_067 Plazomicin til behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner. Til drøfting.</u>
Sak 105-19	<u>Metodevarsel ID2019_068 Dupilumab (Dupixent) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper. Til drøfting.</u>
Sak 106-19	Ny vurdering. ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. <i>Til drøfting.</i>
Sak 107-19	Oppfølging av sak 73-19. ID2018_085 Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet. Innspill fra Helsedirektoratet. <i>Til drøfting.</i>
Sak 108-19	ID2018_116 Totalt kunstig hjerte (Syncardia TAH) som bro til transplantasjon ved dobbeltsidig hjertesvikt. Notat fra Folkehelseinstituttet. <i>Til drøfting.</i>
Sak 109-19	Metodevurdering av Transanal TME (taTME) teknikk. Notat fra Norsk Gastro-Intestinal Cancer gruppe via fagdirektørmøtet. <i>Til drøfting.</i>
Sak 110-19	Oppfølging av sak 91-19. Forslag om fullstendige metodevurderinger. <i>Til drøfting</i>
Sak 111-19	Prosedyre for utkvittering av ferdigstilte metodevurderinger fra Statens legemiddelverk med og uten tilhørende prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Notat fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF. <i>Utsatt sak fra Bestillerforum RHF 27.05.2019. Til drøfting.</i>
Sak 112-19	Vedrørende oppdrag ID2018_130. Forslag om endring av bestilling. <i>Til drøfting.</i>
Sak 113-19	To saker til orientering. a) Oppfølging sak 14-19 fra Bestillerforum RHF 28.01.2019. Brukermedvirkning i Nye metoder. Til orientering. b) Forslag om heldagsmøte i Bestillerforum RHF september / oktober. Til orientering.
Sak 114-19	Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 27.05.2019

27. mai 2019, 9:45 til 11:00

Radisson Blue Airport Hotell, Gardermoen. Møterom: VIP03

Deltakere

Geir Tollåli, Jan Frich, Baard-Christian Schem, Henrik Andreas Sandbu, Ingvild Grendstad, Trygve Ottersen, Øyvind Melien, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Asbjørn Mack, Michael Vester, Sabrina Johannessen, Ellen Nilsen, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen

Møteprotokoll

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

Protokoll fra møtet 29. april 2019 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 77-19. Forslag ID2019_047 MR undersøkelse i vektbærende posisjon og i ulike stillinger. Til drøfting.

Behov for, i første omgang, å få oversikt over tilgjengelig relevant litteratur, kjennskap til pris for aktuelt utstyr og kjennskap til i hvilken grad ellers ubenyttet kapasitet kan brukes for indikasjoner der man normalt ville gjennomført liggende MR undersøkelse.

Beslutning:

Folkehelseinstituttet kartlegger kunnskapsgrunnlaget for bruken av MR-undersøkelser i vektbærende posisjon og i ulike stillinger, innhenter pris på aktuelt utstyr og konsulterer fageksperter om i hvilken grad ellers ubenyttet kapasitet kan brukes for indikasjoner der man normalt ville gjennomført liggende MR undersøkelse.

Sak 78-19. Forslag ID2019_048 Utvidelse av aldersgruppen i mammografiprogrammet. Til drøfting.

Beslutning:

Oppsummering av den tilgjengelige dokumentasjonen for mammografiscreening gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for aldersgruppene 45-50 år og 70-74 år.

Sak 79-19. Forslag ID2019_049 Venetoklaks (Venclyxto) som bro til allogen stamcelletransplantasjon for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Til drøfting.

Det foreligger ikke tilstrekkelig data for å kunne gjennomføre og prioritere denne metoden for en nasjonal metodevurdering.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 80-19. Forslag ID2019_050 Langtidsvirkende Buprenorfin til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Buprenorfin ATRIGEL til behandling av opioidavhengighet.

Sak 81-19. Forslag ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Til drøfting.

Det er mulig at en forenklet metodevurdering er tilstrekkelig, men det avhenger av utfallet/vurderingen av komparatoren.

Beslutning:

Nasjonal metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft. Nivå på metodevurderingen vurderes av Statens legemiddelverk basert på utfallet av komparator.

Sak 82-19. Metodevarsel ID2019_052 Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år). Til drøfting.

Når markedsføringstillatelsen (MT) foreligger vil det være behov for å foreta en ny vurdering på om det skal gjennomføres en forenklet nasjonal vurdering. Statens legemiddelverk følger med på metoden, og gir beskjed til Bestillerforum RHF når det er aktuelt å ta opp metoden på nytt.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Sak 83-19. Metodevarsel ID2019_053 Trastuzumabemtansine (Kadcyla) til adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Trastuzumabemtansine (Kadcyla) til adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft.

Sak 84-19. Metodevarsel ID2019_054 Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med rituksimab ved tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med rituksimab ved tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom.

Sak 85-19. Metodevarsel ID2019_055 Nintedanib (Ofev/Vargatef) til behandling av interstitiell lungesykdom ved systemisk sklerose. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nintedanib (Ofev/Vargatef) til behandling av interstitiell lungesykdom ved systemisk sklerose.

Sak 86-19. ID2017_106 Nivolumab (Opdivo) til behandling av avansert eller tilbakevendende ventrikelkreft etter to eller flere tidligere systemiske terapier. Oppfølging av sak fra Bestillerforum RHF 29. april 2019. Til drøfting.

Statens legemiddelverk har utarbeidet et saksfremlegg. I saksfremlegget fremgår det at bakgrunnen for at MT-søknaden er trukket i Europa er at datagrunnlaget som finnes ikke er ekstrapolerbar til den vestlige befolkningen. (Stuitedata på asiatisk befolkning.)

Beslutning:

Bestillerforum RHF opprettholder tidligere beslutning fra 28.01.2019. Sekretariatet for Bestillerforum RHF sender metoden til beslutning hos RHFene.

Sak 87-19. ID2017_044 Ruxolitinib (Jakavi) til behandling av polycytemia vera. Forespørsel fra firma om endring av bestilling. Til drøfting.

Statens legemiddelverk (SLV) har behov for å gå nærmere igjennom den dokumentasjon som nå er kommet inn til myelofibroseindikasjonen før SLV eventuelt kan komme med en anbefaling til Bestillerforum RHF om å endre det aktuelle oppdraget på polycytemia vera (PV).

Beslutning:

Sak 88-19. Oppdrag gitt til Folkehelseinstituttet på ID2016_085_Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær, alvorlig astma. Status og videre arbeid. Til drøfting.

Beslutning:

Bestillerforum RHF opprettholder tidligere beslutning om hurtig metodevurdering fra 12.12.2016.

Sak 89-19. Oversikt over pågående og ikke-oppstartede metodevurderinger ved FHI på oppdrag fra Bestillerforum RHF. Statusoversikt. Til drøfting.

Det er behov for fortløpende å vurdere relevansen til oppdrag som ble gitt for en tid tilbake dersom det ikke er mulig å gjennomføre de av forskjellige årsaker

Folkehelseinstituttet informerer Bestillerforum RHF om at de er i gang med et arbeid hvor de går systematisk igjennom alle oppdrag de har mottatt. FHI foretar litteratursøk, prøver å komme i kontakt med firmaer etc.

Folkehelseinstituttet anbefaler at oppdraget om metodevurdering av 177Lu-PSMA til behandling av prostatakraft settes på vent i påvente av studier med overlevelsedata.

FHI kommer tilbake til Bestillerforum RHF med mer informasjon og forslag til håndtering av ytterlige saker.

Beslutning:

Fullstendig metodevurdering av 177Lu-PSMA til behandling av prostatakraft (ID2018_071) ved Folkehelseinstituttet kan settes på vent inntil overlevelsedata foreligger.

Sak 90-19. Bestilte metodevurderinger der Legemiddelverket ikke har mottatt dokumentasjonspakke fra legemiddelfirmaet. Statusoversikt. Til drøfting.

Denne saken, liksom foregående sak, illustrerer behov for fortløpende å vurdere hva som er hensiktsmessig tilnærming fra aktørenes side i Nye metoder når det, av forskjellige årsaker, ikke er mulig å gjennomføre metodevurderingen.

Beslutning:

Sekretariatet for Nye metoder koordinerer et arbeid som skal lede til et notat som tas opp i Bestillerforum RHF på et senere tidspunkt. Notatet skal inneholde et forslag til hvordan oppdrag om metodevurderinger som ikke påbegynnes eller avsluttes kan håndteres i Nye metoder.

Sak 91-19. Forslag om fullstendige metodevurderinger. Til drøfting.

Det er enighet om behovet for en nasjonal metodevurdering på området benmargskreft (myelomatose, multippelt myelom (MM)). Området er ressurskrevende. Det er mange metoder og ikke minst kombinasjoner av metoder som er i bruk.

Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk har iverksatt den første metodevurderingen innen Companion Diagnostics (ID2018_104 - diagnostisk test.)

Folkehelseinstituttet kontakter det nylig etablerte nasjonale kompetansenettverket innen persontilpasset medisin for veiledning, dialog og råd i forbindelse med forslag til tilnærming på området diagnostiske tester.

Det er behov for en mer detaljert diskusjon. Utover oppdrag som ble gitt, utsettes saken til kommende møte.

Beslutninger:

Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for behandling av benmargskreft (myelomatose, multippelt myelom (MM)) (ID2019_072)

Sak 92-19. Prosedyre for utkvittering av ferdigstilte metodevurderinger fra Statens legemiddelverk med og uten tilhørende prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Notat fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF. Til orientering

Saken utsettes til kommende møte.

Sak 93-19. Eventuelt.

Ingen saken til eventuelt

Saksnummer 95-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_56 Kirurgiske metoder ved sykelig overvekt (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er fra spesialisthelsetjenesten i sykehuset i Vestfold.
- Forslaget gjelder vurdering av hvilke kirurgiske metoder som kan anbefales brukt i rutinebehandling ved sykelig overvekt.
- Bakgrunnen for forslaget er at det tilbys flere svært ulike kirurgiske metoder for behandling av sykelig overvekt og at det mangler nasjonale faglige retningslinjer for valg av kirurgisk metode.
- Seks fedmekirurgiske metoder benyttes i dag i rutinebehandling: standard gastrisk bypass, distale gastrisk bypass, sleeve gastrektomi, mini gastrisk bypass, singel anastomosis gastrisk bypass og duodenal switch.
- Operasjonsmetodene som tilbys av private tilbydere skiller seg fra praksis ved offentlige sykehus.
- Sikkerhet og langtidseffekt er best dokumentert for standard gastrisk bypass og sleeve gastrektomi. Mini gastrisk bypass og singel anastomosis gastrisk bypass er nyere metoder og dokumentasjon for effekt og risikoprofil er mangelfull.
- Forslagstiller foreslår at hovedproblemstilling i en evt. metodevurdering av ulike fedmekirurgiske metoder som er i bruk i Norge i dag (offentlig og privat tilbyder) bør være effekt på kort og lang sikt (> 5år) og sikkerhet, risikoprofil på kort og lang sikt. Effekt må vurderes for vektnedgang og på fedmerelaterte tilleggsykdommer.
- Forslagstiller anslår at metoden er aktuell for 3000 pasienter per år i Norge.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- De nevnte kirurgiske metodene i forslaget tilbys i Norge i dag og alle har til hensikt å redusere matinntaket ved å redusere størrelse på magesekken.
- I Folkehelse rapporten fra 2017 oppgis det at ca. 1 av 4 menn og 1 av 5 kvinner har fedme.
- Foreligger i dag en nasjonal faglig retningslinje om overvekt og fedme, men denne gjelder primærhelsetjenesten.
- Det finnes 1-2 metodevurderinger som omhandler kirurgisk behandling av fedme, men disse sammenlikner ikke de ulike kirurgiske metodene opp mot hverandre.
- En pågående EUnetHTA rapport om one Anastomosis/mini gastric bypass kan være av interesse når denne er ferdigstilt.
- Det finnes flere ferdigstilte randomiserte kontrollerte studier. Det er identifisert fire pågående studier som sammenlikner ulike kirurgiske metoder innen fedmekirurgi med ulike utfallsmål. Forventet ferdigstilt fra 2020 og utover.
- Folkehelseinstituttet skriver at kunnskapsgrunnlaget virker å være tilstrekkelig for å kunne gjennomføre en fullstendig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Flere ulike operasjonsmetoder er i bruk i Norge når det gjelder kirurgi ved sykelig overvekt. De to vanligste er sleeve gastrektomi og roux-en-y gastrisk bypass. Mini/one

NYE METODER

anastomosis gastrisk bypass og single anastomosis sleeve ileal bypass (ikke singel anastomosis gastrisk bypass slik de står i forslaget) er nyere metoder slik oppgitt i forslaget.

Det finnes en paraplyorganisasjon for alle nasjonale fedmekirurgiske foreninger – The international Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Alle de nordiske landene unntatt Danmark er med i IFSO. IFSO har etablert et internasjonalt fedmekirurgiregister der både leder for det svenske og norske fedmekirurgiregisteret er med i styret.

IFSO vurderer fedmekirurgiske metoder med grundig litteraturgjennomgang. Internasjonalt i dag er sleeve gastrektomi den vanligste fedmekirurgiske metoden, deretter roux-en-y gastrisk bypass og så Mini/one anastomosis gastrisk bypass. Samme rekkefølge i Norge.

Følgende er rapporter inn per 01.06.2019 i Norsk kvalitetsregister for fedmekirurgi:

- 302 Sleeve gastrektomi
- 283 Roux-en-y gastrisk bypass
- 73 Mini/one anastomosis gastrisk bypass

Kjenner ikke til at single anastomosis sleeve ileal bypass er i bruk i norske offentlige sykehus, men Aleris Oslo tilbyr metoden.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Seks metoder angitt, men tre av disse benyttes i liten grad i Norge. Sleeve gastrektomi og standard gastrisk bypass har vært i bruk i flere år og anses som anerkjente. Forslaget er en relevant problemstilling da det ikke foreligger klare retningslinjer for valg av metode. Mini gastrisk bypass kan ansees som en ny prosedyre i Norge, mindre enn 5% av pasientene i Norge ble i fjor operert med bruk av metoden. Den benyttes en god del internasjonalt – ca. 10% av prosedyrene i et globalt register. Interessant å evaluere de vanligste metodene i Norge mot hverandre.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Aktuell for fullstendig metodevurdering.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

"Klikk her og skriv" Rune Sandbu, avdelingssjef Kreft og Kirurgi, Kirurgisk Klinikk, Sykehuset i Vestfold

Navn på kontaktperson:

"Klikk her og skriv" Rune Sandbu

Telefonnummer:

91395068

E-postadresse:

Rune.sandbu@siv.no

Dato og sted:

09.04.19

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

"Klikk her og skriv" Vurdering av hvilke kirurgiske metoder som kan anbefales brukt i rutinebehandling for behandling ved sykkelig overvekt i Norge.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

"Klikk her og skriv" Flere svært ulike kirurgiske metoder tilbys i dag for behandling av sykkelig overvekt. Det finnes ingen nasjonale retningslinjer for valg av metode og det er i praksis opp til den enkelte kirurg/tilbyder om hvilke operasjonsmetoder man anvender. Det mangler et nasjonalt overordnet organ som kan vurdere dokumentasjon om sikkerhet og langtidseffekt og risiko for komplikasjoner før ulike fedmekirurgiske metoder tas i bruk i Norge. Dagens praksis ivaretar ikke kravet til å følge «almene retningslinjer og god praksis» og pasientsikkerhet.

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

"Klikk her og skriv" Følgende fedmekirurgiske metoder benyttes i Norge i dag i rutine behandling:

Standard gastrisk bypass

Distale gastrisk bypass

Sleeve gastrektomi

Mini gastrisk bypass (= one anastomosis gastric bypass/MGB/OAGB)

Singel anastomosis gastrisk bypass (= SASI)

Duodunal switch

Sikkerhet og langtidseffekt er best dokumentert for standard gastrisk bypass og sleeve gastrektomi. Mini gastrisk bypass og singel anastomosis gastrisk bypass er nyere metoder og dokumentasjon for effekt og risikoprofil er mangelfull.

Det er viktig at det etableres en mal for hvordan nye fedmekirurgisk metoder skal vurderes og evalueres før de kan anbefales for bruk i rutine behandling.

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☐

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

Prosedyre ☒

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

Ulike fedmekirurgiske operasjonsmetoder

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv" Fedmekirurgisk behandling gjøres også i stort antall av private tilbydere og operasjonsmetodene som tilbys privat skiller seg fra praksis ved offentlige sykehus

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

"Klikk her og beskriv nærmere om finansieringsansvar"

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

Ja Nei
☒ ☐

Ja, det finnes nasjonale retningslinjer for behandling av sykelig overvekt, men der har man ikke vurdert hvilke operasjonsmetoder som skal anbefales utført.

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Behandling av pasienter med sykelig overvekt

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

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

Etiske ☐

Juridiske ☐

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

Alle ulike fedmekirurgiske metoder som er i bruk i Norge i dag (offentlig og privat tilbyder). Hovedproblemstilling bør være effekt på kort og lang sikt (> 5 år), sikkerhet, risikoprofil (komplikasjoner) på kort og lang sikt. Effekt må vurderes for vektnedgang og på fedmerelaterte tilleggssykdommer (T2DM, HT).

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

Nye operasjonsmetoder tas i bruk uten at ovenstående problemstillinger er vurdert av objektiv part. Private behandlingsinstitusjoner tilbyr «ikke dokumentert» fedmekirurgiske metoder. Pasienten har ikke forutsetning til å vurdere dokumentasjonsgrunnlaget for behandlingstilbudet.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Sykkelig overvekt er en kronisk sykdom som ofte har alvorlige konsekvenser for pasienten

Forventet effekt

Fedmekirurgi har god effekt, men det er svært uvist om alle metodene har like god effekt eller samme risikoprofil.

Sikkerhet

Sannsynligvis er det forskjell i risikoprofilen mellom metodene

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

3000 per år i Norge

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ja, store.

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

Retningslinjene omhandler ikke råd/anbefaling om kirurgisk metode.

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

Nesten hele januarnummeret av JAMA 2018 var viet ulike studier omkring fedme kirurgi.
Lancet March, 2019: Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA):
a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial
Maud Robert, Philippe Espalieu, Elise Pelascini, Robert Caiazzo, Adrien Sterkers, Lita Khamphommala, Tigran Poghosyan, Jean-Marc Chevallier,
Vincent Malherbe, Elie Chouillard, Fabian Reche, Adriana Torcivia, Delphine Maucourt-Boulch, Sylvie Bin-Dorel, Carole Langlois-Jacques,
Dominique Delaunay, François Pattou, Emmanuel Disse

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

"Klikk her og skriv"

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

"Klikk her og skriv"

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Rune Sandbu er faglig ansvarlig for det fedmekirurgiske tilbudet ved Senter for Sykelig Overvekt ved Sykehuset i Vestfold, Tønsberg.

Vurdering av hvilke kirurgiske metoder som kan/bør anbefales i rutinebehandling for sykkelig overvekt i Norge

Type metode	Andre metoder				
Område	Kirurgi				
Generisk navn	Bariatrisk kirurgi				
Produktnavn	Ikke relevant				
Produsenter	Ikke relevant				
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten				
Status for bruk og godkjenning					
Metodene er i (omfattende) bruk i Norge					
Beskrivelse av den nye metoden					
I forslaget nevnes ulike kirurgiske metoder for å behandle sykkelig overvekt: standard gastrisk bypass, distal gastrisk bypass, sleeve gastrektomi, mini gastrisk bypass, singel anastomose gastrisk bypass, og duodenal switch. Alle metodene tilbys i Norge i dag, og alle har til hensikt å redusere matinntaket ved å redusere størrelsen på magesekken. Utenom sleeve gastrektomi reduserer alle metodene i tillegg næringsopptaket da tynntarmen forkortes. Det er uvisst om det er flere metoder i bruk i Norge i dag.					
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag					
I Folkehelse rapporten fra 2017 beskrives overvekt og fedme i et eget kapittel, hvor det oppgis at ca 1 av 4 menn og 1 av 5 kvinner har fedme (1). Fedme klassifiseres i 3 grupper på bakgrunn av kroppsmasse indeks (KMI): 1) Fedme grad 1: KMI 30-34,9 kg/m ² , 2) Fedme grad 2: KMI 35-39,9 kg/m ² , 3) Fedme grad 3: KMI ≥ 40 kg/m ² (2). Pasienter med KMI ≥40 kg/m ² , eller KMI ≥35 kg/m ² samt vektrelaterte følgesykdommer, kan henvises til behandling via regionale overvektspoliklinikker (2). Forslagsstiller oppgir at vektreduserende kirurgi (bariatrisk kirurgi), uavhengig av metode, er aktuelt for ca 3000 pasienter per år i Norge.					
Dagens behandling					
Forslagsstiller mener det tilbys ulike metoder i private klinikker i forhold til i den offentlige spesialisthelsetjenesten. Det foreligger i dag en nasjonal faglig retningslinje om overvekt og fedme, men denne gjelder for primærhelsetjenesten (2). Her nevnes bariatrisk kirurgi kun i et kort avsnitt, og metodene sammenliknes ikke. Forslagsstiller ønsker at de ulike metodene som tilbys i Norge sammenliknes for å finne ut hvilke(n) som er best med tanke på effekt og sikkerhet, og at dette på sikt kan brukes i en veileder/retningslinje for valg av kirurgisk metode.					
Dokumentasjonsgrunnlag					
Metodevurderinger -norske					
Det finnes 1-2 metodevurderinger/rapporter som omhandler kirurgisk behandling ved fedme, men disse sammenlikner ikke de ulike kirurgiske metodene opp mot hverandre (3).					
Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale					
Det foreligger flere relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter (4-8). Det er en pågående EUnetHTA rapport om one Anastomosis/mini gastric bypass, som kanskje kan være av interesse når den er ferdigstilt.					
Metodevarsler					
Ingen relevante identifisert					
Kliniske studier					
Det finnes flere ferdigstilte og pågående randomiserte kontrollerte studier (RCT) som sammenlikner ulike kirurgiske metoder innen bariatri. Det vanligste hovedutfallsmålet er vektnedgang. Eksempler på andre utfallsmål: effekt på diverse vektrelaterte tilstander (diabetes, hypertensjon, kolesterol, etc), komplikasjoner etter inngrep, organisatoriske utfordringer, varighet av kirurgisk prosedyre, og kostnader. Studier som pågår nå ser ut til å ferdigstilles fra 2020 og utover. Under følger et utdrag eksempler på pågående studier:					
Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
n=140, 18 år≤voksne ≤65 år, KMI ≥35-40	Single-anastomosis duodeno ileal bypass	Roux-en-Y gastrisk bypass	Vekttap	SADISLEEVE NCT03610256	2022
n=220, 18 år≤voksne ≤65 år, KMI ≥35-50, diabetes type 2	Roux-en-Y gastrisk bypass	Mini gastrisk bypass	Glykemisk kontroll	DIABAR NCT03330756	2021
n=20, 18 år≤voksne ≤65 år, KMI ≥40-50	Single-anastomosis duodeno ileal bypass	Roux-en-Y gastrisk bypass	Sykehuskostnader € Operasjonslengde	NCT02779322	2025
n=100, 18 år≤voksne ≤65 år, KMI ≥35-40	One-anastomosis gastrisk bypass	Roux-en-Y gastrisk bypass	Komplikasjoner	NCT03045679	2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering		
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☒	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Behov for å sammenlikne flere metoder opp mot hverandre
Hva slags metodevurdering kan være aktuell		
Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt: Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☒	Kunnskapsgrunnlaget virker å være tilstrekkelig for å kunne gjennomføre en fullstendig metodevurdering der flere kirurgiske metoder sammenliknes med hverandre.
Annet	☐	
Hovedkilder til informasjon		
1. Haakon Eduard Meyer, Margarete Erika Maria Torgersen Vollrath. Overvekt og fedme i Norge [Nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet, [updated 4.10.2017; cited 22.5.2019]. Available from: https://www.fhi.no/nettpub/hin/levevaner/overvekt-og-fedme/ 2. Helsedirektoratet. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne - nasjonale retningslinjer for primærhelsetjenesten [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2007. IS-1735. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/overvekt-og-fedme-hos-voksne 3. Hege Wang, Bjørn Hofmann, Siv Cathrine Høymork. Kirurgisk behandling ved fedme. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2014. ISBN 978-82-8121-882-6. Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/notater/2014/notat_2014_fedmekirurgi_snr.pdf 4. Chiappetta S, Weiner R. Was macht den Mini-/One-anastomosis-gastric-Bypass zu einem Standardverfahren? – Evidenz zur Einschlingenrekonstruktion. 2018;89(8):589-96. 5. Magoulitis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Sioka E, Zacharoulis D. One-Anastomosis Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. Obesity Surgery 2017;27(9):2479-87. 6. Magoulitis DE, Tasiopoulou VS, Tzovaras G. One anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: a meta-analysis. 2018;8(3):159-69. 7. Wang FG, Yan WM, Yan M, Song MM. Outcomes of Mini vs Roux-en-Y gastric bypass: A meta-analysis and systematic review. Int J Surg 2018;56:7-14. 8. Panagiotou OA, Markozannes G, Adam GP, Kowalski R, Gazula A, Di M, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures in Medicare-Eligible Patients: A Systematic ReviewComparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures in Medicare-Eligible PatientsComparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures in Medicare-Eligible Patients. JAMA Surgery 2018;153(11):e183326-e.		
Første varsel	24.05.2019	
Siste oppdatering	24.05.2019	

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_056

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐

Fullstendig metodevurdering ☒

Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato).....

NEI ☐

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

Saksnummer 96-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_057 Sorafenib (Nexavar) som tillegg til kjemoterapi under behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) og som vedlikehold etter avsluttet kjemoterapi og/eller allogen stamcelletransplantasjon (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagstiller er fra spesialisthelsetjenesten ved Oslo Universitetssykehus.
- Dagens behandling er kjemoterapi med antracyklin og cytarabin. Metoden som foreslås er tenkt komme i tillegg til konvensjonell behandling.
- Publiserte behandlingsresultater med metoden gir holdepunkt for at overlevelsen kan forbedres signifikant.
- AML er en heterogen gruppe sykdommer med varierende utsikt til langtidsoverlevelse eller kurasjon avhengig av molekyलगenetiske avvik.
- Både FLT3-hemmere og IDH1- og IDH2-hemmere er godkjent av FDA for behandling av AML med relevante mutasjoner og er i utprøving i store fase 3 studier, hvor også OUS deltar.
- Mutasjon i FLT3 forekommer hos mellom 30-35% av pasientene med AML.
- Behandlingsmuligheter ved FLT3-mutert AML er blitt bedre etter innføring av første- og andregenerasjons tyrosinkinasehemmere, og dette ser ut til å påvirke langtidsutfallet gunstig med lavere risiko for residiv. Sorafenib er dokumentert i denne settingen, men har ikke MT for denne indikasjonen.
- Forslagstiller estimerer at metoden er aktuell for ca. 30 pasienter per år.
- Forslagstiller har beregnet en maksimalkostnad per pasient.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- AML er en gruppe sjeldne sykdommer og det diagnostiseres ca. 150 nye tilfeller årlig i Norge.
- FLT 3 mutasjon hos opptil 35% av voksne med nydiagnostisert AML og pasientgrunnlag ca. 45 pasienter årlig.
- SLV har en pågående utredning av midostarin (Rydapt) ([ID2017_025](#)) som også er en multikinasehemmer rettet mot blant annet FLT3 (fått MT). Metodevurderingen forventet ferdigstilt hos SLV juni 2019.
- SLV har beregnet årlig kostnad (LIS AUP) dersom det legges til grunn 45 pasienter.
- SLV er ikke kjent med at det er søkt MT for indikasjon.
- Metodevurdering bør prioriteres for de legemidler hvor det foreligger eller er søkt om MT.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen.

Samlet vurdering / prioritering: Metode uten MT, søknad foreligger heller ikke på nåværende tidspunkt.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Flere nasjonale faglige retningslinjer kan påvirkes. Aktuell for hurtig metodevurdering. Test for FLT3 mutasjon er etablert i Norge (genetikkportalen).

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Yngvar Fløisand

Navn på kontaktperson:

Yngvar Fløisand

Telefonnummer:

23070460

E-postadresse:

yfloisan@ous-hf.no

Dato og sted:

Oslo 26.03.19

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Sorafenib i behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML). Behandling for å bedre respons og redusere risiko for tilbakefall etter kjemoterapi og/eller allogen stamcelletransplantasjon

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Tillegg av sorafenib til kjemoterapi under behandling av AML og som vedlikehold etter avsluttet kjemoterapi og/eller allogen stamcelletransplantasjon.

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

Konvensjonell behandling med kjemoterapi med antracyklin og cytarabin. Metoden vil komme i tillegg til konvensjonell behandling.

4. Forslaget gjelder:

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

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

6. Metodens bruksområde:

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

Bedring av overlevelse under behandling av AML

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Behandlingen vil inngå i avdelingsopphold på hematologisk avdeling og deretter i poliklinisk regi.

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Hematologer

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

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

Juridiske



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

Publiserte behandlingsresultater med tillegg av sorafenib til konvensjonell kjemoterapi i undergrupper AML med mutert FLT3 gir holdepunkt for at overlevelsen kan forbedres signifikant.

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

Man kan på bakgrunn av publiserte studier regne med bedret overlevelse hos aktuelle pasienter. I fravær av slik tilleggsbehandling, som nå gis i store deler av verden, vil norske pasienter gjøre det dårligere med hensyn til overlevelse.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Livstruende

Forventet effekt

Forventet reduksjon i tilbakefall etter behandling ved bruk av profylakse.

Sikkerhet

Det er ikke rapportert om alvorlige bivirkninger.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 30/år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Økte behandlingskostnader i forbindelse med bruk av legemiddel som tidligere ikke har vært brukt i behandling av AML.

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

Ja

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

Se eget vedlegg

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

Bayer AG – Nexavar

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

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

Se eget skriv. For utfyllende dokumentasjon, kan undertegnede kontaktes

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen

Bruk av tyrosinkinasehemmer i behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi

Vi ber om metodevurdering av bruk av tyrosinkinasehemmer i behandling av akutt myelogen leukemi (AML) med mutert FLT3.

Behandling av AML er i rask endring med bedring av behandlingsresultater og bedre utsikter til kurasjon. Behandling av akutt leukemi baseres i hovedsak på intensiv kjemoterapi med mål å oppnå komplett remisjon uten påvisbar leukemi i blod eller benmarg etter behandling og deretter konsolidering med videre kjemoterapi, autolog stamcelletransplantasjon eller allogen stamcelletransplantasjon.

Ved OUS, som ved øvrige større behandlingssentre, ser vi en bedring av remisjonsrater uten at dette så langt har ført til vesentlige forbedringer i langtidsoverlevelse. Dette skyldes at en signifikant andel av pasientene får residiv etter avsluttet behandling, også etter allogen stamcelletransplantasjon.

AML er en heterogen gruppe sykdommer med varierende utsikt til langtidsoverlevelse eller kurasjon avhengig av molekulærgenetiske avvik. Basalforskning har avdekket leukemogene mekanismer hos stadig flere grupper av AML, og kunnskapen videreføres til klinisk behandling. Eksempler på dette er tyrosinkinasehemmere ved FLT3-mutert AML og hemmere av mutert isocitratdehydrogenase (IDH) ved IDH-mutert AML. Både FLT3-hemmere og IDH1 og IDH 2-hemmere er godkjent av FDA for behandling av AML med relevante mutasjoner og er i utprøving i store fase 3 studier, hvor også OUS deltar. Mutasjon i FLT3 forekommer hos mellom 30 – 35 % av pasientene med AML.

En undergruppe av AML med mutert FLT3 har vært klassifisert som en risikopopulasjon med svært høy risiko for residiv med ofte behandlingsresistent sykdom. Den initiale komplette remisjons (CR) -raten skiller seg ikke fra andre undergrupper AML.

Behandlingsmulighetene ved FLT3-mutert AML er blitt bedre etter innføring av første- og andregenerasjons tyrosinkinasehemmere, og dette ser ut til å påvirke langtidsutfallet gunstig med lavere risiko for residiv. Sorafenib er dokumentert i denne settingen, men uten at preparatet har markedsføringstillatelse for denne indikasjon (1-5) . Midostaurin har dokumentasjon og godkjent indikasjon i USA og Canada. Andregenerasjons tyrosinkinasehemmere (quizartinib, gilteritinib, crenolanib) er godkjente eller er i ferd med å godkjennes, og det er for øyeblikket 154 studier registrert på clinicaltrials.gov. med disse medikamentene.

På Annual Meeting of American Society of Hematology (ASH) i desember 2018, ble det presentert data fra en randomisert, placebokontrollert studie med sorafenib vs placebo ved FLT3-mutert AML som vedlikeholdsbehandling etter allogen stamcelletransplantasjon. Median sykdomsfri overlevelse i placebogruppen var 30,9 måneder og ikke nådd i gruppen som ble behandlet med sorafenib.

Dersom man velger å avstå fra tilleggsbehandling med tyrosinkinasehemmer, er residivrisikoen dokumentert høyere og ved et eventuelt residiv vil det hos en stor del av pasientene kunne bli

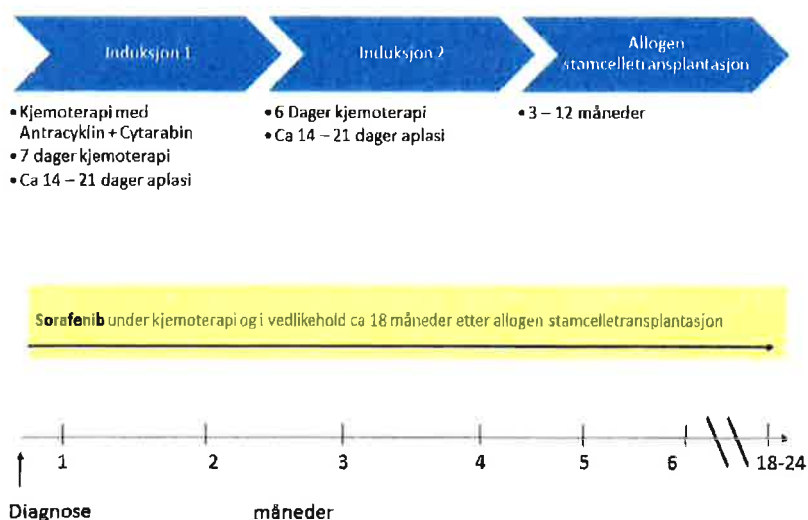
aktuelt med reinduksjon med kjemoterapi og eventuelt også retransplantasjon til en betydelig merkostnad.

I påvente av at det startes opp studier i Norge for FLT3-mutert AML, både i førstelinje og ved residiv, er det ønskelig at man så fort som mulig starter opp med tyrosinkinasehemmer i tillegg til konvensjonell kjemoterapi både i induksjon og som vedlikehold etter konsoliderende behandling med kjemoterapi eller stamcelletransplantasjon. Basert på den foreliggende dokumentasjonen, kan det ikke lenger ansees som etisk riktig å avstå fra slik behandling eller ikke informere om at det eksisterer behandling som signifikant reduserer risiko for residiv og øker mulighetene for langtidsoverlevelse.

Økonomiske konsekvenser av bruk av sorafenib i behandling av FLT3-ITD mutert AML:

Bakgrunnsdata fra hematologisk avdeling OUS – Rikshospitalet August 2013 – Mai 2018:

Figur 1: Forløp for FLT3-ITD3+ AML etter diagnose med estimert behandlingstid med sorafenib*



*Sorafenib gis i dose 400 mg x 2.

Tabell 1: Remisjonsrater for FLT3-mutert AML, FLT3-ITD og FLT3-TKD. 57 Pasienter behandlet med standard induksjonskemoterapi. Remisjonsrate 94,7 %. Dette medfører at disse pasientene er å anse som midlertidig leukemifrie, men ikke kurert, og har mulighet for ytterligere konsoliderende behandling. Frequency angir antall pasienter i tidsperioden.

Remisjon etter induksjon			
		Frequency	Percent
	Ja	54	94,7
	Nei	3	5,3
	Total	57	100,0

Tabell 2: Residiv etter behandling av FLT3-mutert AML, FLT3-ITD og FLT3-TKD. Residivrate for alle AML med FLT3-mutasjon 26,3 %.

Residiv			
		Frequency	Percent
	Ja	15	26,3
	Nei	39	68,4
	Ikke nådd remisjon	3	5,3
	Total	57	100,0

Tabell 3: Allogen stamcelletransplantasjon etter induksjonsbehandling av FLT3-mutert AML, FLT3-ITD og FLT3-TKD. Allogen stamcelletransplantasjon tilstrebes gjennomført som konsoliderende behandling dersom pasientens kliniske tilstand tillater det og det er identifisert en egnet donor.

Allogen stamcelletransplantasjon			
		Frequency	Percent
Valid	Ja	28	49,1
	Nei	25	43,9
	Total	53	93,0
Missing	System	4	7,0
Total		57	100,0

Tabell 4: Residiv etter behandling av FLT3-mutert AML med FLT3-ITD. FLT3-ITD mutasjon gir en høyere risiko for residiv. Allogen stamcelletransplantasjon tilstrebes hos alle dersom forholdene tillater.

Residiv		Frequency	Percent
Valid	Ja	8	33,3
	Nei	14	58,3
	Ikke nådd remisjon	2	8,3
	Total	24	100,0

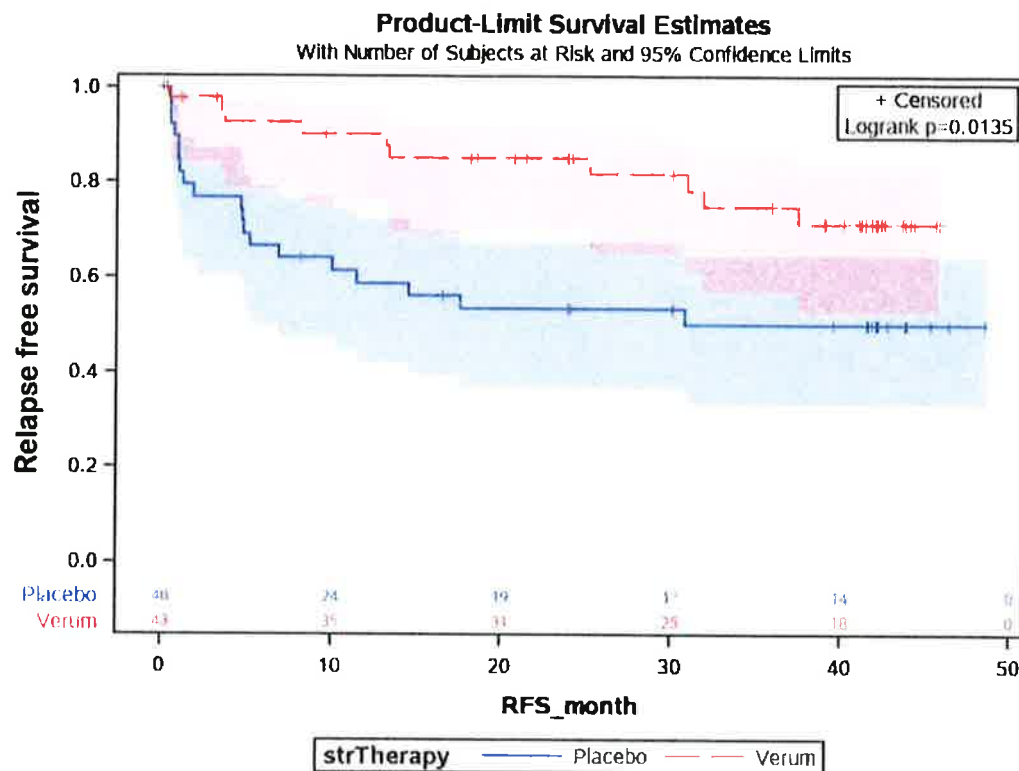
Tabell 5: Allogen stamcelletransplantasjon etter induksjonbehandling av AML med FLT3-ITD. Dette viser en høy transplantasjonsrate på 58,3 % hos pasienter med FLT3-ITD og bekrefter at den tilstrebede behandlingsalgoritmen følges hos de fleste som er aktuelle for intensiv konsolidering.

Allogen stamcelletransplantasjon					Cumulative
		Frequency	Percent	Valid Percent	Percent
Valid	Ja	14	58,3	63,6	63,6
	Nei	8	33,3	36,4	100,0
	Total	22	91,7	100,0	
Missing	System	2	8,3		
Total		24	100,0		

Figur 2: Kaplan Meier kurve fra Abstract 661 fra ASH 2018: Sorafenib As Maintenance Therapy Post Allogeneic Stem Cell Transplantation for FLT3-ITD Positive AML: Results from the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicentre Sormain Trial

Våre egne data fra OUS tilsvarer kurven under uten vedlikeholdsbehandling med sorafenib.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper112614.html>



Referanser:

1. Antar A, Otrrock ZK, El-Cheikh J, Kharfan-Dabaja MA, Battipaglia G, Mahfouz R, et al. Inhibition of FLT3 in AML: a focus on sorafenib. Bone Marrow Transplant. 2017;52(3):344-51.
2. Brunner AM, Li S, Fathi AT, Wadleigh M, Ho VT, Collier K, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. Br J Haematol. 2016;175(3):496-504.
3. Fathi AT, Chen YB. The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. 2017;98(4):330-6.
4. Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, O'Sullivan D, Thomas S, Waterhouse M, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. Nat Med. 2018;24(3):282-91.
5. Sammons SL, Pratz KW, Smith BD, Karp JE, Emadi A. Sorafenib is tolerable and improves clinical outcomes in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia prior to stem cell transplant and after relapse post-transplant. Am J Hematol. 2014;89(9):936-8.



Bestilling nr: ID2019_057

Tittel på bestillingen: Sorafenib (Nexavar) –som tillegg til kjemoterapi under behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi og som vedlikehold etter avsluttet kjemoterapi og/eller allogen stamcelletransplantasjon

Bakgrunn:

Akutt myelogen leukemi (AML) er en gruppe sjeldne sykdommer; det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller årlig i Norge. Svært få av disse er barn, median alder ved diagnosetidspunktet er snaut 70 år og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner (1). Det finnes flere typer behandling mot AML, inkludert legemidler som er rettet mot mutasjon i FLT3 (fms-relatert tyrosin kinase 3 genet) som enten er godkjent (midostaurin/Rydapt) eller er under utvikling. FLT 3 mutasjoner finnes hos opptil 35 % av voksne med nydiagnostisert AML (2), ca 30 % anslås av norske klinikere. Totalt pasientgrunnlag vil være om lag 45 pasienter årlig. Ikke alle disse vil kunne tåle høydose kjemoterapi.

Sorafenib er en multikinasehemmer som hemmer proliferasjonen av kreftceller. Legemiddelet har godkjente indiksjoner innen følgende sykdommer: hepatocellulært karsinom, nyrecellekarsinom og differensiert thyreoideakarsinom. Forslagsstiller har gitt innspill om en metodevurdering av et bruksområde som er utenfor godkjent indikasjon for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket er ikke kjent med at det er søkt om MT for det aktuelle bruksområdet.

Legemiddelverket har en pågående utredning av midostarin (Rydapt) som også en multikinasehemmer rettet mot blant annet FLT3. Rydapt har følgende godkjente indikasjon for AML: *i kombinasjon med standard kjemoterapi som induksjonsbehandling (daunorubicin og cytarabin) og konsolideringsbehandling (høydose cytarabin), og for pasienter med komplett respons etterfulgt av monoterapi med Rydapt som vedlikeholdsbehandling, hos voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.* Denne metodevurderingene vil høyst trolig ferdigstilles hos Legemiddelverket innenfor en måned.

Det finnes behandlingsretningslinjer for AML i Norge, men ingen som er spesifikke for FLT3-mutasjoner (1).

Forslagsstiller har gitt innspill om en metodevurdering av et bruksområde som er utenfor godkjent indikasjon for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket er ikke kjent med at det er søkt om MT for det aktuelle bruksområdet. Forslagsstiller henviser til ulike publikasjoner (3 – 7) som vedkommende vurderer som relevant for å dokumentere sorafenibs effekt på det aktuelle terapiområdet.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Forslagsstiller har beregnet en maksimalkostnad per pasient på xxxxxx NOK. Dette er basert på en dosering på 400 mg x 2 daglig, og en behandlingsvarighet på 20 måneder. (LIS AUP lagt til grunn pr pk med 112 tbl à 200mg = xxxxxx NOK)

Dette gir årlige kostnader på xxxxxx NOK dersom det legges til grunn at 45 pasienter behandles årlig (for enkelthetens skyld er disse totale kostnadene beregnet ved å gange



totalkostnaden per pasient med antall pasienter, uten å ta høyde for at behandlingsvarigheten vil løpe utover et år. Over tid vil dette trolig være et rimelig estimat, gitt stabilt pasientantall og en behandlingstid på 20 måneder).

Finansieringsordning:
spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):
Ikke MT for aktuell indikasjon, heller ikke søkt

Leveringstid:
Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Forslaget er rettet mot bruk av et legemiddel utenfor godkjent indikasjon..Midostaurin (Rydapt) har fått MT i EU for den aktuelle indikasjonen og er i slutfasen av metodevurdering. Flere andre legemidler rettet mot FLT3 mutasjoner under utvikling ved AML, og for noen av disse er det også søkt om markedsføringstillatelse i EU. Metodevurdering bør prioriteres for de legemidlene der det foreligger eller er søkt om MT.

Referanser:

- 1 Norsk selskap for hematologi. Handlingsprogram for maligne blodsykdommer 2018 [18.06.2018]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Nyheter/2018/Handlingsprogram-for-maligne-blodsykdommer/>.
- 2 Kindler T, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. Blood. 2010;116(24):5089-102.
- 3 Antar A, Otrrock ZK, El-Cheikh J, Kharfan-Dabaja MA, Battipaglia G, Mahfouz R, et al. Inhibition of FLT3 in AML: a focus on sorafenib. Bone Marrow Transplant. 2017;52(3):344-51.
- 4 Brunner AM, Li S, Fathi AT, Wadleigh M, Ho VT, Collier K, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. Br J Haematol. 2016;175(3):496-504.
- 5 Fathi AT, Chen YB. The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. 2017;98(4):330-6.
- 6 Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, O'Sullivan D, Thomas S, Waterhouse M, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. Nat Med. 2018;24(3):282-91.
- 7 Sammons SL, Pratz KW, Smith BD, Karp JE, Emadi A. Sorafenib is tolerable and improves clinical outcomes in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia prior to stem cell transplant and after relapse post-transplant. Am J Hematol. 2014;89(9):936-8. Sormain trial: www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/661.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_057

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.).

Kan gjelde flere

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Sissi Espetvedt
E-post: sissi.espetvedt@helsedir.no
Tlf.: 41220891

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

Test for FLT3 mutasjon er etablert i Norge (genetikkportalen)

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 97-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_058_ Kuledyner (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslag innsendt av produsent – Amajo AS
- Kuledyner brukes for å roe ned på dag og nattetid og lette innsovning for ulike pasientgrupper, som for eksempel barn- unge og voksne med ADHD, autisme, pasienter med angst, depresjon, demens, nevrologiske pasienter mfl.
- Metoden har vært i bruk i Danmark i 25 år og i Sverige i 15 år.
- Pris pr vektdyne ligger mellom 3500,- og 8500,- avhengig av junior/voksen størrelse og stoffvalg. Kuledyner kan gjenbrukes.
- Vanskelig å finne et nøyaktig tall for totalt antall pasienter som er aktuelle men omfanget er stort mht antall pasienter som behandles/har nytte av kuledyner.
- Kompetanseheving av personale i forhold til bruk av kuledyne. Smittevernshåndtering, pasientinformasjon, indikasjoner og kontraindikasjoner må klargjøres.
- Helse Midt-Norge har innvilget og innvilger fortsatt alle søknader for kuledyner når dette anbefales av helsepersonell. Andre helseforetak valgte å ikke innvilge.
- Kuledyner ble innvilget som hjelpemidler av NAV frem til 2013 og ble kategorisert som behandlingsmiddel etterpå.
- Det ble foretatt en mini-metodevurdering i 2014

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- I 2014 gjennomførte Oslo Universitetssykehus en minimetodevurdering vedrørende bruk av kuledyner. I følge forslagsstiller valgte Helse Midt-Norge å innvilge kuledyner, mens de resterende helseforetakene ikke gjorde det.
- Det foreligger flere relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter (både voksne og barn, ulike sykdommer/lidelser). Det er imidlertid begrenset dokumentasjonsgrunnlag, og to av oversiktene oppgir at det ikke finnes relevant dokumentasjon. En av oversiktene ble brukt i minimetodevurderingen.
- Det foreligger fire RCTer om bruk av vektdyner for ulike diagnoser, og ulike pasientgrupper. To av RCTene er ferdigstilt mens de to andre forventes ferdigstilt i 2021 og 2022.
- FHI sin vurdering av egnethet: Det er lite dokumentasjonsgrunnlag for å lage en fullstendig metodevurdering. Metoden er allikevel av nasjonal interesse grunnet potensiell egnethet for en bred pasientgruppe. Det er mulig at metoden kan egne seg for en enkel oppsummering av tilgjengelig forskning.

Innspill fra Oslo Universitetssykehus

Innkjøpsavdelingen: Ifølge bestillingsstatistikken har ikke OUS bestilt kuledyner i 2018.

Karin Borgen: Klinikken har sagt at de bruker kuledyner i flere avdelinger. Sist vi gjorde en mini-metodevurdering om dette var i 2014 og den ligger publisert på www.minimetodevurdering.no. Saken den gang gjorde at ledermøtet i OUS fjernet bruk av kuledyner i OUS.

NYE METODER

Vi hadde oppe saken om kuledyner i vårt møte i Råd for metodevurdering OUS 5. juni. OUS ønsker å gjøre en mini-metodevurdering på kuledyner i løpet av sommeren og med ferdigstillelse midten av august. Men om dette skal tas nasjonalt bør vi vel stoppe den saken?

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Innspill 1: Støtter at det gjøres en metodevurdering

Innspill 2: Vi stiller oss bak forslaget om metodevurdering av bruk av kuledyner. Per i dag er kuledyner i varierende grad brukt i behandlingstilbud på sjukehus og DPS-nivå.

Innspill 3: Da har jeg forhørt meg med avd. sjefene mine og fått tilbakemelding fra de fleste om at kuledyner er i bruk om enn i et begrenset omfang flere steder, med litt ulik erfaring. Vi støtter derfor at det gjøres en metodevurdering av dette tiltaket. Jeg er usikker på evidensen for dette tiltaket.

Samlet vurdering / prioritering: Kan prioriteres for nasjonal metodevurdering

Helse Nord RHF:

Ingen innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dere vil legge merke til at vi gjennom uttalelsen benytter oss av betegnelsen *vektdyne*. Dette er et konsekvent valg. Vi anbefaler at dersom det skal gjøres en metodevurdering, bør den gjøres med vektdyne som metode. Dette med begrunnelse i at det finnes flere ulike typer vektdyner på markedet: Kuledyne, kjededyne, kastanjedyne for å nevne noen. Pasientene har ulike preferanser og de forskjellige dynene er forskjellige med tanke på muligheter for rengjøring/hygiene, blant annet. Ved å velge vektdyne som metode, vil muligens kunnskapsgrunnlaget også utvides noe. Vi er ikke godt nok kjent med hvilke krav som stilles i en metodevurdering – med hensyn til mengde forskning, samt krav til forskningsmetode. Det er de siste årene publisert flere artikler som beskriver effekt og sikkerhet ved bruk av vektdyne, samt forskning som med et sanseintegrasjonsfokus hvor vektdyne er en del av intervensjonen.

Vektdyner har klinisk relevans og har ved OUS vært benyttet til ulike pasientgrupper: Akutt psykiatri, intensivavdeling, traumatiske hjerneskader, spiseforstyrrelser, alderspsykiatri, senter for epilepsi, PUA for å nevne noen. Metoden er av interesse for fagmiljøet, som i lengere tid har arbeidet for å få gjennomført en ny mini-metode vurdering av metoden. Det er også registrert at flere pasienter som tidligere har benyttet seg av vektdyne under innleggelse har etterspurt denne muligheten ved nye innleggelser.

Det er viktig med kartlegging av pasientens behov, samt ha retningslinjer for bruk.

Samlet vurdering / prioritering: Drøftes i møte

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen innspill

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ser ikke behov for en metodevurdering

Finansieringsdivisjonen: Ingen innspill

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Amajo AS

Navn på kontaktperson:

Shahram Ariafar

Telefonnummer:

67074340

E-postadresse:

firmapost@amajo.no

Dato og sted:

Hagan, 12/04/2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Kuledyner

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Kuledyner er et vel anerkjent hjelpemiddel og behandlingshjelpemiddel i Danmark gjennom 25 år og den brukes i dag bl.a ved reduksjon av tvang i psykiatrien, se artikkel:

Applying sensory modulation to mental health inpatient care to reduce seclusion and restraint: a case control study, udgivet i Nordic Journal of Psychiatry juni 2017
https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08039488.2017.1346142?journalCode=ips_c20

Results: *The use of belts decreased with 38% compared to the control group. The use of forced medication decreased with 46% compared to the control group. Altogether the use of physical restraint and forced medication decreased significantly with 42% ($p < .05$).*

Kuledyner brukes for å roe ned på dag og nattetid og lette innsovning for ulike pasientgrupper, som for eksempel barn- unge og voksne med ADHD, autisme, pasienter med angst, depresjon, demens, nevrologiske pasienter mfl. Se forskningsstudie:

Use of Ball Blanket in attention-deficit/hyperactivity disorder sleeping problems, udgivet juli 2010 i Nordic Journal of Psychiatry
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08039488.2010.501868>

Conclusions: The results of this study show that the use of Ball Blankets is a relevant and effective treatment method with regard to minimizing sleep onset latency. We find that the use of Ball Blankets for 14-days improves the time it takes to fall asleep, individual day-to-day variation and the number of awakenings to a level that compares with those found in the healthy control group. Furthermore, we find that the use of Ball Blankets significantly reduces the number of nights that the ADHD child spends more than 30 min falling asleep from 19% to 0%.

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

Det brukes forskjellige type medisiner avhengig av helseutfordringer. Bruk av kuledyner vil gi reduksjon i bruk av medisiner og bedre livskvalitet. Metoden kan i noen tilfeller delvis erstatte dagens tilbud (reduisert bruk av medisiner) eller komme i tillegg til dagens tilbud.

Kuledyner er blant mest benyttede produkter i Helse Midt-Norge og de har vært i bruk som behandlingsmiddel både i Sverige og Danmark i 25 år og det finnes forskningsarbeid og mange casestudier rundt bruk av kuledyner. Det finnes flere varianter av kuledyner for å oppfylle individuelle sansebehov og målrette behandlingen til de forskjellige pasientkategorier. Dyner med kuler er mest benyttet fordi de gir sterkest sansemotorisk stimulering og dermed størst effekt. Spesialdyner med f.eks granulatfylt anvendes til brukere med eksempelvis demens.

I Danmark anvendes kuledyner bl.a. til pasienter på alle psykiatriske sykehus både for barn, unge og voksne. Også når pasientene kommer hjem i eget hjem som et hjelpemiddel for at bedre at kunne takle hverdagens utfordringer.

Ved innføring av metoden vil pasienter i hele landet kunne få adgang til behandlingen.

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

Metoden har vært i bruk i Danmark i 25 år og i Sverige for 15 år. Metoden har utviklet seg i disse årene og denne utviklingen bare fortsetter.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

Se vedlegg

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

Protac A/S i Danmark er ansvarlig for utvikling av metoden i samarbeid med forskningsmiljøer i Danmark og resten av Europa.

6. Metodens bruksområde:

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

- | | | |
|--|----|--------------------------|
| 7. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | x | ☐ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | x | ☐ |

Årlig kostnad for kuledyner vil være avhengig av antall innvilgede søknader fra pasientgrunnlaget (Enhetskostnad x antall innvilgede søknader av pasientgrunnlag). For vurdering av investering vektlegges at kuledyner kan gjenbrukes. Pris pr vektdyne ligger fra kr 3.500,- til kr 8.500,- avhengig av junior/voksen størrelse og stoffvalg. Kuledyner kan vaskes ved 80 grader.

Helse Midt-Norge har innvilget og fortsatt innvilger alle søknader for kuledyner når dette anbefales av helsepersonell.

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

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

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

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

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

Fagområder: psykiatri, habilitering, rehabilitering

For å roe ned på dag og nattetid og lette innsovning for ulike pasientgrupper som barn-unge og voksne med ADHD, autisme, pasienter med angst, depresjon, demens, nevrologiske pasienter mfl.

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

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

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

Det er ikke behov for bygningsmessige endringer ved implementering av metoden.

Avdelinger for smittevern må vurdere rutiner for rengjøring når vektdynene benyttes til utprøving på i primær- eller spesialisthelsetjenesten. Dette gjelder også ved aktuell smitte hos pasienter. Dette må inngå i prosedyrer og pasientinformasjon.

Kompetanseheving av personale i forhold til bruk av kuledyne. Smittevernshåndtering, pasientinformasjon, indikasjoner og kontraindikasjoner må klargjøres.

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

Kuledyner har vist seg å ha stor effekt for å roe ned ulike grupper av pasienter. Bruk av kuledyner kan bety mye mindre bruk av medisiner som har både helsemessige og økonomiske konsekvenser. Metoden fører ikke til organisatoriske endringer og er veldig kosteffektiv.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Dette kan variere veldig mye

Forventet effekt

Mindre bruk av medisiner, mindre bruk av tvang i psykiatri og bedre livskvalitet.

Sikkerhet

Ingen risikoforhold.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er vanskelig å finne et nøyaktig tall men omfanget er stort mht antall pasienter som behandles/ha nytte av kuledyner.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ikke noe organisatorisk men økonomisk for innvilging av kuledyner.

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

Ingen

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

1. Exploring the Safety and Therapeutic Effects of Deep Pressure Stimulation Using a Weighted Blanket
2. Positive Effects of a Weighted Blanket on Insomnia
3. Applying Sensory Modulation to mental health inpatient care to reduce seclusion and restraint
4. Use of Ball Blanket in attention-deficit/hyperactivity disorder sleeping problems

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

Produsent: Protac A/S, Niels Bohrs Vej 31D, 8660 Skanderborg, Denmark
Leverandør: Amajo AS, Hellinga 16 D, 1481 Hagan, Norge

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

Kuledyner er blitt markedsført i Norge i nesten 9 år. De ble kategorisert som hjelpemiddel frem til 2013. De ble innvilget som behandlingsmiddel av Helse Midt-Norge fra 2014 til dagens dato. Informasjon om CE-merking er vedlagt (Bekentgørelse om medisinsk utstyr 1263/12/2008)

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

Kuledyner ble innvilget som hjelpemidler av NAV frem til 2013 og ble kategorisert som behandlingsmiddel etterpå. Det ble foretatt en mini metodevurdering i 2014 mens det fortsatt ikke fantes nok forskning. Helse Midt-Norge valgte å innvilge kuledyner og dette har hatt stor effekt på pasienter. Det ble forvirring for både helsepersonell og pasienter siden andre helseforetak valgte å ikke innvilge. Kuledyner ble prøvd også av mange behandlingssteder i hele landet med hjelp fra leverandøren. Utprøving har skjedd mye i psykiatri og tilbakemeldingen har vært betydelig reduksjon av medisiner og tvang.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Amajo AS (forslagsstiller) har økonomiske interesser i saken. Amajo har vært leverandør for kuledyner i Norge i snart 10 år.

Kuledyner

Type metode	Utstyr
Område	Habilitering og rehabilitering, psykisk helse
Generisk navn	Kuledyne/vektdyne/vektteppe
Produktnavn	F.eks. Protac kuledyne™, Cura® Vektdyne, Somna® Vektteppe
Produsenter	F.eks. Protac A/S, Cura of Sweden, Somna, Qoali
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er i bruk i Norge. I følge forlagsstiller ble metoden tatt i bruk i Helse Midt-Norge etter en minimetodevurdering i 2014 (1), men ikke i de resterende helseforetakene. I tillegg tilbyr NAVs hjelpemiddeldatabase utlån av kuledyner til pasienter, etter søknad.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden baserer seg på utstyr: dyne/pledd/teppe som inneholder vekter i form av plastkuler eller kjeder (2;3). Disse tynger ned dynen/pleddet og gir punktvis trykk mot kroppen. Dette skal virke beroligende gjennom å bidra til økt kroppsbevissthet gjennom å stimulere berøringssansen i hud, ledd og muskler (3). Vektdynene kan dermed hjelpe ved fysisk og/eller psykisk uro, samt søvn (raskere innsovning, bedret søvn, etc) (3). Dynene/pleddene kommer i ulike vektclasser og størrelser, tilpasset barn og voksne.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Amajo (forlagsstiller), som er en av leverandørene av vektdyner (Protac kuledyne™), oppgir at dynene er egnet til barn, unge og voksne med diverse neurologiske og motoriske lidelser, adferdsforstyrrelser, smerte, samt diverse andre tilstander som kan medføre uro og søvnproblemer (4). Metoden har med andre ord bredt bruksområde, og det vil derfor være vanskelig å finne nøyaktig antall pasienter som kan ha nytte av vektdyner.

Dagens behandling

Det finnes flere ulike behandlinger av de nevnte tilstandene (over), inkludert medikamentell behandling. Forslagsstiller nevner at kuledyner kan komme i tillegg til, eventuelt erstatte deler av dagens behandling.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

I 2014 gjennomførte Oslo Universitetssykehus en minimetodevurdering vedrørende bruk av kuledyner (1). I følge forlagsstiller valgte Helse Midt-Norge å innvilge kuledyner, mens de resterende helseforetakene ikke gjorde det.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger flere relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter (både voksne og barn, ulike sykdommer/lidelser) (5-10). Det er imidlertid begrenset dokumentasjonsgrunnlag, og to av oversiktene oppgir at det ikke finnes relevant dokumentasjon (5;6). En av oversiktene (10) ble brukt i minimetodevurderingen av 2014 (1).

Metodevarsler

Ingen relevante identifisert

Kliniske studier

Det foreligger flere randomiserte kontrollerte studier av bruk av vektdyner (RCT) for ulike diagnoser, og ulike pasientgrupper. To av studiene under skal ha vært fullført i 2018.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
≥18 år, insomnia og depresjon, bipolar lidelse, angst eller ADHD, n=119	Dyne med kjede i metall: 8 kg	Dyne med kjede i plast: 1,5 kg	Insomnia severity index (ISI)	NCT03546036	2018
≥18 år, depresjon og dårlig søvn, n=45	Kuledyne 7 kg (crossover)	Std behandling (crossover)	Endringer i total søvntid	NCT03730974	2022
≥37 uker, neonatal abstinens syndrom, n=16	Vektdyne (crossover)	Ikke vektdyne (crossover)	Finnegan score	NCT03113656	2018
≥60 år, demens og aggressivitet, n=30	Vektdyne 10% av pasientens kroppsvekt (ikke randomisert)	Ikke vektdyne (ikke randomisert)	Endring i Cohen-Mansfield Agitation Inventory Short Version (CMAI) score	NCT03643991	2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering		
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☒	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	
Hva slags metodevurdering kan være aktuell		
Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt: Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Det er lite dokumentasjonsgrunnlag for å lage en fullstendig metodevurdering. Metoden er allikevel av nasjonal interesse grunnet potensiell egnethet for en bred pasientgruppe. Det er mulig at metoden kan egne seg for en enkel oppsummering av tilgjengelig forskning.

Hovedkilder til informasjon

- Oslo Universitetssykehus. Minimetodevurdering om vektdyner [Minimetodevurdering]. Oslo: 2014. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering/sok/attachment/191035?ts=149845954f0>
- Somna. Slik virker vekteproduktene våre [Web page]. Somna[cited 27.05.2019]. Available from: <https://somna.se/nb/sa-har-funkar-det/>
- Protac, Amajo. Protac Kuledyne - et beroligende og sansestimulerende hjelpemiddel. I: Hjelpemiddeldatabasen, editor. <http://www.hjelpemiddeldatabasen.no/blobs/produktblade/18654.pdf>; Hjelpemiddeldatabasen; 2011. s. 1.
- Protac. Kuledyne Classic V 7kg.; Amajo [cited 27.05.2019]. Available from: <https://www.amajo.no/products/kuledyne-classic-v-7kg2>
- Camille Dulong, Hannah Loshak. Weighted Blankets for Adults with Mental Illness: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, Guidelines [Rapid response report: summary of abstracts]. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. RB1302. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RB1302%20Weighted%20Blankets%20Final.pdf>
- Camille Dulong, Hannah Loshak. Weighted Blankets for Dementia Care in Long-Term Care: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Rapid response report: summary of abstracts]. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. RB1301. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RB1301%20Weighted%20Blankets%20Final.pdf>
- Deba Hafizi, Loshak H. Weighted blankets for self-regulation in pediatrics: clinical effectiveness and guidelines [CADTH rapid response report - summary of abstracts]. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. RB1318. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RB1318%20Weighted%20Blankets%20for%20Peds%20Final.pdf>
- Camille Dulong, Danielle MacDougall. Non-Pharmacological Interventions for the Treatment of Behavioural Issues: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Rapid response report: summary of abstracts]. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. RB1322. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RB1322%20Interventions%20for%20BI%20Final.pdf>
- Amy S. Weitlauf, Nila A. Sathe, Melissa L. McPheeters, Zachary Warren. Interventions Targeting Sensory Challenges in Children With Autism Spectrum Disorder—An Update [Comparative effectiveness review]. USA: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. 186. Available from: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/asd-interventions_research-2017.pdf
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Couvertures et vestes lestées: sécurité, efficacité et enjeux de leur utilisation dans différents cadres d'intervention. Canada; Québec: Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux; 2010. 5. 6. Available from: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/ServicesSociaux/ETMIS2010_Vol6_No5.pdf

Første varsel	28.05.2019
Siste oppdatering	28.05.2019

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

HSORHF PB Nye Metoder

Fra: Karin Borgen <UXKBOR@ous-hf.no>
Sendt: 30. april 2019 11:45
Til: Sissel Taklo; HSORHF PB Nye Metoder
Kopi: Dorthe Syverstad Schultz; Kjell Magne Tveit
Emne: SV: Nye metoder: Forberedelser til Bestillerforum RHF 27. mai 2019- ev. innspill til ID2019_058_Kuledyner?

Kategorier: Til neste Bestillerforum; Besvart

Hei
Vi skal ha et møte med PHA ved Erlend Hem nå i mai som skal handle om kuledyner. Dette fordi klinikken har sagt at de bruker kuledyner i flere avdelinger. I kjølevannet av det møte vil vi sikkert fra 5.6 (møte i internt Råd for metodevurdering) bestemme at vi gjør en ny (oppdatere) mini-metodevurdering om dette. Sist vi gjorde en mini-metodevurdering om dette var i 2014 og den ligger publisert på www.minimetodevurdering.no. Saken den gang gjorde at ledermøtet i OUS fjernet bruk av kuledyner i OUS.

Vennlig hilsen Karin

Karin Borgen
Spesialrådgiver
Stab fag, pasientsikkerhet og samhandling
Oslo Universitetssykehus
Besøk: Kirkeveien 166. Bygg 1/Tårnbygget, 2.etasje. Ullevål.
Tlf.: 92464643
Mail: karin.borgen@ous-hf.no
www.oslo-universitetssykehus.no
www.fagprosedyrer.no



Denne meldingen inneholder ikke sensitiv informasjon som bryter med Oslo universitetssykehus krav til informasjonssikkerhet.

IKKE SENSITIVT INNHOLD

Fra: Sissel Taklo
Sendt: 30. april 2019 11:39
Til: 'HSORHF PB Nye Metoder'
Kopi: Karin Borgen; Dorthe Syverstad Schultz
Emne: SV: Nye metoder: Forberedelser til Bestillerforum RHF 27. mai 2019- ev. innspill til ID2019_058_Kuledyner?

Hei
Ifølge bestillingsstatistikken har ikke OUS bestilt kuledyner i 2018. Jeg klarte heller ikke å finne at det er foretatt noen ny mini-metodevurdering på kuledyner. Setter Spesialrådgiver, Stab fag, pasientsikkerhet og utvikling Karin Borgen på kopi, slik at hun kan bekrefte eller avkrefte om det er foretatt en ny mini-metodevurdering.

mvh

Sissel Taklo
Avdelingsleder
Innkjøpsavdelingen | Oslo Sykehuservice
Oslo universitetssykehus HF
Tlf kontor 23 07 52 66 | mobil 924 577 36
Besøk: Forskningsveien 2B, 3 etasje
www.oslo-universitetssykehus.no

Saksnummer 98-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_059_ Langtidsvirkende morfintabletter til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller leder arbeidet med revisjon av den nasjonal faglige retningslinjen i Helsedirektoratet.
- Skal langtidsvirkende morfin tabletter med 24 timers virketid innføres som et alternativ i legemiddelassistert rehabilitering i Norge?
- Morfin tabletter med 24 timers virketid, langtidvirkende morfintabletter (slow-release oral morphine – SROM), er av faglige grunner ønsket inn som del av utvalget av substitusjonslegemidler i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).
- Metoden tenkes inn i tillegg til og som supplement til metadon og buprenorfin
- Store individuelle forskjeller i hvilket substitusjonslegemiddel som har best effekt og minst bivirkninger for den enkelte pasient.
- Noen titalls pasienter i LAR i Norge bruker per i dag Dolcontin "off label". Dolcontin er også langtidsvirkende morfintabletter, med inntil 12 timers virketid. Dolcontin må derfor inntas minst to ganger daglig, noe som vanskeliggjør kontroll og overvåkede inntak. (Ordinær indikasjon for Dolcontin er smertebehandling.)
- Legemiddelet er per i dag ikke omtalt i nasjonal faglig retningslinje for LAR, men arbeidsgruppen som utarbeider revidert utgave av retningslinjen ønsker i sin faglige tilråding å kunne åpne for bruk av også dette substitusjonslegemiddelet.
- De reviderte retningslinjene skal være ferdigstilte innen utgangen av 2019.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Det innsendte forslaget omfatter langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid, som doseres én gang per dag.
- Forslagsstiller nevner to aktuelle preparater, Substitol og Sevre-Long. Ingen av disse preparatene har i dag norsk markedsføringstillatelse. Forslagsstiller informerer at de har markedsføringstillatelse i andre europeiske land, bl. a. Sveits og Østerrike. Legemiddelverket kan ikke se at det er søkt om norsk MT for de foreslåtte legemidlene.
- Ikke tilgjengelig pris, ettersom det p.t. ikke har søkt om markedsføringstillatelse
- Forslaget gjelder metodevurdering av et legemiddel uten norsk MT. Det er ikke kjent om MT-innehaver vurderer å søke om norsk MT for dette legemidlet.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Etterspurt at medikamentet godkjennes i Norge. Dagens morfinpreparat som brukes unntaksvis på noen pasienter i LAR, Dolcontin, er ikke langtidsvirkende. Pasientgruppen er sammensatt og mangfoldig og vi har erfart gjennom flere år med LAR-behandling at standardmedikamentene ikke fungerer på alle, og at det er ønskelig og ha et bredere utvalg.

Samlet vurdering / prioritering: Avvente hurtig metodevurdering til det søkes om MT?

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det foreligger en omfattende vitenskapelig litteratur som må anses som en adekvat dokumentasjon på legemiddelets virkemekanismer, effekt av klinisk bruk, tolerabilitet og sikkerhet. Metoden anses å ha et tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å kunne gjøre en metodevurdering. En nylig publisert metaanalyse fra 2019 konkluderer med at det ikke er forskjell i utfall som retensjon i behandling og bruk av heroin mellom metadon og SROM. Ettersom de ulike opioide agonistene; metadon, buprenorfin og morfin har noe ulik virkningsprofil, men også ulik bivirkningsprofil, vil tilgjengeligheten av 24-timers morfin tabletter i LAR- gi rom før økt grad av persontilpasset medisinerings. Det er viktig å være tydelig på at tablettbasert behandling i LAR medfører risiko for lekkasje av LAR-legemiddel på det illegale markedet og det er derfor behov for en individuell vurdering av medisinsk forsvarlighet ved denne behandlingsformen i LAR.

Samlet vurdering / prioritering:

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioiddavhengighet. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for LAR-behandling er plassert hos RHF-ene. Legemidlet har ikke MT og er ikke søkt om i EMA, men har MT i noen europeiske land. Viktig med vurdering av kostnader ved uregistrerte legemidler.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Helsedirektoratet

Navn på kontaktperson:

Christian Ohldieck

Telefonnummer:

47318419

E-postadresse:

Christian.ohldieck@helsedir.no

Dato og sted:

"Klikk her og skriv"

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Innføring av langtidsvirkende morfin tabletter med 24 timers virketid, til bruk i legemiddelassistert rehabilitering i Norge

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

- Morfin tabletter med 24 timers virketid (slow-release oral morphine – SROM) er av faglige grunner ønsket inn som del av utvalget av substitusjonslegemidler i legemiddellassistert rehabilitering (LAR), i den reviderte utgaven av nasjonal faglig retningslinje for LAR. Videre i dokumentet brukes begrepet langtidsvirkende morfintabletter.

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

I dag brukes legemidlene metadon, buprenorfin og buprenorfin-nalokson som substitusjonslegemidler i LAR. Det er dokumentasjon for at disse legemidlene kan gi økt overlevelse (Sordo et al 2017, Ma et. al. 2018), høyere retensjon i behandling (Mattick et. al. 2014), redusert sykkelighet, redusert bruk av heroin og redusert omfang av kriminalitet. Den vitenskapelige dokumentasjonen for langtidsvirkende morfin peker i samme retning (Mosdøl 2017).

Langtidsvirkende morfin med 24 timers virketid tenkes inn i tillegg til og som supplement til metadon og buprenorfin. Det er store individuelle forskjeller i hvilket substitusjonslegemiddel som har best effekt og minst bivirkninger for den enkelte pasient. Noen titalls pasienter i LAR i Norge bruker per i dag Dolcontin® "off label" som substitusjonslegemiddel i LAR. Dolcontin® er også langtidsvirkende morfintabletter, med inntil 12 timers virketid. Dolcontin® må derfor inntas minst to ganger daglig, noe som vanskeliggjør kontroll og overvåkede inntak. Ordinær indikasjon for Dolcontin® er smertebehandling og ikke substitusjonsbehandling.

Pasientene som har fått tilbud om langtidsvirkende morfin har erfart utilstrekkelig effekt eller omfattende bivirkninger av metadon og / eller buprenorfin.

En norsk erfaringsoppsummering fra 2017, presentert på Nasjonalt LAR-ledermøte i november 2017, viste at disse pasientene med ikke-tilfredsstillende behandlingseffekt av metadon og/eller buprenorfin, opplevde bedring i helse relatert og generell livskvalitet etter skifte til Dolcontin®.

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar Ja Nei

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

Lov om spesialisthelsetjenester slår fast at legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er spesialisthelsetjeneste. De regionale helseforetakene har i mange år hatt finansieringsansvaret for innkjøp av substitusjonslegemidler i LAR, og betaler per i dag for innkjøp av metadon og buprenorfin.

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

☒ ☐

Legemiddelet er per i dag ikke omtalt i nasjonal faglig retningslinje for LAR, men arbeidsgruppen som utarbeider revidert utgave av retningslinjen ønsker i sin faglige tilråding å kunne åpne for bruk av også dette substitusjonslegemiddelet. De reviderte retningslinjene skal være ferdigstilte innen utgangen av 2019. Forslagsstiller er prosjektleder av arbeidet og er ansatt i Helsedirektoratet.

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

☐ ☒

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

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

Legemiddelet vil få betydning for fagområdet tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB) og den medisinske spesialiteten rus- og avhengighetsmedisin. Det er pasienter med diagnosen F11.22 Opioidavhengighet – for tiden under vedlikeholdsbehandling (LAR), som vil bli berørt.

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

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

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

"Er langtidsvirkende morfintabletter et likeverdig legemiddel med metadon brukt i LAR?" I forbindelse med revisjonsarbeidet bestilte Helsedirektoratet en kunnskapsoppsummering fra FHI, med utgangspunktet i dette PICO-spørsmålet. FHI leverte denne kunnskapsoppsummeringen i 2017 (Mosdøl 2017).

I tillegg:

"Er langtidsvirkende morfintabletter et aktuelt LAR-legemiddel for pasienter som ikke opplever tilfredsstillende effekt av buprenorfin og/eller metadon eller som har omfattende bivirkninger av disse medikamentene?"

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

For mange pasienter som i dag ikke har tilstrekkelig effekt og / eller omfattende bivirkninger av metadon og / eller buprenorfin, vil det ha stor behandlingmessig betydning å få tilbud om et annet legemiddel som kan gjøre at de får god behandlingseffekt ved å være i LAR.

Regjeringen har besluttet at det skal gjennomføres forsøksprosjekt med heroinassistert behandling (HAB) i 2020 eller 2021. HAB kommer derfor høyst sannsynlig som tilbud i Bergen og Oslo i 2020 eller 2021. Dette forutsetter at diacetylmorfin (heroin) aksepteres som legemiddel i behandling av opioidavhengighet i Norge.

Målgruppen for HAB er et stykke på vei den samme som for langtidsvirkende morfintabletter – det vil si de som ikke opplever tilfredsstillende behandlingseffekt av metadon og/eller buprenorfin. Alternativet for pasienter i denne kategorien i Oslo og Bergen vil om få år være heroin. En del av dem ville kunnet ha bedre behandlingseffekt til langt lavere kostnad, ved bruk av langtidsvirkende morfintabletter. I nasjonal overdosestrategi heter det at: "Substitusjonsbehandling er det eneste behandlingstiltaket som radikalt reduserer overdosedødeligheten blant opioidbrukere (Clausen m. fl 2008)." Det er derfor viktig å nå en større målgruppe av opioidavhengige. Et utvidet utvalg av legemidler vil bidra til dette.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Ubehandlet er opioidavhengighet en lidelse med svært høy dødelighet og denne reduseres radikalt under LAR-behandling (Degenhardt 2011, Sordo 2017, Ma 2018).

Forventet effekt

Å kunne ta i bruk langtidsvirkende morfintabletter vil bidra til at flere pasienter i LAR får bedre behandlingseffekt. Det vil kunne bidra til å holde en høyere andel pasienter i behandling. Dessuten vil langtidsvirkende morfintabletter som behandlingsalternativ kunne få en del pasienter som har gått ut av LAR på grunn av misnøye med de ordinære substitusjonslegemidlene i LAR, til å søke seg tilbake til LAR.

Sikkerhet

Det er risiko forbundet med at substitusjonslegemidler brukt i LAR havner på det illegale markedet. Det gjelder også langtidsvirkende morfintabletter. Forskrivning og bruk av langtidsvirkende morfintabletter i LAR vil derfor være underlagt de samme kravene til overvåket inntak som øvrige substitusjonslegemidler. Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers doseringsintervall vil ha en mer gunstig risikoprofil enn Dolcontin med 8-12 timers intervall.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Legemiddelet vil i hvert fall og primært kunne være aktuelt ved utilfredsstillende effekt og/eller omfattende bivirkninger av metadon og/eller buprenorfin. Det anslås at det vil kunne brukes av minst 5 % av den norske LAR-populasjonen, altså minst 400 – 500 pasienter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det er vist at LAR er svært kostnadseffektiv behandling. I Sverige ble det i 2008 beregnet at samfunnet sparer om lag 1,8 million svenske kroner per år per pasient i metadonprogrammet (Nilsson og Wadeskog 2008). Stabil behandling i LAR bidrar til redusert sykелighet og kriminalitet (Skeie 2011, Bukten 2012). At et økt antall pasienter får stabil behandling i LAR ved innføring av langtidsvirkende morfintabletter bidrar derfor til å redusere kostnadene i andre deler av helsetjenesten og på andre samfunnsområder. Det vil ikke bli økte kostnader til overvåket inntak.

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

Som nevnt kommer denne forespørselen fordi legemiddelet av faglige grunner vurderes inn i de reviderte nasjonale retningslinjene, som forventes å tre i kraft første halvdel av 2020.

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

Bukten, A., Skurtveit, S., Gossop, M., Waal, H., Stangeland, P., Havnes, I., & Clausen, T. (2012). Engagement with opioid maintenance treatment and reductions in crime: a longitudinal national cohort study. *Addiction*, 107(2), 393-399. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03637.x

Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M., & McLaren, J. (2011). Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*, 106(1), 32-51.

Ma, J., Bao, Y. P., Wang, R. J., Su, M. F., Liu, M. X., Li, J. Q., . . . Lu, L. (2018). Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-018-0094-5
<https://www.nature.com/articles/s41380-018-0094-5>

Skeie, I., Brekke, M., Gossop, M., Lindbaek, M., Reinertsen, E., Thoresen, M., & Waal, H. (2011). Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *BMJ Open*, 1(1), e000130.

Sordo, L., Barrio, G., Bravo, M. J., Indave, B. I., Degenhardt, L., Wiessing, L., . . . Pastor-Barriuso, R. (2017). Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Bmj*, 357, j1550. doi: 10.1136/bmj.j1550

Mattick RP, Breen C., Kimber J., Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence The Cochrane database of systematic reviews (2014)

Mosdøl A, Ding K.Y, Hov L. Alternative opioid agonists in the treatment of opioid dependence: a systematic review [Alternative opioidagonister i behandling av opioid-avhengighet: en systematisk oversikt, 2017]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2017.

Nilsson I, Wadeskog A. Varje drogfri dag en framgång: SocioEkonomiskt Bokslut för Metadonprogrammet i Stockholm (2008).
<https://can.mikromarc.se/Mikromarc3/Web/detail.aspx?Unit=6465&db=can&Id=25981&SW=Wadeskog,%20Anders&SC=MV&LB=TI&MT=0&SU=6469&DG=0&ST=Normal&Browse=1&P=1>

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

Produktnavn: Sevre-Long (Mundipharma)

Produktnavn: Substitol (Mundipharma)

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

Legemidlene har ikke markedsføringstillatelse i Norge. Det er heller foreløpig ikke søkt om dette. De har markedsføringstillatelse i flere europeiske land, bl.a. Sveits og Østerrike, sannsynligvis etter nasjonale godkjenninger og ikke etter gjennomgang i EMA.

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

I regjeringserklæringen heter det at regjeringen vil "inkludere flere legemidler og sørge for økt valgfrihet i LAR". Helsedirektoratets Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet er under revisjon. Langtidsvirkende morfintabletter plass i reviderte nasjonale retningslinjer er under utredning. Beslutningsforums avgjørelse vil være av betydning for anbefalingen. Revidert retningslinje forventes i første halvdel av 2020.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen



Bestilling nr ID2019_059

Tittel på bestillingen:

Langtidsvirkende morfintabletter til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Morfin er et kjent virkestoff og finnes i dag flere legemiddelformer, hvorav flere depotformuleringer. Indikasjonen for bruk ved depottablett-formuleringene som er tilgjengelig på det norske markedet er ved sterke smerter, f.eks ved cancersmerter, postoperative smerter.
Doseringsregime for disse depottablettene er anbefalt doseringsintervall hver 12. time.

Dagens behandlingstilbud ved LAR består i dag primært av enten metadon (mikstur), buprenorfin (sublingvaltablett) eller kombinasjonspreparatet buprenorfin/nalokson (sublingvaltablett). Disse legemidlene må hentes ut og inntas under overvåking én eller flere ganger hver uke i apotek eller andre behandlingssteder. Forslagstiller informerer at noen titalls pasienter i LAR-systemet i dag får off-label-behandling med langtidsvirkende morfintabletter (Dolcontin® - dosert to ganger per dag).

Det innsendte forslaget omfatter langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid, som doseres én gang per dag. Forslagsstiller nevner to aktuelle preparater, Substitol og Sevre-Long. Ingen av disse preparatene har i dag norsk markedsføringstillatelse. Forslagsstiller informerer at de har markedsføringstillatelse i andre europeiske land, bl. a. Sveits og Østerrike. Legemiddelverket kan ikke se at det er søkt om norsk MT for de foreslåtte legemidlene.

Forslagstiller angir at metoden er tatt i bruk og anslås at det vil kunne brukes av minst 5 % av den norske LAR-populasjonen, altså minst 400 – 500 pasienter.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

De aktuelle legemidlene har ikke tilgjengelige priser, ettersom det p.t. ikke har søkt om markedsføringstillatelse for «Substitol» eller har norsk markedsføringstillatelse for «Sevre-Long».

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Ikke søkt

Leveringstid:

Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Forslaget gjelder metodevurdering av legemidler uten norsk MT. Det er ikke kjent om MT-innehaver for de aktuelle legemidlene (Mundipharma) vurderer å søke om norsk MT for disse.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_059

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Christian Ohldieck

E-post: Christian.Ohldieck@helsedir.no

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Finansieringsansvaret for LAR-behandling er plassert hos RHF-ene. Legemidlet har ikke MT og er ikke søkt om i EMA, men har MT i noen europeiske land. Viktig med vurdering av kostnader ved uregistrerte legemidler

Saksnummer 99-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_060_ Langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller leder arbeidet med revisjon av den nasjonal faglige retningslinjen i Helsedirektoratet.
- Metoden som foreslås vil komme i tillegg til og vil suppleredagens utvalg av legemidler i LAR.
- Behandling med langtidsvirkende naltrekson skiller seg fra vedlikeholdsbehandling med opioidagonister (substitusjonsbehandling) ved at opioidreseptorene blokkeres slik at bruk av opioidagonister normalt ikke vil ha effekt (blokadebehandling).
- For pasienter som er motiverte for å avslutte sin bruk av substitusjonslegemidlene er naltrekson et legemiddel som beskytter mot tilbakefall til bruk av opioider og mot overdoser. Langtidsvirkende naltrekson kan også være et behandlingsalternativ for opioidavhengige som ikke ønsker å begynne behandling med opioidagonist.
- Pasienter som ønsker å trappe ned og avslutte sin bruk av sitt substitusjonslegemiddel har per i dag ikke ordinær tilgang til langtidsvirkende naltrekson. Det pågår for tiden et stort forskningsprosjekt med dette legemiddelet ved fire av landets helseforetak med særlig fokus på recovery og avhold fra illegale rusmidler over tid.
- Langtidsvirkende naltrekson er omtalt i den nylig publiserte nasjonale overdosestrategien for 2019-2022. Det heter der at SERAF har gjennomført et vellykket forskningsprosjekt med depotmedisinering med naltrekson. Naltreksonbehandling vil kunne bli et godt supplement til LAR og vil kunne forebygge overdosedødsfall. Studien videreføres.
- Spørsmålet om hvorvidt naltrekson bør være og kan bli et substitusjonslegemiddel i LAR drøftes i arbeidsgruppen som utarbeider utkast til revisjon av eksisterende LAR-retningslinje.
- En særlig utfordring er at legemiddelet ikke er godkjent for et europeisk marked og derfor foreløpig bare kan brukes i forskningssammenheng. Legemidlet «Vivitrol» har MT i USA og Russland for eksempel.
- Det er vanskelig å si, men det er ventet at kanskje mellom 5 og 10 % av LAR-populasjonen, det vil si et sted mellom 400 og 800 pasienter er aktuelle for behandling med metoden. I tillegg forventes det at en andel av opioidavhengige som per i dag ikke er i LAR, vil ønske seg behandling med langtidsvirkende naltrekson.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Jamfør forslaget om langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), kan ikke Legemiddelverket se at det er søkt om markedsføringstillatelse for dette legemidlet. Forslagsstiller informerer om at legemidlet ikke har MT i Norge eller EU, og foreløpig kun er tilgjengelig i USA, Russland og Ukraina.
- Ikke tilgjengelig pris, ettersom det p.t. ikke har søkt om markedsføringstillatelse
- Forslaget gjelder metodevurdering av et legemiddel uten norsk MT. Det er ikke kjent om MT-innehaver vurderer å søke om norsk MT for dette legemidlet.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

NYE METODER

Innspill fra fagmiljø: Etterspurt at medikamentet godkjennes i Norge. Pasientgruppen er sammensatt og mangfoldig og vi har erfart gjennom flere år med LAR-behandling at standardmedikamentene ikke fungerer på alle, og at det er ønskelig og ha et bredere utvalg.

Samlet vurdering / prioritering: Avvente hurtig metodevurdering til det søkes om MT?

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det foreligger en omfattende vitenskapelig litteratur som må anses som en adekvat dokumentasjon på legemiddelets virkemekanismer, effekt av klinisk bruk, tolerabilitet og sikkerhet. Metoden anses å ha et tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å kunne gjøre en metodevurdering.

I motsetning til opioid agonist basert LAR-medisinering, anses ikke langtidsvirkende naltrekson injeksjoner som en livslang behandling, men brukes over en tidsperiode for å komme av opioider eller beskytte seg mot opioider etter langvarig avholdenhet, eks. etter døgn-behandling eller fengsel. En betydelig andel av de som har fått behandling med langtidsvirkende naltrekson injeksjoner i en tilstrekkelig lang periode, har vist å kunne fortsette sin opiatavholdenhet over tid uten andre legemidler eller opioid agonister.

Metoden har vakt betydelig interesse i Norge, og det er for tiden stor pågang fra opioidavhengige personer som ønsker slik behandling i forbindelse med et pågående forskningsprosjekt ved fire ulike helseforetak i Norge.

Metoden vurderes å ville kunne bli et egnet tilbud for en del av målgruppen med opioid avhengighet og med det forventes å bidra til at flere i målgruppen kommer inn i en trygg behandlingsform for personer som kan nyttiggjøre seg behandling med opioid antagonist.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for LAR behandling er plassert hos RHF-ene.

Legemidlet er uregistrert i Europa, har MT i USA og Russland. Viktig å vurdere kostnader med uregistrerte legemidler.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Helsedirektoratet

Navn på kontaktperson:

Christian Ohldieck

Telefonnummer:

47318419

E-postadresse:

Christian.ohldieck@helsedir.no

Dato og sted:

"Klikk her og skriv"

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Innføring av langtidsvirkende Naltreksoninjeksjoner som legemiddel i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Naltrekson er en opioid fullantagonist som finnes i depotformuleringer til injeksjon med én måneds virketid. Antagonister gir ingen opioideffekter i cellene, men binder seg til opioidreseptorene og blokkerer disse slik at opioidagonister (som heroin, morfin, metadon og buprenorfin) ikke får bundet seg til disse reseptorene. For pasienter som er motiverte for å avslutte sin bruk av substitusjonslegemidlene metadon og buprenorfin er langtidsvirkende naltrekson et legemiddel som beskytter mot tilbakefall. Langtidsvirkende naltrekson kan også være et behandlingsalternativ for opioidavhengige som ikke ønsker å begynne behandling med opioidagonist.

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

I dag er det opioidagonistene metadon, buprenorfin og buprenorfin-nalokson som er tilgjengelige som substitusjonslegemidler i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Nylig publisert forskning viser at langtidsvirkende naltrekson gir like gode resultater som buprenorfin-naloxone på retensjon i behandling og redusert bruk av illegale opioider, og er like trygt med tanke på bivirkninger. Pasienter som ønsker å trappe ned og avslutte sin bruk av sitt substitusjonslegemiddel har per i dag ikke ordinær tilgang til langtidsvirkende naltrekson, som beskytter mot tilbakefall til bruk av opioider og mot overdoser. Det pågår for tiden et stort forskningsprosjekt med dette legemiddelet ved fire av landets helseforetak med særlig fokus på recovery og avhold fra illegale rusmidler over tid.

Behandling med langtidsvirkende naltrekson skiller seg fra vedlikeholdsbehandling med opioidagonister (substitusjonsbehandling) ved at opioidreseptorene blokkeres slik at bruk av opioidagonister normalt ikke vil ha effekt (blokadebehandling). Behandlingsprinsippet er derfor annerledes enn ved substitusjonsbehandling.

Nyere publikasjoner har også vist at langtidsvirkende naltrekson ikke har negative effekter på søvn, angstsymptomer, depressive symptomer eller langvarig smerte sammenliknet med buprenorfin-nalokson.

Metoden som foreslås (naltrekson depotinjeksjoner) vil komme i tillegg til og vil supplere dagens utvalg av legemidler i LAR.

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

Er metoden relevant for utfasing?

☐
☒

Langtidsvirkende naltrekson er godkjent av FDA i USA for bruk mot opioidavhengighet siden 2010 og mot alkoholavhengighet siden 2006. Legemiddelet er også i klinisk bruk i Russland og i Ukraina. Naltrekson i tablettform er godkjent for salg i Norge, primært for indikasjonen alkoholavhengighet.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☒

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

☐

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

Naltrekson depotinjeksjon er en medisinsk behandling med en opioid-antagonist. Legemiddelet bidrar til at pasienter på en trygg måte kan avslutte sin bruk av substitusjonslegemidlene metadon eller buprenorfin, som del av sin rehabilitering. Alternativt vil opioidavhengige kunne velge seg langtidsvirkende naltrekson i stedet for opioidagonist som behandling i LAR, fra oppstart av behandlingen. Legemiddelassistert rehabilitering er definert som spesialisthelsetjeneste i hele behandlingsforløpet

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 7. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | ☐ | ☒ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☒ | ☐ |

Lov om spesialisthelsetjenester og forskrift om legemiddelassistert rehabilitering slår fast av LAR er spesialisthelsetjeneste, og har dermed finansieringsansvar for innkjøp av legemidler brukt i LAR.

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

Langtidsvirkende naltrekson er omtalt i den nylig publiserte nasjonale overdosestrategien for 2019-2022. Det heter der at "SERAF har gjennomført et vellykket forskningsprosjekt med depotmedisinering med naltrekson. Naltreksonbehandling vil kunne bli et godt supplement til LAR og vil kunne forebygge overdosedødsfall (Solli m. fl 2018). Studien videreføres. Spørsmålet om hvorvidt naltrekson bør være og kan bli et substitusjonslegemiddel i LAR drøftes i arbeidsgruppen som utarbeider utkast til revisjon av eksisterende LAR-retningslinje. En særlig utfordring er imidlertid at legemiddelet ikke er godkjent for et europeisk marked og derfor foreløpig bare kan brukes i forskningssammenheng."

Forslagsstiller er prosjektleder for arbeidet med å revidere nasjonal retningslinje for LAR. Det er fra Helsedirektoratets side av faglige grunner ønskelig å utrede bruk av langtidsvirkende naltrekson som substitusjonslegemiddel i LAR, i revidert nasjonal retningslinje.

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

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

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

Langtidsvirkende naltrekson (depotinjeksjon) har som målgruppe opioidavhengige som ønsker å avslutte sin bruk av opioidagonister. Dette kan være pasienter som er i LAR og som ønsker å avslutte behandlingen med opioidagonister eller opioidavhengige som bruker illegale opioidagonister, men som ønsker langtidsvirkende naltrekson i stedet for metadon eller buprenorfin i LAR. Dersom legemiddelet kommer i bruk vil det ha positive konsekvenser for pårørende, siden pasienten blir beskyttet mot overdoser og overdosedødsfall. Behandlingen krever langt sjeldnere oppmøte ved apotek eller behandlingssted, da injeksjonen settes kun én gang per måned. Dette innebærer at langtidsvirkende naltrekson kan være et egnet tiltak for opioidavhengige som per i dag ikke klarer å møte til daglige avtaler, og som ikke klarer å gjøre seg nytte av det eksisterende behandlingstilbudet.

Langtidsvirkende naltrekson kan også være et alternativ for opioidavhengige som av ulike årsaker ikke ønsker LAR. Det er estimert at kun ca 60% av opioidavhengige er i LAR. Opioidavhengige som ikke er i LAR er i særlig stor grad utsatt for overdosefare. Langtidsvirkende naltrekson kan derfor gi beskyttelse i perioder den opioidavhengige er særlig utsatt for overdose, som etter løslatelse fra fengsel eller etter opphold i behandlingsinstitusjon uten substitusjonsbehandling. Erfaringen fra de norske forskningsprosjektene tilsier at en andel av pasientene som fikk langtidsvirkende naltrekson i en begrenset periode lyktes med å avslutte behandlingen uten tilbakefall til bruk av heroin og andre opioider.

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

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

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

Hovedproblemstillingen bør være om langtidsvirkende naltrekson-injeksjoner er trygge og virkningsfulle legemidler brukt i LAR for pasienter som ønsker å avslutte sin bruk av opioidagonister. En bør undersøke om pasientene ved klinisk bruk av langtidsvirkende naltrekson opplever effekt på opioidsuget og på bruk og virkning av opioidagonister, og dessuten undersøke brukertilfredshet og graden av bivirkninger som oppleves under behandling med legemiddelet. Senter for rus- og avhengighetsforskning har utarbeidet en kunnskapsrapport om legemiddelet, som var ferdigstilt i april 2018: "Oppdatering av kunnskapsstatus om bruk av naltrekson i behandling av opioidavhengighet". Rapporten ble bestilt av Helsedirektoratet i forbindelse med arbeidet med revisjon av nasjonal retningslinje for LAR.

Det bør nevnes at langtidsvirkende naltrekson ikke umuliggjør bruk av potente opioidagonister på akuttmedisinsk indikasjon eller anestesi (akutt kirurgi, skader osv). Det finnes også gode og velprøvde strategier for smertelindring og anestisering ved mindre omfattende kirurgiske inngrep eller skader for personer som bruker langtidsvirkende naltrekson.

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

Det er viktig at pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) som avslutter bruk av metadon eller buprenorfin, får beskyttelse mot skadevirkninger ved bruk av heroin og andre opioidagonister i perioden etter avsluttet bruk av metadon eller buprenorfin. Beskyttelse mot bruk av opioider gir beskyttelse mot overdosedødsfall og mot sykdommer forbundet med injeksjon, og det hjelper pasienten til å stabilisere sin tilværelse.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Ubehandlet opioidavhengighet er forbundet med vesentlig forhøyet dødelighet og sykkelighet. Fasen etter endt nedtrapping på opioidagonister, hvor langtidsvirkende naltrekson har sitt bruksområde, er forbundet med særlig høy dødelighet på grunn av at pasienten har redusert toleranse for opioider. (Degenhardt 2011, Sordo 2017, Ma 2018)

Forventet effekt

Det er forventet at pasienter som ønsker å avslutte bruken av opioidagonister, herunder metadon og buprenorfin, med bruk av langtidsvirkende naltrekson i langt større grad har mulighet til å lykkes med dette på en trygg måte. Det forventes videre at langtidsvirkende naltrekson som et legemiddel-alternativ i LAR vil kunne tiltrekke seg opioidavhengige som per i dag ikke er i aktiv behandling, og som på grunn av dette er særlig utsatt for overdosefare. Legemiddelet er forbundet med få bivirkninger. Det er ingen kjente interaksjoner med vanlig brukte legemidler.

Sikkerhet

Noen pasienter opplever at vanskelige erfaringer fra tidligere i livet i større grad trenger bearbeiding når en avslutter bruken av metadon eller buprenorfin og begynner med langtidsvirkende naltrekson. Det er få bivirkninger forbundet med langtidsvirkende naltrekson. Ved avslutning av bruk av langtidsvirkende naltrekson vil pasienten ha svært lav toleranse for opioider, og således være i fare for overdoser ved et eventuelt tilbakefall til bruk av opioider.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er vanskelig å si, men kanskje mellom 5 og 10 % av LAR-populasjonen, det vil si et sted mellom 400 og 800 pasienter. I tillegg forventes det at en andel av opioidavhengige som per i dag ikke er i LAR, vil ønske seg behandling med langtidsvirkende naltrekson. Langtidsvirkende naltrekson kan også i noen grad brukes utenfor LAR i situasjoner der opioidavhengige avslutter en "beskyttet" tilværelse uten bruk av opioider og derfor har lav opioid-toleranse, og hvor det er ønskelig å beskytte seg mot overdose i den første kritiske perioden (særlig første måned). Dette kan for eksempel være etter endt soningsopphold eller endt behandlingsopphold i institusjon (Bukten et al, 2017).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

De regionale helseforetakene betaler per i dag både for innkjøp av substitusjonslegemidler til bruk i LAR, og for overvåket inntak av disse. Langtidsvirkende naltrekson-injeksjoner settes én gang månedlig, av helsepersonell. Det innebærer at en måneds forbruk av dagsdoser med metadon eller buprenorfin kan erstattes av én injeksjon månedlig med langtidsvirkende naltrekson. I tillegg kommer at det ikke lenger vil være behov for overvåket inntak av substitusjonslegemiddelet, som også vil være kostnadsbesparende. Det vil videre være mindre behov for urinprøver enn ved behandling med metadon eller buprenorfin. Langtidsvirkende naltrekson kan bidra til at pasienter kan avslutte medikamentell behandling på en trygg måte. Det er mange eksempler på dette fra nyere norsk forskning. Dette bidrar i sin tur til at det er færre pasienter som trenger LAR, som vil være kostnadsbesparende.

I hvor stor grad dette vil være kostnadseffektivt avhenger selvsagt av hvilken pris langtidsvirkende naltrekson-injeksjoner får i Norge.

Ved bruk av langtidsvirkende naltrekson i stedet for opioidagonister, frigjøres det også tid for helsepersonell siden det ikke lenger er behov for hyppige overvåket inntak av metadon og buprenorfin, og det blir mindre omfattende legemiddelhåndtering og narkotikaregnskap. Tiden som frigjøres kan brukes til annen pasientbehandling.

Kost/nyttestudie fra USA har vist til redusert bruk av innleggelser og akutt-tjenester for pasienter som har brukt langtidsvirkende naltrekson sammenliknet med pasienter som har brukt opioidagonister.

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

Revisjon av nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet pågår. En vurderer å ta inn langtidsvirkende naltrekson som del av LAR, som et tilbud til pasienter som ønsker å avslutte sin bruk av metadon eller buprenorfin eller som ønsker naltrekson ved oppstart i LAR.

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

Tanum, L., Solli, K.K. *Rapport, SERAF, UiO.* (2018): "Oppdatering av kunnskapsstatus om bruk av naltrekson i behandling av opioidavhengighet".

Ma, J., Bao, Y-P., Wang, R-J., Su, M-F., Liu, M-X., Li, J-Q., Degenhardt, L., Farrell, M., Blow, F., Ilgen, M., Shi, J., Lu, L. (2018): Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. doi.org/10.1038/s41380-018-0094-5

Tanum, L., Solli, K. K., Latif, Z. E., Benth, J. S., Opheim, A., Sharma-Haase, K., Kunoe, N. (2017). Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry*, 74(12), 1197-1205. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3206

Solli, K. K., Latif, Z. E., Opheim, A., Krajci, P., Sharma Haase, K., Tanum, L., & Kunoe, N. (2018). Effectiveness, safety and feasibility of extended-release naltrexone for opioid dependence: a nine-month follow-up to a three-month randomized trial. *Addiction*, 113(10), 1840-1849. doi:doi:10.1111/add.14278

Lee, J. D., Nunes, E. V., Jr., Novo, P., Bachrach, K., Bailey, G. L., Bhatt, S., Rotrosen, J. (2017). Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 391(10118), 309-318. doi:10.1016/S0140-6736(17)32812-X

Shah, A., Duncan, M., Atreja, N., Tai, K. S., & Gore, M. (2018). Healthcare utilization and costs associated with treatment for opioid dependence. *J Med Econ*, 21(4), 406-415. doi:10.1080/13696998.2018.1427101

Krupitsky, E., Nunes, E. V., Ling, W., Illeperuma, A., Gastfriend, D. R., & Silverman, B. L. (2011). Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet*, 377(9776), 1506-1513. doi:10.1016/s0140-6736(11)60358-9

Latif, Z. E., Saltyte Benth, J., Solli, K. K., Opheim, A., Kunoe, N., Krajci, P., Tanum, L. (2018). Anxiety, Depression, and Insomnia Among Adults With Opioid Dependence Treated With Extended-Release Naltrexone vs Buprenorphine-Naloxone: A Randomized Clinical Trial and Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3537

Latif, Z.-e.-H., Solli, K. K., Opheim, A., Kunoe, N., Benth, J. Š., Krajci, P., Tanum, L. (2019). No increased pain among opioid-dependent individuals treated with extended-release naltrexone or buprenorphine-naloxone: A 3-month randomized study and 9-month open-treatment follow-up study. *The American Journal of Addictions*, 0(0). doi:10.1111/ajad.12859

Bukten, A., Stavseth, M. R., Skurtveit, S., Tverdal, A., Strang, J., & Clausen, T. (2017). High risk of overdose death following release from prison: variations in mortality during a 15-year observation period. *Addiction*, 112(8), 1432-1439. doi: 10.1111/add.13803

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

Produktnavn: Vivitrol® (Alkermes, Inc.Irland)

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

Vivitrol® har ikke markedsføringstillatelse i Norge eller i andre land i EU Det er foreløpig kun i USA, Russland og Ukraina at Vivitrol® har markedsføringstillatelse.

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

I regjeringserklæringen heter det at regjeringen vil "inkludere flere legemidler og sørge for økt valgfrihet i LAR". Helsedirektoratet vurderer bruk av langtidsvirkende naltrekson som legemiddel i norsk LAR og at det får en plass i den reviderte nasjonale retningslinjen for behandling av personer med opioidavhengighet, når disse trer i kraft, sannsynligvis i løpet av første halvdel av 2020.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen



Bestilling nr ID2019_060

Tittel på bestillingen:

Langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Naltrekson er et kjent virkestoff og finnes i dag på det norske markedet i tablettform. Indikasjonen for bruk er

- rusavvente pasienter som har vært opioidavhengige
- alkoholavhengighet

Dagens behandlingstilbud ved LAR består i dag primært av enten metadon (mikstur), buprenorfin (sublingvaltablett) eller kombinasjonspreparatet buprenorfin/nalokson (sublingvaltablett). Disse legemidlene må hentes ut og inntas under overvåking én eller flere ganger hver uke i apotek eller andre behandlingssteder. Det aktuelle legemidlet administreres som injeksjoner som administreres én gang per måned, og representerer således et nytt behandlingsprinsipp for den aktuelle pasientpopulasjonen. Ingen andre lignende legemidler i bruk i Norge i dag.

Jamfør forslaget om Langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), kan ikke Legemiddelverket se at det er søkt om markedsføringstillatelse for dette legemidlet. Forslagsstiller informerer om at legemidlet ikke har MT i Norge eller EU, og foreløpig kun er tilgjengelig i USA, Russland og Ukraina.

Forslagsstiller anslår at antall pasienter er vanskelig å anslå, men kanskje mellom 5-10 % av LAR-populasjonen, et sted mellom 400 og 800 pasienter. I tillegg forventes det at en andel av opioidavhengige som per i dag ikke er med i LAR, vil ønske denne behandlingen også.

Legemiddelkostnader (inkl. mva):

Det aktuelle legemidlet har ikke tilgjengelig pris, ettersom det p.t. ikke har søkt om markedsføringstillatelse

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Ikke søkt

Leveringstid:

Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Forslaget gjelder metodevurdering av et legemiddel uten norsk MT. Det er ikke kjent om MT-innehaver vurderer å søke om norsk MT for dette legemidlet.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_060

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Christian Ohldieck

E-post: Christian.Ohldieck@helsedir.no

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Finansieringsansvaret for LAR behandling er plassert hos RHF-ene. Legemidlet er uregistrert i Europa, har MT i USA og Russland. Viktig å vurdere kostnader med uregistrerte legemidler

Saksnummer 100-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_063_Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Gjelder en indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering i EMA.
- Den søkte indikasjonen omhandler pasienter med tilbakefall av spiserørskreft hvis tumor uttrykker PD-L1 med en CPS (combined positive score) ≥ 10 .
- Administreres intravenøst.
- Foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering.
- Foreligger en fase III studie som er estimert avsluttet i desember 2020. Den søkte indikasjonen omhandler en subgruppe av totalpopulasjonen i denne studien.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering; en kostnad-nytte analyse.

Innspill fra leverandør:

- Innspill fra leverandør som er MSD
- I 2017 ble 108 pasienter diagnostisert i avansert stadium spiserørskreft. Basert på nye tilfeller spiserørskreft i 2017 utgjør dette potensielt 23 pasienter for indikasjonen, behandling av pasienter med tilbakefall av spiserørskreft hvis tumor uttrykker PD-L1 med en CPS (combined positive score) >10 . Pasientgrunnlaget baseres på at 35% av tilfellene uttrykker CPS >10 og at 60% vil få videre behandling etter førstelinjebehandling.
- Keytruda er et etablert legemiddel som nå har gjennomgått mange hurtige metodevurderinger og vist god effekt på mange indikasjoner. På bakgrunn av dette og at aktuell indikasjon potensielt omfatter få nye pasienter hvert år, foreslår vi at denne metoden henvises til et forenklet /differensiert løp ref. Legemiddelverkets forslag.
- MSD ønsker å bidra med dokumentasjon til en metodevurdering

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill

Helse Nord RHF:

Ingen innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Påvirker nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft. Sist utgitt 25.11.2015. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHFene siden 01.05.2017. Ingen endring av finansieringsansvar.

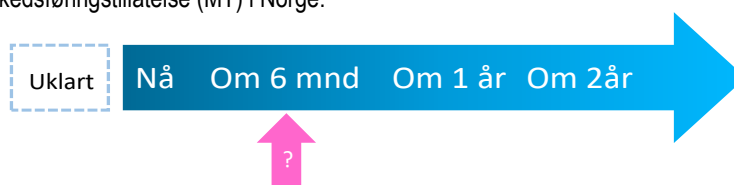


Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Mage og tarm
Virkestoffnavn: pembrolizumab
Handelsnavn: Keytruda
ATC-kode: L01XC18 (Monoclonal antibodies)
MT søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V.(1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff, som bindes til programmert celledød-1 (PD-1) -reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons (1). Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller.

Pembrolizumab har fra tidligere indikasjon for behandling av en rekke andre kreftformer, se preparatomtale for mer informasjon (1). Den søkte indikasjonen omhandler en subgruppe av totalpopulasjonen i studie [NCT02564263](#); pasienter med tilbakefall av spiserørskreft hvis tumor uttrykker PD-L1 med en CPS (combined positive score) ≥ 10 (2).

Pembrolizumab er formulert som konsentrat til infusjonsvæske og administreres intravenøst (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Spiserørskreft er den 8. vanligste kreftform på verdensbasis og den 6. vanligste årsak til kreftrelatert død (3). Gjennomsnittlig alder ved påvisning av spiserørskreft er 67 år i Norge, og kreftformen er tre ganger hyppigere hos menn enn hos kvinner. I 2017 fikk 285 spiserørskreft i Norge, 213 menn og 72 kvinner (4). De fleste tilfellene blir diagnostisert i avansert stadium og fem års relativ overlevelse for hele pasientgruppen var i perioden 2009-13 14.8% (3). De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom og adenokarsinom, med en klar overvekt av adenokarsinom (3). Plateepitelkarsinom er klart relatert til livsstil, med tobakk og brennevin som viktigste risikofaktorer. Adenokarsinom i spiserøret er den kreftformen som prosentvis øker mest i verden – også i Norge – og en antar at dette er relatert til økende overvekt og gastroesofageal refluks.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram for pasienter med spiserørskreft fra 2015 (3). Ved metastatisk og utbredt sykdom vurderes 2. linjebehandling for pasienter med god allmentilstand. Irinotecan- eller taxanbaserte regimer kan vurderes. Ramucirumab er vist å ha en tilleggseffekt mtp overlevelse spesielt i kombinasjon med paclitaxel, men også i mindre grad i monoterapi.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert 14 unike registrerte forslag/ID for virkestoffet pembrolizumab (se [Nye metoder](#)).
- 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 registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (5).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (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
Voksne pasienter med tilbakefall av spiserørskreft (N=628)	Pembrolizumab 200 mg intravenøst dag 1 i en 21 dagers syklus, opptil 35 behandlinger	Paclitaxel, eller docetaxel eller irinotecan	Totaloverlevelse (OS)	NCT02564263 , fase 3	Estimert avsluttet desember 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Statens Legemiddelverk; Preparatomtale pembrolizumab (Keytruda). Hentet 24. april fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
2. Mercks News Release (November 2018): Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) Significantly Improved Overall Survival (OS) Compared to Chemotherapy in Patients with Advanced Esophageal or Esophagogastric Junction Carcinoma Whose Tumors Express PD-L1 (CPS ≥10). Tilgjengelig fra: <https://www.mrknewsroom.com/news-release/oncology/mercks-keytruda-pembrolizumab-significantly-improved-overall-survival-os-compa>
3. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med spiserørskreft](#) (2015). Nasjonale faglige retningslinjer (IS-2413). Oslo: Helsedirektoratet.
4. Cancer in Norway 2017: Krefregisteret. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
5. *Pembrolizumab for previously treated oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer ID1357*. (2019). (In development [GID-TA10322]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 11. april 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10322>
6. *Pembrolizumab (KEYTRUDA®) for advanced, metastatic oesophageal cancer – second line*. (2017). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 13.05.2019
Siste oppdatering 13.05.2019

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2019_063
Metodens tittel:	Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XV

Navn på leverandør / produsent:	MSD (NORGE) AS
Organisasjonsnummer:	921 386 540
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Keytruda, se forøvrig Felleskatalogen for resterende legemidler
Kontaktperson med kontaklinformasjon:	Sylvi Nguyen sylvi.nguyen@merck.com

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja/Nei
Nei, ikke for denne indikasjonen.

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Ja/Nei
Ja Hvis legemidlet er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: 25.11.2015 Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk: Hele Norge En lang rekke indikasjoner er regulatorisk godkjent i EMA og Norge . Beslutningsforum har godkjent ulike indikasjoner i Norge. Per 04.06.2019 er følgende godkjent av Beslutningsforum: ID-nr 2014_034: Pembrolizumab (Keytruda) for behandling av avansert malignt melanom ID-nr 2014_041: Pembrolizumab (Keytruda) Andrelinjebehandling av ikkesmåcellet lungekreft ID-nr 2016_067: Førstelindebehandling av ikke-småcellet lungekreft ID-nr 2017_005: Pembrolizumab for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom

ID-nr 2017_060: Hurtig metodevurdering av pembrolizumab (Keytruda) til behandling av blærekreft (urotelkarsinom).
ID-nr 2018_043: Hurtig metodevurdering av pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksd og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjehandling av ikke-småcellet lungekreft.

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?

I så fall beskriv:

MELANOM

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer:

Anbefaling: Pasienter med inoperabelt stadium 3 eller stadium 4 uten BRAFmutasjon:
1. linje PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab). Evidensgrad A¹.

LUNGE

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

- Anbefaling: førstelinjehandling ved pd-l1-uttrykk >50% uten alkeller egfr-mutasjoner Pembrolizumab (200 mg flat dose hver 3. uke) tilbys inntil progresjon eller inntil to år (A)
- Anbefaling: progresjon NSCLC Pasienter med PD-L1 uttrykk i tumor og som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for immunterapi med atezolizumab (1200 mg hver 3. Uke). Et eventuelt valg av nivolumab (3 mg/kg hver 2. uke) eller pembrolizumab (2 mg/kg hver 3. uke) bør grunngis i journal (A)¹.

BLÆRE

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft:

- Immunterapi med PD-1 hemmeren pembrolizumab har høyest evidens med dokumentert effekt på overlevelse og anbefales som 2. linjes behandling. A (nivå 1b)¹.

LYMFOM

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer:

- Anbefaling: «Vurder behandlingsmål nøye for denne gruppen i samråd med regionalt referansesykehus. Brentuximab vedotin er et effektivt og lite toksisk behandlingsvalg for denne pasientgruppen og kan brukes som en bro til allogen transplantasjon eller kombineres med strålebehandling. PD-1 hemmere er et nytt behandlingsalternativ med immunologisk effekt. ...» Evidensgrad B
- Omtale: PD-1 hemmere er effektive ved klassisk HL og både Pembrolizumab og Nivolumab har vist gode responsrater og gunstig toksistetsprofil. Begge er godkjent av Beslutingsforum for pasienter med residiv eller refraktær sykdom og som har gjennomgått både HMAS og Brentuximab Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer 71 vedotin. Pembrolizumab er også godkjent for pasienter som har residiv etter Brentuximab vedotin og som ikke er egnet eller kvalifisert for HMAS¹.

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?
Nei

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?
Ad pasientantall i metodevarslet: I 2017 ble 108 pasienter diagnostisert i avansert stadium spiserørskreft². Basert på nye tilfeller spiserørskreft i 2017 utgjør dette potensielt 23 pasienter for indikasjon XV, behandling av pasienter med tilbakefall av spiserørskreft hvis tumor uttrykker PD-L1 med en CPS (combined positive score) ≥ 10. Pasientgrunnlaget baseres på at 35% av tilfellene uttrykker CPS >10 og at 60% vil få videre behandling etter førstelinjebehandling³⁻⁴. Ad type metodevurdering MSD foreslår at denne indikasjonen henvises til differensiert løp, ref Legemiddelverkets forslag om forenklete løp Keytruda er et etablert legemiddel som nå har gjennomgått mange hurtige metodevurderinger og vist god effekt på mange indikasjoner. På bakgrunn av dette og at indikasjon XV potensielt omfatter få nye pasienter hvert år, foreslår vi at denne metoden henvises til et forenklet /differensiert løp ref. Legemiddelverkets forslag d. andre forenklinger.

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?
Nei

Øvrige kommentarer
MSD ber om forenklet løp, se over

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?
Ja

Interesser og eventuelle interessekonflikter -til den leverandør/produzent som sender inn dette innspill Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.) Beskriv kortfattet: MSD Norge AS markedsfører Keytruda i Norge
--

¹ <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer>

² <https://sb.kreftregisteret.no/insidens/>

³ <https://www.ascopost.com/issues/february-10-2019/keynote-181-pembrolizumab-vs-chemotherapy-in-advanced-esophageal-cancer/>

⁴ <https://www.dovepress.com/second-line-docetaxel-based-chemotherapy-after-failure-of-fluorouracil-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>

Drammen, 05.06.19

MSD Norge AS

Sylvi Nguyen

Helseøkonom

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_063

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. Sist utgitt 25.11.2015.

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.17 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 101-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_064_Docetaksel (Taxotere) i kombinasjon med androgensuppressiv behandling, med eller uten tillegg av prednison eller prednisolon, til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakraft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Gjelder en indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering i EMA.
- Et cytostatikum som virker ved å binde seg til og inaktivere mikrotubuli i kreftcellene. Dette hemmer cellenes evne til å dele seg, og fører til at cellene dør.
- Docetaksel er allerede godkjent i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av hormonrefraktær metastaserende prostatakraft, samt en rekke andre kreftformer.
- Administreres intravenøst.
- Identifisert flere relevante internasjonale systematiske oversikter.
- Foreligger tre fase II/III studier; to som er publisert og en som er estimert fullført i 2024 (publikasjon foreligger).
- Legemiddelverket foreslår å avvente bestilling.

Innspill fra leverandør:

- Innspill fra leverandør som er Aventis Pharma – Sanofi-Aventis Norge AS
- Legemiddelet er ikke tatt i bruk som Taxotere, men tilgjengelig gjennom andre generiske alternativer av docetaksel
- Sanofi har ikke pris på docetaksel (Taxotere) i Norge, og har ikke hatt det på mange år. Grunnen til dette er inntreden av generika, anbudsmarked og et prisnivå som ikke lenger gjorde det mulig for Sanofi å opprettholde tilstedeværelse i markedet. Av den grunn kommer vi ikke til å utarbeide en metodevurdering på indikasjonsutvidelsen av dette produktet.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill

Helse Nord RHF:

Ingen innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Handlingsprogram for prostatakreft. Dette er under oppdatering. Det jobbes for at dette skal publiseres til høsten 2019. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Medikamentet, med samme indikasjon, samsvarer med anbefalingene som vil komme i det oppdaterte handlingsprogrammet, samt i alle de nordiske, europeiske og amerikanske retningslinjene.

Dette er et velprøvd medikament som har vært brukt over lang tid (opptil flere tiår) for mange kreftdiagnoser og ulike indikasjoner, nå søkt om indikasjonsutvidelse.

Det er allerede krav til kunnskapsgrunnlaget (gradering) for anbefalingene i handlingsprogrammene. Vi anbefaler en forenklet vurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHFene siden 01.05.2017. Ingen endring av finansieringsansvar.

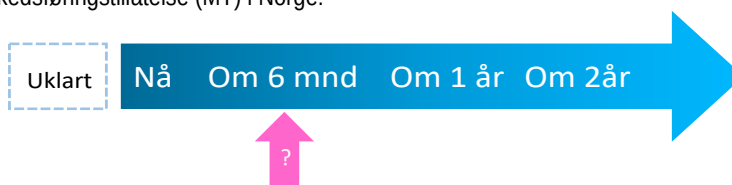


Docetaxel (Taxotere) i kombinasjon med androgensuppressiv behandling, med eller uten tillegg av prednison eller prednisolon, til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakref

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Nyrer og urinveier;
Virkestoffnavn: Docetaxel
Handelsnavn: Taxotere
ATC-kode: L01C D02
MT søker/innehaver: Aventis Pharma
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Docetaxel er et cytostatikum som virker ved å binde seg til å inaktivere mikrotubuli i kreftcellene. Dette hemmer cellenes evne til å dele seg, og fører til at cellene dør (2). Docetaxel er allerede godkjent i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av hormonrefraktær metastaserende prostatakref, samt en rekke andre kreftformer (3). Det antas at indikationsutvidelsen omfatter bruk av docetaxel i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT), med eller uten tillegg av prednison eller prednisolon, til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakref (1). Docetaxel administreres som intravenøs infusjon.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Prostatakref er den mest vanlig kreftformen blant menn i Norge, med om lag 5000 nye tilfeller hvert år. Omtrent 10–15 % av pasientene har fjernmetastaser ved diagnostidspunktet. Det er et økende behandlingstilbud til disse pasientene, og stadig færre pasienter dør av prostatakref hvert år. Rundt 30 000 pasienter lever med prostatakref i Norge. Når det er påvist fjernmetastaser, ansees tilstanden som uhelbredelig, allikevel lever mange pasienter godt med sin sykdom i mange år mens de mottar palliativ behandling og/eller symptomlindring (4).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakref, sist oppdatert juli 2015 (4). Behandlingsmålet ved metastaserende prostatakref er livsforlengelse og symptomlindring med best mulig livskvalitet. Prognosen er avhengig av metastasebyrde, allmenntilstand og respons på behandling utover kastrasjon. Tumorvevet er vanligvis avhengig av testosteron for vekst og metastasering. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakref begynner i de fleste tilfeller med en kastrasjonsfølsom fase, som varer i gjennomsnitt i tre år. I denne fasen kan sykdomsutviklingen hemmes ved å redusere mengden testosteron i kroppen, enten via kjemisk eller kirurgisk kastrering. Dette kalles gjerne hormonterapi eller androgensuppressiv behandling (ADT) (4, 5). I forbindelse med en tidligere metodevurdering gjennomført av Legemiddelverket ble det opplyst at etablert standardbehandling for pasienter med metastatisk hormonfølsom prostatakref i norsk klinisk praksis er *off label*-behandling med docetaxel i kombinasjon med ADT i en begrenset periode tidlig i behandlingsforløpet (6).

Status for dokumentasjon

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

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det har identifisert én relevant norsk metodevurdering med et annet virkestoff og delvis overlappende indikasjon (se Nye metoder [ID2017_054](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er identifisert flere relevante internasjonale systematiske oversikter (7-13).

Metodevarsler

Ingen relevante norske eller internasjonale metodevarsler er 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
Voksne menn med metastatisk prostatakrefte (n=790).	ADT i kombinasjon med intravenøs docetaxel administrert på dag 1 av i alt seks 21-dagers behandlingssykluser.	ADT.	Totaloverlevelse, tid til klinisk progresjon, tid til kastrasjons-resistent prostatakrefte	CHAARTED, NCT00309985 , Fase III-studie.	Primærstudie fullført desember 2013. Publikasjon foreligger.
Voksne menn med høyrisiko, nydiagnostisert ikke-metastatisk, node-negativ prostatakrefte ELLER nydiagnostisert metastatisk eller node-positiv prostatakrefte ELLER tidligere radikalt behandlet (kirurgi eller radioterapi) prostatakrefte med tilbakefall (n=1776).	ADT i kombinasjon med prednisolon og intravenøs docetaxel administrert på dag 1 av i alt seks 21-dagers behandlingssykluser.	ADT.	Totaloverlevelse, progresjonsfri overlevelse.	STAMPEDE, NCT00268476 , Fase II-/III-studie.	Estimert fullført september 2024. Publikasjon foreligger.
Voksne menn med metastatisk prostatakrefte (n=385).	ADT i kombinasjon med intravenøs docetaxel administrert på dag 1 av i alt ni 21-dagers behandlingssykluser.	ADT.	Totaloverlevelse, progresjonsfri overlevelse.	GETUG-AFU15, NCT00104715 , Fase III-studie.	Fullføringsdato ukjent. Publikasjon foreligger.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår å avvente bestilling
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

- (1) Committee for medicinal human products for human use (CHMP) Final Agenda for the meeting on 23-26 April 2019, European Medicines Agency [Publisert 23. April 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-23-26-april-2019-meeting_en.pdf
- (2) L2.1.3.6 Docetaxel, Norsk Legemiddelhandbok [oppdatert 29. mars 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L2.1.3.6>
- (3) Preparatomtale – Taxotere, European Medicines Agency [oppdatert 27. Mars 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_no.pdf
- (4) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft, Helsedirektoratet [oppdatert juli 2015]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/981/Prostatahandlingsprogram%20IS-2358.pdf>
- (5) Holm HV, Dahl AA, Klepp OH, Fosså S. Modern treatment of metastatic prostate cancer. Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2017;137(11):803-5.
- (6) Hurtig Metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten – ID2017_054 Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakreft i kombinasjon med androgen depravasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi, Statens legemiddelverk [publisert 18. desember 2018]. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zytiga_prostatakreft_2018.pdf
- (7) Vale CL, et al. (2019). What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol.* 29(5), 1249-1257.
- (8) Feyerabend S, et al. (2018). Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 103, 78-87.
- (9) Wallis CJD, et al. (2018). Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 73(6), 834-844.
- (10) Kassem L, et al. (2018). Abiraterone acetate/androgen deprivation therapy combination versus docetaxel/androgen deprivation therapy combination in advanced hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis on safety and efficacy. *Curr Med Res Opin.* 34(5), 903-910.
- (11) Sathianathan NJ, et al. (2018). Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* (10), CD012816.
- (12) Sun G, et al. (2018). What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. *Urol Oncol.* 36(12), 505-517.
- (13) Tan PS, et al. (2018). Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 21(4), 516-523.

Dato for første publisering	13.05.2019
Siste oppdatering	13.05.2019

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2019_064
Metodens tittel:	Docetaxel (Taxotere) i kombinasjon med androgensuppressiv behandling, med eller uten tillegg av prednison eller prednisolon, til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakraft

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Aventis Pharma - Sanofi-Aventis Norge AS
Organisasjonsnummer:	976335147
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Hege Kristin Hagen

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? MT-status: midlertidig utgått
I så fall: EU/1/95/002/001 Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: 25.09.2001 Godkjent indikasjon: Brystkreft, Ikke-småcellet lungekreft, prostatakraft, adenokarsinom i ventrikkel, kreft i hode og hals – se preparatomtale https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_no.pdf

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Nei, ikke som Taxotere, men tilgjengelig gjennom andre generiske alternativer av docetaxel
Hvis legemidlet er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk:

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?
I så fall beskriv: Den generiske formen docetaxel er anbefalt i en rekke nasjonale onkologiske retningslinjer

--

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?
I så fall hvilke(n): 1) Docetaxel Accord fra Accord Healthcare S.L. U 2) Docetaxel Kabi fra Fresenius Kabi Oncology Plc. Referanse: www.legemiddelsok.no

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?
Sanofi har ikke pris på docetaxel (Taxotere) i Norge, og har ikke hatt det på mange år. Grunnen til dette er inntreden av generika, anbudsmarked og et prisnivå som ikke lenger gjorde det mulig for Sanofi å opprettholde tilstedeværelse i markedet. Av den grunn kommer vi ikke til å utarbeide en metodevurdering på indikasjonsutvidelsen av dette produktet.

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?
I så fall beskriv kortfattet: Generiske behandlingsalternativer: 1) Docetaxel Accord fra Accord Healthcare S.L. U 2) Docetaxel Kabi fra Fresenius Kabi Oncology Plc. Referanse: www.legemiddelsok.no

Øvrige kommentarer

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?
Nei. Som beskrevet over, har ikke Sanofi anledning til å utarbeide en metodevurdering på indikasjonsutvidelsen av Taxotere (docetaxel).

Interesser og eventuelle interessekonflikter -til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)
Beskriv kortfattet:

Lysaker, 5. juni 2019

Hege Kristin Hagen
Sanofi-Aventis Norge AS

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_064

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Handlingsprogram for prostatakreft. Dette er under oppdatering. Det jobbes for at dette skal publiseres til høsten 2019.

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.: 97969309

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

Medikamentet, med samme indikasjon, samsvarer med anbefalingene som vil komme i det oppdaterte handlingsprogrammet, samt i alle de nordiske, europeiske og amerikanske retningslinjene.
Dette er et velprøvd medikament som har vært brukt over lang tid (opptil flere tiår) for mange kreftdiagnoser og ulike indikasjoner, nå søkt om indikasjonsutvidelse.
Det er allerede krav til kunnskapsgrunnlaget (gradering) for anbefalingene i handlingsprogrammene. Vi anbefaler en forenklet vurdering.

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.17 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 102-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_065_ Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. (Fra før som monoterapi, nå også i kombinasjon med aksitinib.)
- Humant immunglobulin (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledødeligand-1 (PD-L1).
- Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene og det finnes flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet.
- Den antatt viktigste studien for vurderingen av metoden ventes avsluttet i juni 2021.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nyttevurdering

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekrefte, oppdatert 2015. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieres av RHFene siden 15.09.2017.

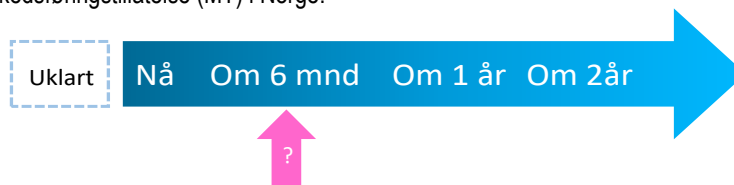


Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Nyre og urinveier
Virkestoffnavn: avelumab
Handelsnavn: Bavencio
ATC-kode: L01XC31
MT søker/innehaver: Merck Europe B.V. (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Avelumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1) på T-celler. Avelumab binder PD-L1 og blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og reseptorene for programmert celledød-1 (PD-1 og B7-1). Dette potenserer antitumor T-cellerespons. Avelumab er også påvist å inducere naturlige drepeceller (NK)-cellemediert direkte tumorcelledestrøining via antistoffavhengig cellemidert cytotoksisitet (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) (3).

Avelumab (Bavencio) er allerede godkjent i Norge og EU som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC) (3). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av avelumab i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC), dvs. hos tidligere ubehandlede pasienter (1,2). Bavencio foreligger som konsentrat til infusjonsvæske og administreres intravenøst (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Nyrecellekarsinomer (RCC) er en histologisk heterogen gruppe svulster. Majoriteten er «klassisk» klarcellet karsinom og utgjør ca. 70 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Kirurgi er vanligste behandling av ikke-avansert sykdom. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er vanligste spredningsorganet, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon av solitære metastaser, men fjernmetastaser kan også finnes i andre organer, bl.a. hjerne og binyrer. Dette er en gruppe pasienter med dårlige leveutsikter samlet sett og 5 års overlevelse er angitt å ligge mellom 0 og 20 %. Nyrecellekarsinomene utgjør cirka 80-90 % av alle maligne nyresvulster, og cirka 2 % av det årlige antallet krefttilfeller i Norge. Cirka 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, og de fleste som blir diagnostisert med nyrecellekarsinom er mellom 60 og 80 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder. I løpet av de siste ti årene har antallet tilfeldige oppdagede svulster gradvis økt som et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser. Likevel synes det å være en reell økning i insidensen av nyrecellekarsinom både i Europa og på verdensbasis (4-6).

Dagens behandling

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)» fra Helsedirektoratet fra 2015 (4). Handlingsprogrammet er ifølge konsulterte eksperter ikke helt oppdatert med hensyn til dagens praksis. Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene og det finnes flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet. Som standardbehandling for førstelinjebehandling (terapinaive pasienter) med metastatisk eller avansert RCC med klarcellet histologi anbefales

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](#).

sunitinib (Sutent) eller pazopanib (Votrient) (begge som peroral behandling). Sunitinib var mest brukt av norske sykehus i 2018 grunnet LIS-anbefalinger, men de to behandlingene anses som likestilte i norsk klinisk praksis, ifølge konsulterte kliniske eksperter. Kombinasjonen bevacizumab (Avastin) + interferon- α kan være et alternativ hos spesielt utvalgte pasienter (gis som infusjon). Temsirolimus (Torisel) kan også benyttes, men må administreres intravenøst ukentlig. Nylig har også immunterapi med kombinasjonen ipilimumab (Yervoy) og nivolumab (Opdivo) fått indikasjon til bruk i førstelinjebehandling av RCC. Immunterapi kan være relevant for enkelte pasienter, men denne behandlingen er foreløpig ikke vurdert i «Nye metoder». Også kaboazantinib (Cabometyx) (peroral behandling) har nylig fått godkjent indikasjon til bruk i førstelinjebehandling av RCC, men heller ikke denne behandlingen er vurdert i «Nye metoder». Tivozanib (Fotivda) (peroral behandling) har indikasjon som førstelinjebehandling av avansert RCC, men Beslutningsforum for nye metoder besluttet i desember 2018 at dette legemidlet ikke skulle innføres til slik bruk.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (behandling av metastatisk merkelcellekarsinom) (se Nye metoder [ID2017_057](#)).
- Metoden er en av flere nye metoder til behandling av RCC (se Nye metoder [ID2015_047](#) og [ID2017_012](#), [ID2017_046](#), [ID2017_079](#), [ID2017_096](#), [ID2018_006](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).

Metodevarsler

- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv v resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥ 18 år med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) (klarcellet) og ECOG funksjonsstatus 0-1 (N=886)	Avelumab 10 mg/kg i.v. hver 2. uke + aksitinib (Inlyta) 5mg BID peroralt	Sunitinib (Sutent) 50 mg QD peroralt i 4 uker (6-ukers syklus)	Primære utfallsmål er progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS), begge i PD-L1 positive pasienter. Et viktig sekundært utfallsmål er PFS i totalpopulasjonen.	NCT02684006 EudraCTnr 2015-002429-20 Fase III (JAVELIN Renal 101)	Forventet avsluttet juni 2021. 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	☒	Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer (4).

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

- 1) Avelumab: Bavencio - Renal cell carcinoma (RCC), advanced, unresectable - first-line in combination with axitinib. (29.03.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/avelumab/>
- 2) Bavencio - avelumab - EMEA/H/C/004338/II/0009/G. EMA (25.03.2019). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-march-2019_en.pdf
- 3) Preparatomtale (SPC): Bavencio (avelumab). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_no.pdf
- 4) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2364). (2015). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-nyrecellekreft>
- 5) Guidelines: Renal Cell Carcinoma. The European Association of Urology (EAU) Renal Cell Cancer (RCC) Guidelines Panel. (2019). Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
- 6) Cancer in Norway 2017. Kreftregisteret. (26.11.2018) Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
- 7) Avelumab with axitinib for untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma [ID1547]. (2018). (In development [GID-TA10459]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10459>
- 8) Avelumab in combination with axitinib for advanced or metastatic renal cell carcinoma – first line. (2018). (Evidence Breifing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/avelumab-in-combination-with-axitinib-for-advanced-or-metastatic-renal-cell-carcinoma-first-line/>

Dato for første publisering	13.05.2019
Siste oppdatering	13.05.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_065

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 nyrecellekreft, oppdatert 2015

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no
Tlf.: 41632198

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.9.17 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 103-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_066_ Osilodrostat til behandling av Cushings syndrom (CS) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff
- Steroidsynteseblokker
- Osilodrostat kan ha effekt ved både ACTH-avhengig og –uavhengig Cushings syndrom (CS), ettersom kortisol syntetiseres i binyrebarken.
- Forventet indikasjon er behandling av endogen CS hos voksne.
- Orphan drug. Endogen CS er en sjelden endokrin sykdom med en insidens på 0,7–2,4 tilfeller per million per år.
- De ventes ytterligere resultater fra de antatt viktigste studiene både i juni (japanske pasienter) og i oktober i år.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar for det nye legemidlet vil plasseres hos RHF-ene siden dette er behandling mot sjelden sykdom og behandlingsansvaret ligger hos RHF-ene.

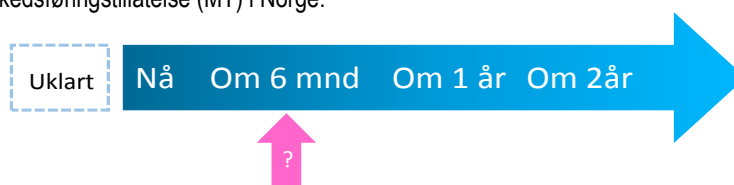


Osilodrostat til behandling ved Cushings syndrom

Type metode: Legemiddel
Område: Endokrinologi
Virkestoffnavn: Osilodrostat
Handelsnavn: N/A
ATC-kode: H02CA
MT søker/innehaver: Novartis Europharma Ltd.
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Osilodrostat er en steroidsynteseblokker, en hemmer av bla 11 β -hydroxylase som katalyserer det siste steget i kortisol syntesen (2). Ved endogen Cushings syndrom (CS) sekreseres kortisol til forhøyede nivåer, dette kan skyldes overproduksjon av adrenokortikotrop hormon (ACTH) i hypofysen eller binyrebarksykdom (ikke ACTH avhengig). Osilodrostat kan ha effekt ved både ACTH avhengig og -uavhengig CS, ettersom kortisol syntetiseres i binyrebarken (3, 4).

Osilodrostat gis peroralt og dosen må titreres individuelt, og forventet indikasjon er behandling av endogen CS hos voksne.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Endogen CS er en sjelden endokrin sykdom med en insidens på 0.7–2.4 tilfeller per million per år (5). CS er forbundet med alle tegn og symptomer på forhøyet kortisol i kroppen. Det er stor variasjon i symptombildet, og utvikling av hyperkortisolisme er oftest snikende. Sentral fedme er det vanligste symptomet. Andre symptomer som er forbundet med sykdommen er tidlig osteoporoseutvikling, nevropsykiatriske problemer, hypogonadotrop hypogonadisme med redusert testosteronproduksjon hos menn og lavt østrogennivå hos kvinner. Det er relevant å gjøre undersøkelser for diabetes mellitus og hypertensjon (3, 4, 5). ACTH-avhengig CS kalles også Cushings disease (CD). Det skilles mellom endogen og eksogen CS, hvor eksogen CS skyldes tilførte glukokortikoider (salver, inhalasjoner, injeksjoner, tabletter) som har gitt forhøyede kortisolverdier (3, 4).

Dagens behandling

Dersom eksogen CS kan utelukkes, utredes pasienten for om CS er ACTH avhengig eller -uavhengig. CS behandles primært med kirurgi i hhv. hypofysen eller binyrebarken. Ved kontraindikasjoner mot operasjon, eller i påvente av operasjon, må medikamentell behandling med steroidsynteseblokker med for eksempel peroral ketokonazol eller metopiron vurderes. Bruken av disse begrenses ofte av bivirkninger. Ketokonazol har MT for behandling av endogent CS hos voksne og ungdom over 12 år (6). Det er ingen preparater inneholdende metopiron som har MT i Norge.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med Cushings disease (N=69)	Osilodrostat (Ratio 2:1 vs placebo)	Placebo	Effekt ved mean urine free cortisol $\leq$ upper limit of normal (mUFC $\leq$ ULN) ved uke 12 Sikkerhet	LINC-4 NCT02697734 Fase III, multisenter, randomisert blindet studie over 48 uker, hvor de første 12 ukene var placebokontrollert	Oktober 2019
Japanske pasienter med Cushings syndrom (unntatt Cushings disease) (N=9)	Osilodrostat	Ingen	Effekt på mUFC og sikkerhet	NCT02468193 Fase II, enarmet	Juni 2018
Voksne pasienter med Cushings disease (N=137)	Osilodrostat	Placebo	Langtidseffekt og sikkerhet	NCT02180217 Fase III, multisenter, randomisert blindet studie over 24 uker, med randomisert withdrawal vs placebo i uke 8	Februar 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](https://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	☒	Kommentar SLV: Foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- 1) *Osilodrostat*. (11. desember 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12. april 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/osilodrostat/> Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 04. januar 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cenegemini/>
- 2) Fleseriu M et al, Osilodrostat, a potent oral 11 β -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*. 2016 Apr;19(2):138-48.
- 3) Den Norske Legeforening. Nasjonal Veileder i Endokrinologi. Hentet 15. april 2019 fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/endokrinologi-veileder/forord>
- 4) Evang JA et al, Endogent Cushings syndrom, *Tidsskr Nor Legeforen* 2006; 126: 599-602
- 5) Sharma TS et al, Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management, *Clin Epidemiol*. 2015; 7: 281-293.
- 6) EMA. Preparatomtale for Ketoconazole. Hentet 15. april 2019 fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ketoconazole-hra-epar-product-information_no.pdf

Dato for første publisering 13.05.2019
Siste oppdatering 31.05.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_066

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒

Fullstendig metodevurdering ☐

Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato).....

NEI ☒

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

Finansieringsansvar for det nye legemidlet vil plasseres hos RHF-ene siden dette er behandling mot sjelden sykdom og behandlingsansvaret ligger hos RHF-ene

Saksnummer 104-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_067 Plazomicin til behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder et nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Under vurdering av EMA. Godkjent av FDA juni 2018.
- Metoden er et nytt antibiotikum av typen aminoglykosider som virker ved å hemme proteinsyntese hos gramnegative bakterier, for eksempel tarmbakterier.
- Antas å omfatte behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner (både nedre og øvre UVI) der pasienter har få effektive behandlinger tilgjengelig.
- Administreres som intravenøs infusjon.
- Kompliserte urinveisinfeksjoner forekommer hos en prosent (1%) av befolkningen.
- Dagens behandling av urinveisinfeksjoner er antibiotika. Behandlingstid er 10-14 dager når det er kompliserte urinveisinfeksjoner. Ellers ofte bare 3-7 dager.
- Det er identifisert to fase III studier og en fase II studie. Alle med publiserte resultater.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus kan påvirkes. Aktuell for hurtig metodevurdering. Hdir har drøftet saken med en infeksjonsmedisiner og dennes vurdering er at det ikke er hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering nå. Hdir mener allikevel at deres utgangspunkt er at nye legemidler skal metodevurderes.

Videre innspill fra medisiner er:

Metoden skiller seg fra de tradisjonelle ved utvidet effekt mot noen av de kjente resistensmekanismene hos gramnegative stavbakterier ellers ganske likt andre aminoglykosider. Er et «siste skanse» antibiotikum. Vil være et nisjepreparat og ikke være aktuell som førstelinjebehandling i sykehus. I forbindelse med revisjonen av sykehusretningslinjen er det sannsynlig at det vil bli vurdert og trolig nevnt som et alternativ i behandlingen (kap 15 Multiresistente mikrober).

Hdir ser at Bestillerforum RHF har hatt to saker om nye antibiotika tidligere: [ID2016_050 Bezlotoxumab \(Zinplava\)](#) her ble det bestilt metodevurdering og [ID2016_063 Ceftazidime-avibactam \(Zavicefta\)](#) hvor det ikke ble bestilt metodevurdering. Er det argumenter fra drøftingen av disse sakene som kan være nyttig for å belyse denne saken?

NYE METODER

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ikke plassert hos RHF-ene per i dag, men foreslås plassert hos RHF-ene. Det gis kun som intravenøs infusjon og er til bruk ved komplisert UVI når annen behandling har feilet.



Plazomicin til behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Infeksjon; Mage og tarm; Nyrer og urinveier;

Virkestoffnavn: plazomicin (ACHN-490)

Handelsnavn:

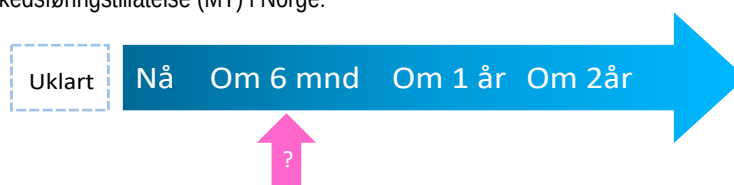
ATC-kode: J01 (antibacterials for systemic use)

MT søker/innehaver: Achaogen Ireland Limited (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) Produktet ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i juni 2018 (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Den nye metoden er et antibiotikum (av typen aminoglykosider) som virker ved å hemme proteinsyntese hos gramnegative bakterier, for eksempel tarmbakterier. Urinveisinfeksjoner (UVI) forårsakes nesten utelukkende av tarmbakterier. Metoden antas omfatte behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner (både nedre og øvre UVI) der pasienter har få effektive behandlinger tilgjengelig. Metoden kan også brukes til behandling av bakterielle infeksjoner i blodet. Behandling administreres som intravenøs infusjon.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Urinveisinfeksjoner beskrives som enten kompliserte eller ukompliserte. Komplisert UVI foreligger når en infeksjon er forårsaket av forhold hos pasienten som anatomiske misforhold (strikturer og lignende) eller nevrologiske forstyrrelser som påvirker drenasjen, eller ved inflammatoriske forandringer som følge av gjentatte infeksjoner. Urinveisinfeksjon hos pasienter med nedsatt infeksjonsforsvar defineres også som komplisert. Forenklet kan man betegne nedre UVI hos for øvrig friske kvinner i fertil alder (ikke gravide) som ukompliserte og alle andre tilfeller av UVI som kompliserte. Nedre UVI er infeksjoner lokalisert i urinrøret og blære (cystitt, eller blærekatarr), mens øvre UVI affiserer også nyrebekken og ofte selve nyrevevet (pyelonefritt) (3).

Kompliserte urinveisinfeksjoner forekommer hos en prosent (1%) av befolkningen. Symptomene er de samme som ved ukomplisert urinveisinfeksjon – svie ved vannlating som følge av sårhet og betennelse i urinrøret, hyppig og sterk trang til vannlating. Hos enkelte kan symptomene være meget vage på grunn av at mer uvanlige bakterier er årsak til betennelsen. Anatomiske feil eller andre sykdommer i urinveiene kan disponere for, eller komplisere forløpet, av en urinveisinfeksjon. Vanlige årsaker er for eksempel nyrestein, kateter i urinblæren, svulster, nyrecyster, forstyrrelser i blærenervene, misdannelser, tilbakestrøm av urin fra blære til urinledere (refluks), forsnevringer i urinrøret, utposninger på blæren, fremfall av skjeden.

UVI påvises ved urintrimmelundersøkelse. Urinen kan være positiv på nitritt (bakterier i urinen), blod og hvite blodceller (tegn på betennelse). Bekreftelse på urinveisinfeksjon foreligger når dyrkning av urinen viser oppvekst av bakterier. Ultralyd er aktuelt for å avklare eventuelt anatomiske feil. Røntgenundersøkelser eller CT-skanning av urinveiene med innsprøytning av kontrast kan påvise steiner og ujevn overflate i urinveiene (som ved svulster). Undersøkelse av blære og urinveier med et instrument (cystoskop) som føres inn i urinrøret og opp til blæren, er særlig aktuelt ved mistanke om forandringer i urinrør, prostata eller blære.

Dagens behandling

Urinveisinfeksjon behandles med antibiotika. Man tar bakterieprøve av urin og skifter om nødvendig til annen type medisin dersom det viser seg at bakteriene er motstandsdyktige mot det valgte antibiotikum. Vanlig behandlingstid er 10-14 dager når det er kompliserende forhold (ellers ofte bare 3-7 dager) (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (5)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N=609 Voksene pasienter (≥18 år) med komplisert urinveisinfeksjon. Multisenter Multinasjonal Randomisert dobbelblindet klinisk studie	Plazomicin	Meropenem (komparator)	Sammenligne effekt og sikkerhet av plazomicin med meropenem etterfulgt av oral terapi med levofloxacin ved behov.	NCT02486627 (EPIC) (Fase 3)	Har resultater (6)
N=69 Voksene pasienter (≥18-≤85) med karbapenem-resistente Enterobacteriaceae infeksjon. Åpen randomisert klinisk studie	Plazomicin med meropenem eller Tigecycline	Colistin med meropenem eller Tigecycline (komparator)	Sammenligne effekt og sikkerhet av plazomicin med colistin i pasienter med karbapenem-resistente enterobacteriaceae (CRE) (CARE)	NCT01970371 (CARE) (Fase 3)	Har resultater
N=145 Voksene pasienter (≥18 år) med komplisert urinveisinfeksjon og pyelonefritt	Plazomicin Levofloxacin	placebo	Sammenligne effekt og sikkerhet av plazomicin mot placebo og levofloxacin mot placebo til behandling av kompliserte UVI og akutt pyelonefritt.	NCT01096849 (Fase 2)	Har resultater (7)

*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	☐

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](#).

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒ Kommentar SLV: Foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

1. Plazomicin. (oppdatert 26. oktober 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 04.april 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/plazomicin/>
2. FDA approval <http://investors.achaogen.com/news-releases/news-release-details/update-zemditm-plazomicin-approved-fda-treatment-adults>
3. Definisjon komplisert, ukomplisert FHI <https://www.fhi.no/hettpub/urinveisinfeksjoner/urinveisinfeksjoner/grunnleggende-om-urinveisinfeksjoner/>
4. Urinveisinfeksjon ved kompliserende forhold (Oppdater 01. juni 2017) Norsk Helseinformatikk. Hentet 04.april 2019, fra <https://nhi.no/sykdommer/nyrerurinveier/urinveisinfeksjoner/urinveisinfeksjon-komplisert/>
5. Orientering om nyt lægemiddel: Plazomicin. (09. januar 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros. Hentet 04. april 2019, fra http://www.amgros.dk/media/46403/plazomicin_infektion_nyt-lm.pdf
6. Wagenlerhner: FME et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. New Engl. J. Med. 2019; 380(8):729-740.
7. Connolly LE et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Plazomicin Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis. Antimicrob. Agents Chemother. 2018; 62(4) pii e01989-17. DOI: 10.1128/AAC.01989-17. Tilgjengelig <https://aac.asm.org/content/62/4/e01989-17.long> (Hentet 04.04.2019).

Dato for første publisering 13.05.2019
Siste oppdatering 13.05.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_067

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Hege Wang
E-post: hege.wang@helsedir.no
Tlf.:

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

Vi har drøftet denne saken med Per Espen Akselsen (infeksjonsmedisiner ved KAS/Hdir). Hans vurdering er at det ikke er hensiktsmessig å gjøre metodevurdering nå. Vi tenker likevel at vårt utgangspunkt er at nye legemidler skal metodevurderes, men ser fram til diskusjon av saken i møtet.

Akselsen skriver: Dette er et nytt aminoglykosid-antibiotikum som skiller seg fra de tradisjonelle ved utvidet effekt mot noen av de kjente resistensmekanismene hos gramnegative stavbakterier. For øvrig er det ganske likt andre aminoglykosider (kun parenteral bruk, doseres x1, risiko for nyresvikt). Indikasjonområdet vil være til øvre og nedre urinveisinfeksjoner når det er påvist bakterier som er resistente mot de midlene som i dag anbefales, mao et «siste skanse»-antibiotikum. Med den resistenssituasjonen vi har i Norge vil dette være et nisjepreparat. Det vil ikke være aktuelt som førstelinjehandling i sykehus, og neppe aktuelt for retningslinjen for primærhelsetjenesten i det hele tatt (også fordi det er intravenøst). I forbindelse med revisjonen av sykehusretningslinjen er det sannsynlig at det vil bli vurdert, og trolig nevnt som et alternativ i behandlingen (Kapittel 15 Multiresistente mikrober). Jeg kan ikke skjønne at dette egner seg til metodevurdering på det nåværende tidspunkt.

Vi ser at Bestillerforum har hatt to saker om nye antibiotika tidligere ID2016_50 og ID2016_63. Det ble bestilt metodevurdering for ID2016_50 men ikke ID2016_63. Er det argumenter fra drøftingen av disse sakene som kan være nyttig for å belyse denne saken?

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:

Finansieringsansvar for dette nye legemidlet foreslås plassert hos RHF-ene. Det gis kun som intravenøs infusjon og er til bruk ved kompliserte UVI når annen behandling har feilet

Saksnummer 105-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_068 Dupilumab (Dupixent) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos FDA.
- Dupilumab er et humant monoklonalt antistoff.
- Formulert som oppløsning til injeksjon og gis som subkutan injeksjon annenhver uke.
- Usikkert pasientgrunnlag i Norge, men det oppgis en prevalens på rundt 5% i Sentral-Europa.
- Kronisk bihulebetennelse (KRS) med nesepolypper utgjør ca. 20-30% av tilfellene ved KRS.
- Dagens behandling er langvarig lokalbehandling med glukokortikoider i form av nesespray, evt. supplert med kortere kurer med systemisk glukokortikoidbehandling dersom lokalbehandling alene ikke er tilstrekkelig. Ved manglende effekt av dette kan kirurgisk behandling være aktuell.
- Registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering.
- Identifisert to fase III studier som begge er avsluttet (hhv. juli og nov 2018). Ingen resultater publisert enda.
- Statens legemiddelverk foreslår en kostnad-nytte vurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Pasientgruppe preget av at det ofte er vanskelig å oppnå god symptomlindring både medikamentelt og kirurgisk. Tilstanden burde behandles medikamentelt da det er en slimhinneinflammasjon, men pga. manglede gode behandlingsalternativer må en ofte bruke kirurgiske inngrep. Kirurgi har middels resultater og en betydelig andel pasienter får residiv av polypper på sikt. Noen av disse er svært plaget og vil være velegnet til å forsøksbehandles med monoklonale antistoff. Kliniker anser at metoden vil være en stor fordel for en liten andel av pasientgruppen med å få tilgang til en slik behandling og mener derfor at det bør prioriteres en nasjonal metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Aktuell for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2018. Ingen endring av finansieringsansvar siden ny bruk er som alternativ til kirurgi og når annen behandling er feilet og pasienten må vurderes av spesialisthelsetjenesten.

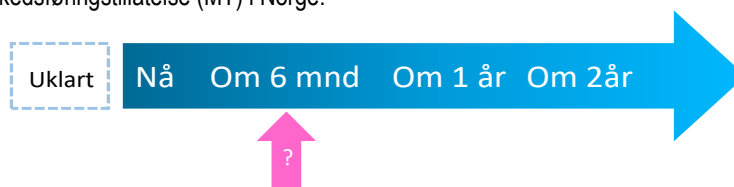


Dupilumab (Dupixent) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper

Type metode: Legemiddel
Område: Øre, nese og hals
Virkestoffnavn: Dupilumab
Handelsnavn: Dupixent
ATC-kode: D11AH05 (midler mot dermatitt, ekskl. kortikosteroider)
MT søker/innehaver: Sanofi (UK), Regeneron (US) (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikationsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Dupixent inneholder virkestoffet dupilumab, et humant monoklonalt antistoff som virker ved å blokkere aktiviteten til bestemte signalmolekyler, kalt IL-4 og IL-13. Dette er cytokiner som er involvert i reguleringen av immunforsvaret, men som i visse situasjoner kan gi opphav til immun dysregulering og forsterket betennelsesrespons (inflammasjon). Ved en kronisk betennelsestilstand kan dupilumab dempe immunresponsen og bedre symptomer.

Dupixent er fra før godkjent i Norge, EU og USA for behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Den aktuelle indikationsutvidelsen antas å inkludere en ny indikasjon - behandling av voksne pasienter med kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (1).

Legemidlet er formulert som oppløsning til injeksjon, og gis som subkutane injeksjoner annenhver uke.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk bihulebetennelse (KRS) kjennetegnes av vedvarende inflammasjon i bihulene over lengre tid, og ledsages ofte av symptomer som tett nese, sekret, smerter og ubehag i ansiktet, samt tap av luktesans. Forandringer i bihulenes slimhinner og dårlige kommunikasjonsforhold mellom nese og bihuler over tid kan bl.a. følge av gjentatte akutte bihulebetennelser (ofte forårsaket av en bakteriell infeksjon i øvre luftveier), allergi eller permanente hindringer som skjev neseskillevegg eller nesepolypper (3,4). Nesepolypper er en utposing av betente og hovne slimhinner i nese eller bihuler.

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men KRS oppgis å ha en prevalens på rundt 5% i Sentral-Europa. KRS inndeles i tre hovedgrupper (uten nesepolypper, med nesepolypper og allergisk fungal bihulebetennelse), hvorav kronisk bihulebetennelse med nesepolypper utgjør om lag 20-33% av tilfellene (4).

Dagens behandling

Behandlingsmålet ved kronisk bihulebetennelse med polypper er å redusere den generelle betennelsesreaksjonen samt redusere størrelsen på, eller eliminere, polyppene. Det er vanlig med langvarig lokalbehandling med glukokortikoider i form av nesespray (budesonid, flutikason, mometason eller triamcinolon), eventuelt supplert med kortere kurer med systemisk glukokortikoidbehandling dersom lokalbehandling alene ikke er tilstrekkelig. Ved manglende effekt av dette kan kirurgisk behandling være aktuelt (5).

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

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

En norsk metodevurdering av virkestoffet er identifisert, men med en annen indikasjon (for bruk til voksne over 18 år med alvorlig atopisk dermatitt, se [Nye metoder ID2017_055](#)). Metoden ble ikke besluttet tatt i bruk, og det ble besluttet å ikke bestille ny metodevurdering etter revurdering av metoden, se [Nye metoder ID2018_113](#). Det er i tillegg bestilt to ytterligere metodevurderinger av virkestoffet, for behandling av atopisk eksem hos pasienter 12-17 år ([Nye metoder ID2019_015](#)) og for behandling av pasienter med moderat til alvorlig astma ([Nye metoder ID2018_101](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering av metoden (6), samt en systematisk oversikt over immunomodulatorer ved kronisk bihulebetennelse (7).

Metodevarsler

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

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter > 18år med bilaterale nesepolypper til tross for kirurgi for nesepolypper eller tidligere behandling med, eller intoleranse for, systemisk kortikosteroid (N = 448)	Dupilumab subkutan injeksjon hver andre uke (q2w) inntil uke 52, eller q2w i 24 uker + hver fjerde uke (q4w) inntil uke 52 + daglig bruk av mometason nesepolypper	Placebo subkutan injeksjon q2w inntil uke 52 + daglig bruk av mometason nesepolypper	Endring fra studiestart til uke 24 i: 1. nesetetthet/ -obstruksjon symptomscore, evaluert daglig av pasient 2. nesepolyppscore, evaluert ved endoskopi	SIUNS-52 (fase 3) NCT02898454	Avsluttet November 2018
Pasienter > 18år med bilaterale nesepolypper til tross for kirurgi for nesepolypper eller tidligere behandling med, eller intoleranse for, systemisk kortikosteroid (N = 276)	Dupilumab subkutan injeksjon q2w inntil uke 24 + daglig bruk av mometason nesepolypper	Placebo subkutan injeksjon q2w inntil uke 24 + daglig bruk av mometason nesepolypper	Endring fra studiestart til uke 24 i: 1. nesetetthet/ -obstruksjon symptomscore, evaluert daglig av pasient 2. nesepolyppscore, evaluert ved endoskopi	SINUS-24 (fase 3) NCT02912468	Avsluttet Juli 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår kostnad-nytte vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Dupilumab; Specialist Pharmacy Service, NHS (oppdatert 10. April 2019). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dupilumab/>
2. EMA, Committee for medicinal products for human use (CHMP). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-23-26-april-2019-meeting_en.pdf
3. Bihulebetennelse; Store medisinske leksikon (oppdatert 16. Oktober 2018). Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/bihulebetennelse>
4. Bihulebetennelse, kronisk; Norsk elektronisk legehåndbok (oppdatert 19. Juli 2016). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/ore-nese-hals/tilstander-og-sykdommer/nese-og-bihuler/bihulebetennelse-kronisk/>
5. Kronisk rhinosinussitt; Norsk legemiddelhåndbok (oppdatert: 13. Februar 2017). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T11.1.2.2>
6. Dupilumab for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps ID1179. (2019). (Proposed [GID-TA10450]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 11. april 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10450/documents>
7. Lavigne P, et al., Immunomodulators in chronic rhinosinusitis, World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2018;4(3): 186-192. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251964/>
8. Dupilumab for bilateral nasal polyposis and chronic sinusitis – second line; Birmingham, UK: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, 2017. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/dupilumab-for-bilateral-nasal-polyposis-and-chronic-sinusitis-second-line/>

Dato for første publisering	13.05.2019
Siste oppdatering	13.05.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_068

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒

Fullstendig metodevurdering ☐

Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2018

NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar siden ny bruk er som alternativ til kirurgi og når annen behandling er feilet og pasienten må vurderes av spesialisthelsetjenesten

Til: Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 28. mai 2019
 Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

Det vises til ID2018_115, beslutning i Bestillerforum 19.11.2018, sak 179-18 der Bestillerforum HF ber Sykehusinnkjøp HF-divisjon legemidler (LIS) å utarbeide et kort prisnotat for lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Saken vurderes på nytt på bakgrunn av prisnotatet.

Det vises til ID2018_115 beslutning i Bestillerforum 18.3.2019, Sak 45-19, der Bestillerforum RHF ikke ber om en nasjonal metodevurdering.

Sykehusinnkjøp HF har hatt dialog og møte med legemiddelfirma Amryt Pharmaceuticals DAC, og Amryt Pharmaceuticals DAC har kommet med et oppdatert pristilbud på Lojuxta®. Vi sender derfor et nytt notat til Bestillerforum som må ta stilling til om det nå er grunnlag for en metodevurdering eller om saken eventuelt skal sendes til beslutning.

Pakning	MAKS-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP
Lojuxta® 5 mg 28 tabl	192 518	██████	██████
Lojuxta® 10 mg 28 tabl	192 518	██████	██████
Lojuxta® 20 mg 28 tabl	192 518	██████	██████

Årskostnad for behandling med Lojuxta ved bruk av en tablett daglig er med den tilbudte prisen █████ NOK. Ved behov for 15 mg daglig må det tas en 5 mg og en 10 mg med årskostnad █████ NOK.

Lomitapid vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese, for de ytterst få homozygote FH pasienter uten tilstrekkelig LDL reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Per i dag dreier det seg om opptil 6 nye brukere. Ved å innskrenke kriteriene kan antallet ytterligere begrenses. Metoden er altså aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe.

Vurdering

Årskostnaden for behandling med Lojuxta er med den tilbudte prisen █████ NOK (eventuelt █████ NOK). Årskostnaden med dagens maksimalpriser er 3 200 231 NOK (eventuelt 6 400 463 NOK).

Effekten av Lojuxta er vist i form av redusert LDL-C og redusert behov for aferese. Selv om det ikke er fastslått effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, er det tidligere vist sammenheng mellom



reduksjon i LDL-C og kardiovaskulære hendelser for statiner og ezetimib, og det er lagt til grunn tilsvarende sammenheng i helseøkonomiske analyser av PCSK9-hemmere.

Kliniker Sykehusinnkjøp HF har vært i kontakt med, viser til at behandling med Lojuxta kan være aktuell for pasienter som ikke tolererer aferese, eller som ikke har tilstrekkelig effekt, og gå inn som et behandlingsalternativ etter andre kolesterolsenkede legemidler og aferese. Hittil er det benyttet lave doser lomitapid, men dersom det blir mer erfaring med legemidlet, og det kan benyttes til flere pasienter kan det være aktuelt med høyere doser, eksempelvis 40mg. Leverandøren har MT for også høyere styrker, men har foreløpig kun markedsført de laveste styrkene i Norge.

Behandlingen med lomitapid er livslang, slik at behandling er [REDACTED]
[REDACTED]

Dersom lomitapid benyttes til pasienter som ikke tåler eller har utilstrekkelig effekt av aferese (dvs aferese skal være forsøkt først), er komparator «ingen behandling», og det er relevant å gjøre en hurtig metodevurdering i form av en kost-nytte analyse. Anslått pasientantall er 2 pasienter, i tillegg til 1 pasient som allerede mottar Lojuxta. Budsjettkonsekvens er med den tilbudte prisen om lag [REDACTED] millioner for 2 nye pasienter (1 tablett daglig).

Dersom lomitamid kan være et alternativ til – og redusere behov for/hyppighet av aferese, kan det være relevant å belyse kostnader ved behandling med lomitapid sammenlignet med unngåtte kostnader til aferese i en form for kostnadsminimeringsanalyse. Effektstørrelsen (antall unngåtte aferese) er hittil ikke kjent/estimert. Anslått pasientantall er 4 pasienter, i tillegg til 1 pasient som allerede mottar Lojuxta. Budsjettkonsekvens er anslagsvis [REDACTED] millioner for 4 nye pasienter (ved behov for kun 1 tablett daglig) ved å innføre Lojuxta som et alternativ til aferesebehandling.

Mvh

Asbjørn Mack (e.f.)
Forhandlingsleder

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver

Mottakers navn vil bli flettet inn ved ekspedering.
Evt. kontaktpersons navn vil også bli flettet inn her.

Deres ref.:
Vår ref.: 19/16947-1
Saksbehandler: Hege Wang
Dato: 04.06.2019

Her kommer forklarende tekst til evt. kopimottaker(e)

Sak 107-19

Innspill fra Helsedirektoratet til sak 73-19

Til Bestillerforum

Vi viser til sak 73-19 i om Levometadon til behandling av opioidavhengighet. Bestillerforum ba i møtet 29. april Helsedirektoratet å vurdere et innspill til saken som var sendt inn av Helse Midt RHF.

Vår vurdering er basert på saksdokumentene, faglig innsikt hos egne medarbeidere og en samtale med Ketil Espnes (St. Olavs hospital), som hadde skrevet innspillet fra Helse Midt RHF. Vår vurdering er at vi støtter innspillet fra Helse Midt RHF om at saken ikke bør sendes til Beslutningsforum nå.

Hypotesen er at levometadon i mindre grad enn racemisk metadon gir forlenget QTc. Forlenget QTc er en risikofaktor for alvorlig hjerterytmeforstyrrelse og død.

Det er enighet om at levometadon er omtrent dobbelt så potent som racemisk metadon og har likeverdig behandlingseffekt. Imidlertid er det stor usikkerhet knyttet til om levometadon påvirker QTc mindre enn racemisk metadon, og om det er andre systematiske forskjeller mellom de to legemidlene når det gjelder type eller omfang av bivirkninger.

Grunnet denne usikkerheten er den foreslåtte indikasjonen for bruk av levometadon ikke godt nok dokumentert. Vi er enige med Espnes i at racemisk metadon er en relevant komparator for levometadon.

Vi anbefaler derfor bestilling av ny metodevurdering. Denne bør baseres på et systematisk kunnskapssøk, og særlig se på sikkerhet og bivirkninger som utfallsmål.

En slik metodevurdering vil også være nyttig for Helsedirektoratets arbeid med å revidere Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet.

Vennlig hilsen

Morten Græsli e.f.
avdelingsdirektør

Hege Wang
Seniorrådgiver

Helsedirektoratet

Avdeling retningslinjer og fagutvikling

Hege Wang, tlf.: +4792424455

Postboks 220 Skøyen, 0213 OSLO • Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo • Tlf.: (+47) 47 47 20 20

Faks: 24 16 30 01 • Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helsedir.no • www.helsedirektoratet.no

Her kommer godkjenningsteksten når dokumentet er godkjent, og blir ekspedert

Saksnummer: 108-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Arna S. Desser, Helseøkonom
Dato:	29.5.2019

Kostnader ved bruk av totalt kunstig hjerte som bro til transplantasjon ved dobbeltsidig hjertesvikt

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2018_116_Totalt kunstig hjerte (TAH) som bro til transplantasjon ved dobbeltsidig hjertesvikt. Bestillerforum RHF har bedt FHI om å se nærmere på kostnadene ved metoden og kostnader ved bruk frem til transplantasjon.

Bakgrunn for saken

Forslag til en metodevurdering av «Totalt kunstig hjerte som bro til transplantasjon ved dobbeltsidig hjertesvikt» kom først til Nye Metoder som et metodevarsel sendt fra FHI i oppdatert versjon den 15.10.2018. Metodevarselet viser til kliniske studier beskrevet i oppdatert engelske retningslinjer (1) som dokumentasjonsgrunnlag for metoden. Studiene er av typen ikke-randomiserte pasientserier og kohort studier med historiske eller prospektive kontroller.

Bestillerforum RHF tok beslutning (17.12.2018, sak 195-18) om å ta saken til orientering og å be Folkehelseinstituttet se nærmere på kostnadene ved metoden og kostnader ved bruk frem til transplantasjon.

Informasjon til Bestillerforum RHF

I prinsippet kan kostnader ved bruk av totalt kunstig hjerte (TAH) grupperes i forhold til

- Kostnad av kunstig hjerte og årlige vedlikeholdskostnader av utstyr brukt under kirurgi
- Kostnader knyttet til opplæring av kirurgisk team
- Kostnader knyttet til kirurgi, inkludert legebesøk og tester på forhånd, sykehusinnleggelse og vanlig oppfølging etter kirurgi

NYE METODER

- Kostnader knyttet til alvorlige hendelser eller bivirkninger som følge av kirurgi, inkludert sykehusinnleggelse
- Kostnader knyttet til vanlig kontroll av pasienter mens de venter på hjertetransplantasjon, inkludert sykehusinnleggelse

Vi lette etter gjennomførte studier eller annen informasjon som kunne belyse omfanget av kostnadene som beskrevet ovenfor, men fant ikke dokumentasjon som var direkte relevant. Derimot er det mulig å se på DRG-koder for å få et grovt estimat av behandlingskostnader ved implantasjon av et totalt kunstig hjerte. DRG kode 103 som dekker både hjertetransplantasjon og implantasjon av VAD (ventricular assist device) kan være relevant som et grovt estimat på behandlingskostnader selv om implantasjon av et totalt kunstig hjerte ikke er med i beregningen av kostnadsvekten. I 2019 er enhetspris for et DRG poeng 44 654 NOK og kostnadsvekt for DRG kode 103 er 42,823 for en DRG-basert kostnad på 1 912 218 NOK. Opplæringskostnader for kirurgisk team er ikke inkludert i dette tallet. Opplæringskostnadene kan bli veldig høye fordi forventet pasientpopulasjon er veldig liten, ca. 10 per år, og læringskurven blir veldig bratt.

Vi kontaktet Arnt E. Fiane, avdelingsleder for Thoraxkirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus i saken. På bakgrunn av diskusjoner om totalt kunstig hjerte i flere fora ga han beskjed om at det med hensyn til aktuelt pasientgrunnlag og ressursbruk ikke er aktuelt å innføre totalt kunstig hjerte som metode i Norge på nåværende tidspunkt.

Ytterligere relevant informasjon

Engelske retningslinjer nevnt i metodevarselet fra FHI inkluderte en ikke-randomisert retrospektiv komparativ studie av BiVAD (bi-ventricular assist device) og TAH (2) som viste lignende overlevelseseffekt men færre tilfelle av nyresvikt etter implantasjon og transplantasjon blant BiVAD pasienter.

Referanser

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2017). *Artificial heart implantation as a bridge to transplantation for end-stage refractory biventricular heart failure*. Interventional procedures guidance [IPG602]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg602>.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2017). *Interventional procedure overview of artificial heart implantation as a bridge to transplantation for end-stage refractory biventricular heart failure*. IP 1521 (IPG602). <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg602/evidence/overview-final-pdf-4718098333>

Saksnummer: 109-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder på vegne av fagdirektørene
Dato:	7. juni 2019

Vedrørende metodevurdering av Transanal TME (taTME) teknikk

Hva saken omhandler i korte trekk

- Fagdirektørene har i brev av 04.04.2019 foreslått at NGICG-CR (Norsk Gastro-Intestinal Cancer Gruppe-Colorectal) melder metoden Transanal TME (taTME) til metodevurdering i «Nye metoder».
- NGICG-CR har etter intern vurdering kommet frem til at de ikke ser dette som hensiktsmessig på det nåværende tidspunkt.
- Fagdirektørene ønsker denne opp som sak i Bestillerforum RHF

Vedlegg: Brev fra NGICG



15.05.2019

Til fagdirektørene i de fire regionale helseforetak

Vedr. Metodevurdering av taTME teknikk

Fagdirektørmøtet foreslår i brev av 04.04.2019 at NGICG-CR melder metoden Transanal TME (taTME) til metodevurdering i "Nye metoder". NGICG-CR har etter intern vurdering kommet frem til at vi ikke ser dette som hensiktsmessig på det nåværende tidspunkt.

taTME er beskrevet i Handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft som en metode under utprøving, hvor onkologiske langtidsresultater ikke foreligger og den bør derfor brukes innen rammen av kliniske studier. Som kjent er metoden nå stoppet grunnet rapporter om en mulig økt residivrisiko.

En metodevurdering forutsetter at det eksisterer dokumentasjon å vurdere metoden ut fra. Mangelen på dokumenterte onkologiske langtidsresultater vil gjøre at en metodevurdering på nåværende tidspunkt ikke vil kunne vurdere det som er vår bekymring: Usikkerheten rundt de beskrevne lokale residiv.

NGICG-CR er i gang med en nasjonal gjennomgang av resultatene fra taTME i Norge, også med tanke på internasjonal publikasjon. Dette vil bringe diskusjonen opp internasjonalt, hvor metoden har hatt større utbredelse over lengre tid. Det eksisterer også i hvert fall ett internasjonalt register som vil kunne gi ytterligere kunnskap om resultatene. I tillegg pågår det for tiden en internasjonal randomisert multisenter studie (COLOR III trial¹; laparoskopisk TME vs. taTME). Imidlertid har denne studien kvaliteten av det kirurgiske preparat som primært endepunkt, mens onkologisk utcome, bl.a. lokale residiv, er blant sekundære endepunkt.

Vi mener derfor at kunnskapsgrunnlaget omkring metoden ikke er tilstrekkelig, og ytterligere dokumentasjon av resultater er nødvendig for å kunne vurdere om metoden kan anbefales i Norge.

Med vennlig hilsen

Hartwig Kørner
Leder, NGICG-Colorectal

1. Deijen CL, et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surgical endoscopy* 2016;**30**: 3210-3215.

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum RHF

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

Forslag om fullstendige metodevurderinger

Hva saken omhandler i korte trekk

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

Bakgrunn for saken

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

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

Beslutning:

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

Forslag om fullstendige metodevurderinger i prioritert rekkefølge:

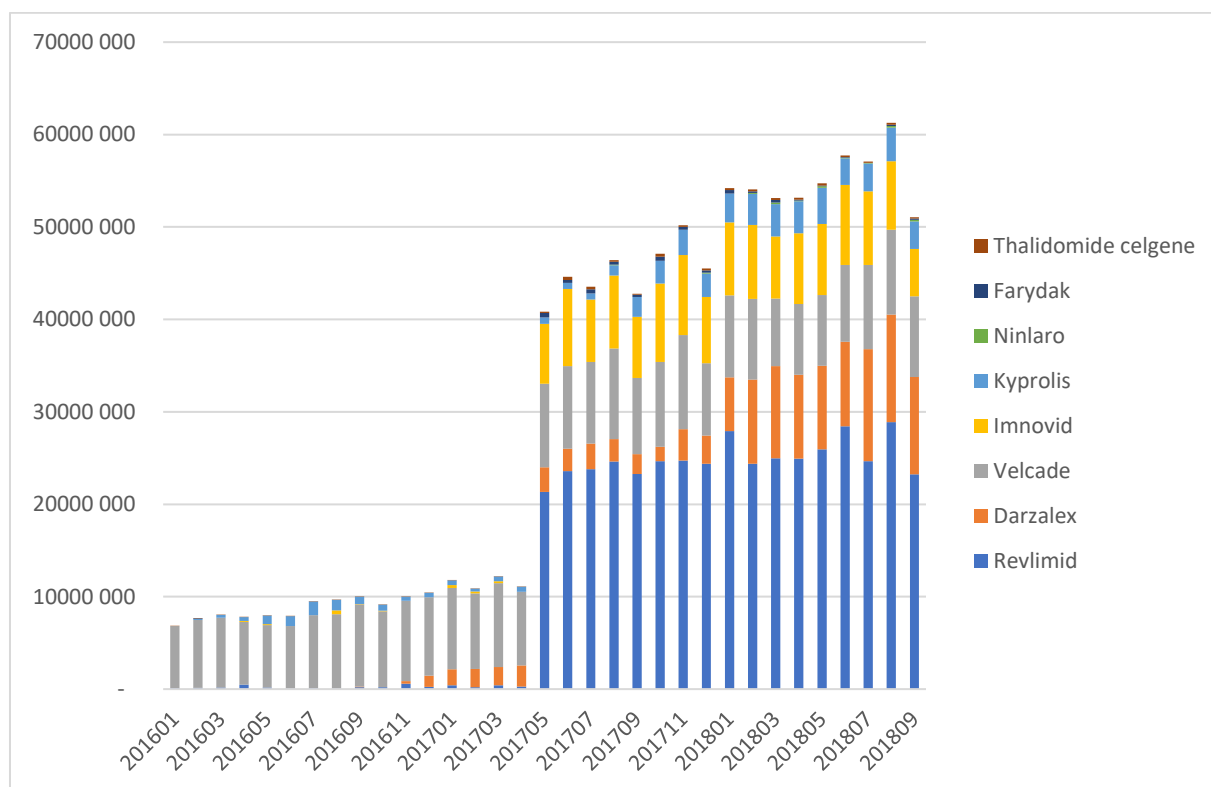
1. Behandling av benmargskreft, stamcellebehandling og legemidler

Bakgrunn/behov:

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

Salgsutvikling

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



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

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

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

Omfang/innretning:

Om benmargskreft

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

Behandling av benmargskreft

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

Relevante behandlinger

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

Bortezomib - Velcade

Daratumumab – Darzalex

Elotuzumab - Empliciti

Iksazomib - Ninlaro

Lenalidomid - Revlimid

Karfilzomib – Kyprolis

Panobinostat - Farydak
 Pomalidomid – Imnovid
 Thalidomid – Thalidomid Celgene

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

Kilder:

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

2. Diagnostiske tester

Bakgrunn/behov:

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

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

Omfang/innretning av metodevurderinger på nasjonalt nivå

- Fullstendige metodevurderinger
- Fokuserte, hurtige metodevurderinger

Behov for avklaringer vedrørende

- Rolle for mini-metodevurderinger

3. Koagulasjonsfaktorer

Utgår etter en ny vurdering.

4. Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

Bakgrunn/behov:

Anskaffelsen er i delt i to grupper

1. Direkteforhandling

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

2. Åpen anbudskonkurranse

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

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

5. Ablasjon

Foreslått sykdomsområde

Kateterablasjon ved atrieflimmer.

Bakgrunn

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

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

Behov og innretning

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

Ablasjonsapproacher:

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

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

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

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

Bakgrunn/behov:

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

Saksnummer: 111-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	16. mai 2019

Prosedyre for utkvittering av ferdigstilte metodevurderinger fra Statens legemiddelverk med og uten tilhørende prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF**Informasjon om de ulike løp for metodevurderinger**

Legemiddelverket har innført ulike løp for forenklede metodevurderinger på legemidler for saker i Nye metoder (besluttet i AD-møtet i februar 2019 ifølge Legemiddelverket). Det er følgende løp:

A. Konkurransenutsetting

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet. Prisnotat gjøres her av LIS (et mer omfattende prisnotat).

B. Relativ effektvurdering

En forenklet metodevurdering med oppsummering av relativ effekt. Her vurderes om det er sammenliknbar effekt og sikkerhet mellom nytt og etablert legemiddel
Denne vurderingen kan være ressurskrevende.

C. Kostnad-nyttevurdering

En hurtig metodevurdering. Inkluderer alvorlighet, nytte og ressursbruk uttrykt i kostnad per kvalitetsjusterte leveår (kostnadseffektivitet) og budsjettberegning. Når Legemiddelverket foreslår et slikt løp i et varsel eller en egnethetsvurdering ber de også aktivt firma om å komme med innspill.

D. Andre oppsummerende vurderinger

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader

Når Legemiddelverket i metodevarslene/egnethetsvurderingene foreslår hvilken type vurdering Bestillerforum RHF bør velge vil følgende setninger brukes:

- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering/kostnad-nyttevurdering (C)
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering (A, B eller D)
- Legemiddelverket foreslår å avvente bestilling

Saksnummer: 112-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	SLV v/Camilla Hjelm
Dato:	30.mai 2019

Vedr. Bestilling ID2018 130 Risankizumab - til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Hva saken omhandler i korte trekk

Etter at denne metodevurderingen ble bestilt i Bestillerforum 17.12.2018 (*Beslutning: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for risankizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis*), har Legemiddelverket blitt kontaktet av MT-innehaver med ønske om at bestillingen endres til en forenklet metodevurdering (oppsummering av klinisk effekt og sikkerhet, legemiddelkostnader og budsjettvirkning).

Legemiddelverket har vært i dialog med LIS, som støtter en slik tilnærming med en forenklet metodevurdering. Dette er basert på at firma ønsker å delta i TNF BIO anbudet på lik linje med relevante komparatorer i anbudet. Firma er kjent med at denne tilnærmingen innebærer at det ikke vil kunne legges til grunn evt. merverdi for deres produkt i anbudet basert på Legemiddelverket metodevurdering.

På bakgrunn av dette, foreslår SLV at bestillingen for ID2018_130 blir endret til en forenklet metodevurdering.

Saksnummer: 113-19 a

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	07. juni 2019

Oppfølging av sak 14-19 fra møte i Bestillerforum RHF 28.01.2019. Brukermedvirkning i Nye metoder.

Bakgrunn:

I statusmøtet med Helse- og omsorgsdepartementet november 2017 ble det bedt om at Nye metoder ser på brukermedvirkning i systemet og i møte med Bestillerforum RHF januar 2019 ble sekretariatet bedt om følgende:

Bestillerforum RHF ber sekretariatet for Nye metoder om å kalle inn til et møte med pasientorganisasjoner /brukerorganisasjoner i løpet av våren 2019.

Status:

Det er fastsatt dato for seminaret «Brukerstemmen i Nye metoder» til 26. september kl. 10-14. Møtet vil finne sted i auditoriumet på Grev Wedels plass.

Sekretariatet for Nye metoder vil invitere følgende til dette seminaret:

- Pasientorganisasjoner organisert under FFO og Kreftforeningen.
- Representant fra LMI og Melanor
- Representanter fra alle aktørene i Nye metoder

Geir Tollåli vil stille på vegne av fagdirektørene.

Sekretariatet har satt ned en arbeidsgruppe med Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk som holder på med planleggingen. Foreløpig program:

- Presentasjon av systemet Nye metoder
- Hvor i prosessene er det mulighet for brukermedvirkning i dag?
- Hvordan arbeider Statens legemiddelverk med brukermedvirkning i metodevurderingsrapporter?
- Hvordan arbeider Folkehelseinstituttet med brukermedvirkning i metodevurderingsrapporter?
- Innlegg fra pasientorganisasjoner (FFO og Kreftforeningen er invitert)
- Innlegg om erfaringer fra brukerrepresentant i Beslutningsforum for nye metoder (?)
- Innlegg fra LMI (?)
- Innlegg fra Melanor (?)
- Diskusjon / paneldebatt v/ moderator