

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

- Sted:** Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen og på telefon
- Tidspunkt:** Mandag 22. juni kl. 12:50 – 14:10
- Deltakere:** Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Viseadministrerende direktør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Anette Grøvan
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Seniorrådgiver Ida Wendelbo Ormberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
- Kopi:** Hege Bue, Statens legemiddelverk
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Ingrid Espe Heikkilä, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- Sak 098-20 Protokoll fra møte 25. mai 2020. *Til godkjenning.*
- Sak 099-20 Forslag: ID2020_024_Natalizumab (Tysabri) til MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner og MS-pasienter med behov for vaksinasjon. *Til drøfting.*
- Sak 100-20 Forslag: ID2020_031 Nusinersen (Spinraza) til behandling av voksne pasienter med spinal muskelatrofi (SMA). *Til drøfting.*
- Sak 101-20 Metodevarsel: ID2020_032 Hysterektomi ved kraftig menstruasjonsblødning. *Til drøfting.*
- Sak 102-20 Metodevarsel: ID2018_052 Fotoselektiv vaporisering til behandling av prostatahyperplasi. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 103-20 Metodevarsel: ID2020_034_Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. *Til drøfting.*
- Sak 104-20 Metodevarsel: ID2020_035_ Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjonsbehandling med rituksimab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). *Til drøfting.*
- Sak 105-20 Metodevarsel: ID2020_036 Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år. *Til drøfting.*
- Sak 106-20 Metodevarsel: ID2020_037 Acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL). *Til drøfting.*
- Sak 107-20 ID2019_052/ ID2018_045 - Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år) og voksne. Notat fra Statens legemiddelverk. *Til drøfting.*
- Sak 108-20 ID2018_109 Hurtig metodevurdering av lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason (RVd, skrives også VRd) til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose (NDMM) som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon. *Til drøfting.*
- Sak 109-20 Brukermedvirkning i Nye metoder
a) Forslag til brukerrepresentant i Bestillerforum RHF. Notat fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF. *Til godkjenning.*
b) Forslag til mandat for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF. Notat fra sekretariatet for Bestillerforum RHF. *Til diskusjon.*
- Sak 110-20 Legemidler der det er vedtatt overføring av finansieringsansvar fra Folketrygden til de regionale helseforetakene fra og med 01.09.2020. Notat vedlagt. *Til drøfting.*
- Sak 111-20 Rapport: Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år. Rapport fra Folkehelseinstituttet vedlagt. *Videre håndtering til drøfting.*
- Sak 112-20 Sommerplan Nye metoder 2020. *Til informasjon.*
- Sak 113-20 Referat fra møte med Nye metoder sin Referansegruppe 3. juni 2020. *Til informasjon.*
- Sak 114-20 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 25. mai 2020

25. mai 2020, 08:45 til 10:00

Skype - telefonmøte

Deltakere

Bestillerforum RHF

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

Fraværende: Runar Skarsvåg

Møteprotokoll

Sak 082-20 Protokoll fra møte 27. april 2020. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 27.04.2020 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 083-20 Forslag: ID2020_018 Elosulfase alfa (Vimizim) som enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elosulfase alfa (Vimizim) som enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Bestillerforum RHF ber om at firmaets frist for å levere dokumentasjon settes til seks måneder fra dagens dato.

Sak 084-20 Forslag: ID2020_019 Hyperbar oksygenbehandling (HBO) til behandling av kronisk strålecystitt etter kreftbehandling. Til drøfting.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet utarbeide en metodevurdering med forenklet metodikk og fokus på effekt og sikkerhet av hyperbar oksygenbehandling ved strålecystitt. Bestillerforum RHF ber videre Folkehelseinstituttet vurdere om det er mulig å gjennomføre en forenklet helseøkonomisk vurdering og hvis det er gjennomførbart, inkludere en slik i metodevurderingen.

Sak 085-20 Forslag: ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin (IVIg) til behandling ved PANS og PANDAS hos barn. Til drøfting.

Folkehelseinstituttet har utført et veldig forenklet søk etter dokumentasjon på metoden og har avdekket en nylig publisert svensk metodevurdering fra april 2020.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om å gjennomføre et forenklet søk og deretter i samarbeid med Statens legemiddelverk utarbeide et notat som inkluderer en oppsummering og vurdering av innholdet i en nylig publisert svensk metodevurdering i et norsk sammendrag.

Sak 086-20 Forslag: ID2020_023 Humanfibrinogen (Fibryga) ved behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens. Til drøfting.

Ikke behov for å gjøre en ny bestilling i tillegg til metodevurdering som allerede er bestilt på ervervet afibrinogenemi.

Beslutning:

Bestillerforum RHF oppdaterer ID2019_091 til: «Forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for humanfibrinogen (Fibryga) som komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 087-20 Metodevarsel: ID2020_021 Akromionreseksjon ved Impingement syndrom - (Revurdering). Til drøfting.

Det er en betydelig variasjon i bruken av denne behandlingsmetoden i opptaksområder i Norge. Evidensgrunnlaget for metoden er beskrevet i flere nylig publiserte systematiske oversikter og metaanalyser. En svensk metodevurdering fra 2019 har vurdert metoden og inkluderer de nylig publiserte systematiske oversiktene.

Det understrekes at det er viktig at fagekspertene inkluderes også i metodevurderinger som gjelder revurdering av bruk. Etablert prosess for rekruttering av fagekspertene i Nye metoder følges.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering som tar utgangspunkt i en nylig publisert metodevurdering fra Sverige gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for akromionreseksjon ved Impingement syndrom.

Sak 088-20 Metodevarsel: ID2020_022 Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom (Revurdering). Til drøfting.

Det er en variasjon i bruken av denne behandlingsmetoden i opptaksområder i Norge. Evidensgrunnlaget for metoden er beskrevet i flere nylig publiserte systematiske oversikter og metaanalyser. Kirurgi kan være et godt alternativ for visse pasientkategorier forutsatt at kirurgisk intervensjon er basert på klart definerte kriterier. Behov for at en metodevurdering kan fungere som del av et beslutningsgrunnlag for å avklare og tydeliggjøre kriterier for bruk.

Det understrekes at det er viktig at fagekspertene inkluderes også i metodevurderinger som gjelder revurdering av bruk. Etablert prosess for rekruttering av fagekspertene i Nye metoder følges.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet utarbeide en metodevurdering for kirurgi ved karpaltunnelsyndrom. Det bes ikke om en helseøkonomisk vurdering som del av dette oppdraget.

Sak 089-20 Metodevarsel: ID2020_025 Canakinumab (Ilaris) til behandling av familiær middelhavsfeber. Til drøfting.**Beslutning:**

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for canakinumab (Ilaris) til behandling av familiær middelhavsfeber. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Bestillerforum RHF ber om at firmaets frist for å levere dokumentasjon settes til seks måneder fra dagens dato.

Sak 090-20 Metodevarsel: ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandl av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Til drøfting.**Beslutning:**

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Sak 091-20 Metodevarsel: ID2020_027 Katridekakog (NovoThirteen) til behandling av blødnings-episoder eller ved mindre kirurgiske inngrep hos pasienter som har medfødt mangel på faktor XIII A-subenhet. Til drøfting.

Pasientpopulasjonen som er aktuell for denne behandlingen er svært begrenset. Det finnes et annet rimeligere behandlingsalternativ. Metoden er ikke tatt i bruk.

Et prisnotat vurderes som tilstrekkelig med tanke på den videre saksbehandlingen av metoden (Beslutningsforum for nye metoder).

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Saken sendes så til Beslutningsforum for nye metoder

Sak 092-20 Metodevarsel: ID2020_028 Somapacitan til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD). Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for somapacitan til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 093-20 Metodevarsel: ID2020_029 Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor som komb.beh. av cystisk fibrose hos pas. ≥12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en min. funksjon mutasjon, el. som er homozygote for F508del mutasjon. Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥12 år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon.

Sak 094-20 Metodevarsel: ID2020_030 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling. Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.

Sak 095-20 Presisering av navn på metoder og oppdrag etter MT (legemidler): ID 2018_081, ID2018_129 og ID2018_077. Til orientering

Beslutning:

Bestillerforum RHF tar sakene til orientering.

Sak 096-20 ID2016_080 MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi. Oppsummering oversiktsartikler. Til drøfting.

FHI har innhentet informasjon fra en rekke kilder, herunder oversiktsartikler, primærstudier, retningslinjer, fageksperter, pasientorganisasjoner, internasjonale HTA-organisasjoner og leverandører.

Oversiktsartiklene konkluderer med at det ikke finnes tilgjengelig forskning som kan gi oss svar på om metoden er effektiv sammenlignet med andre behandlingsalternativer. Det er heller ikke registret noen pågående randomiserte kontrollerte studier som vil kunne besvare problemstillingen.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.

Bruk av metoden ved behandling av intrakranielle svulster eller epilepsi må skje som ledd i prosjekt/klinisk utprøving

Sak 097-20 Eventuelt

To saker ble meldt inn til eventuelt.

1. Covid-19.

Kort oppdatering fra FHI vedrørende HTAi, EUnetHTA, samt koordinering av kliniske studier i Europa.

På europeisk nivå er det igang initiativ til koordinering både på HTA-siden og for den videre gjennomføring av kliniske studier, der europeiske organisasjoner som hhv EUnetHTA og ECRIN spiller en sentral rolle. Disse innsatser kan bidra til å styrke arbeidet mot Covid-19.

Viktig at roller og styringslinjer i Norge er avklart og følges.

2. Innkommet forslag om vurdering av nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter (ID2020_031). Dato for behandling er kommende møte (22. juni) i Bestillerforum RHF.

Fungerende leder SMA Norge har sendt innspill om at saken bør behandles allerede i møtet 25. mai. Det var ikke tid i møtet for å behandle saken.

Saksnummer 099-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_024_Natalizumab (Tysabri) til MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner og MS-pasienter med behov for vaksinasjon. (Forslag)

Kort om metoden – informasjon fra forslagsskjema:

- Forslagsstiller er leverandør Biogen Norway AS
- Det finnes en gruppe MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner. Dette omfatter pasienter med MS og annen alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom, diabetes mellitus, og alder > 55-60 år.
- Vaksinasjon hos MS-pasienter med høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner, er et tiltak for å redusere risikoen for alvorlig forløp hos denne gruppen.
- For denne pasientgruppen har natalizumab egenskaper som kan redusere faren for alvorlig forløp ved infeksjoner. Dette er primært knyttet til virkningsmekanismen til natalizumab, som ikke medfører lymfocytopeni. MS-pasienter behandlet med natalizumab kan få lett forhøyde nivåer av lymfocytter, som normaliseres 12 uker etter avsluttet behandling.
- I motsetning til natalizumab, kan andre legemidler med langvarig immunsuppresjon og lymfocytopeni medføre en utilstrekkelig respons på vaksinerings.
- Natalizumab vil sannsynlig kunne bedre prognosen og sykdomsforløpet sammenliknet med andre behandlingsalternativer hos utsatte grupper med MS som opplever infeksjoner.
- Natalizumab som metode for denne pasientgruppen var tilgjengelig før beslutningen fra Beslutningsforum for nye metoder i november 2019.
- Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud, til en liten undergruppe.
- Datagrunnlaget knyttet til vaksinerings hos MS-pasienter behandlet med natalizumab er begrenset.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill (hele innspillet vedlagt): Faglig innspill om at finnes en undergruppe pasienter der tilgang til oppstart med Tysabri vil være viktig. Metodevurderingen bør prioriteres. Pasientgruppen er relativt liten, men det finnes pasientgrupper der Tysabri vil kunne være beste behandlingsalternativ. Dette er særlig aktuelt nå under COVID-19 infeksjonen, hvor enkelte pasientgrupper er mer utsatte for infeksjonen enn andre.

Det er usikkert om kunnskapsgrunnlaget blir vurdert som tilstrekkelig. Dokumentasjon foreligger først og fremst som kasuistikker og enkelte vaksinasjonsforsøk. COVID-19 infeksjonen har aktualisert behovet for å kunne gi Tysabri til pasienter med alvorlig svekket immunsystem pga alder og/eller komorbiditet. En rekke internasjonale konsensusanbefalinger trekker frem Tysabri som det sannsynligvis tryggeste medikamentet til denne pasientgruppen.

Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med metodevurdering, men usikkert om det foreligger tilstrekkelig kunnskap.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill (hele innspillet vedlagt). Faglig innspill om at det er klinisk behov for metoden. I forslaget til Nye metoder 28.3.20 (Metode-ID2020_024) er det ønsket at natalizumab skal gjøres tilgjengelig for pasienter med komorbiditet som KOLS, hjertesykdom, diabetes og pasienter med alder over 55-60 år, samt til pasienter med behov for vaksinasjon. Det er henvist til en svensk studie som viser høyere infeksjonsrisiko ved behandling med rituximab sammenlignet med natalizumab, fingolimod og injeksjonspreparatene. Man kan indirekte trekke konklusjonen at pasienter med komorbiditet har høyere infeksjonsrisiko, men det er hverken data som dokumenterer effekt av natalizumab i aldersgruppen over 50 år (øvre grense for inklusjon i registreringsstudien) eller studier av undergrupper med komorbiditet og en sammenheng baserer seg på antagelser. Det aktuelle forslaget fra Biogen anses ikke relevant basert på tilgjengelig dokumentasjon. Imidlertid er det forhold ved de tilgjengelige preparatene (rituximab, cladribin og alemtuzumab) som gjør at vi ønsker å ha natalizumab tilgjengelig til utvalgte pasienter. Det vil gi oss en fortsatt mulighet til persontilpasset behandling og sikre flest mulig en god prognose.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill (hele innspillet vedlagt). Faglig innspill om at det er klinisk behov for metoden. Vår avdeling har for tiden 85-90 pasienter i behandling med preparatet. Metoden bør prioriteres for nasjonal metodevurdering. Denne søknaden om anledning til å bruke natalizumab under gitte forutsetninger er delvis motivert av covid-19 pandemien og forventning om kommende vaksine mot covid-19, fordi natalizumab gir liten reduksjon i vaksinerespons. Tilgjengelige alternativer (Rituximab, i mindre grad fingolimod) antas å redusere vaksinerespons betydelig. For cladribin mangler det data. Det finnes ikke gode alternativer til natalizumab, en potent behandling med liten immunosuppressiv effekt. Brukt riktig er dette et av de tryggeste og mest effektive MS-preparatene. Det er beklagelig at behandling med natalizumab er stanset uten mulighet for unntak.

Samlet vurdering/prioritering: Fra et faglig ståsted uttrykkes det et behov for natalizumab, men prisen på preparatet er i dag altfor høy. Det er ikke hensiktsmessig å starte ny metodevurdering før leverandør har redusert prisen betydelig. Gi oppdrag til SI.

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

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk og behandling av multippel sklerose. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 02.01.2018.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):** ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Morten Lofthus Tangnes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Biogen Norway AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	morten.tangnes@biogen.com
Dato for innsending av forslag	28.03.2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagsstillers tittel på forslaget:*

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

Behandling med natalizumab til

- MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner (pasienter med alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom, diabetes mellitus, og alder > 55-60 år
- MS-pasienter med behov for vaksinasjon.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Det finnes en gruppe MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner. Dette omfatter pasienter med MS og annen alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom, diabetes mellitus, og alder > 55-60 år. Å tilby vaksiner til MS-pasienter generelt, og særlig pasienter med komorbiditeter, er et tiltak for å bedre prognosen ved infeksjoner. Egenskaper ved natalizumab som grunnlag for metodevurdering for disse pasient-gruppene med MS vil bli belyst i avsnittene under, som en alternativ til andre legemidler tilgjengelig

Infeksjoner hos MS-pasienter kan forverre sykdomsforløpet (1). MS-pasienter har høyere risiko for sykehusinnleggelser ved infeksjoner, og har høyere mortalitetsrate sammenlignet med pasienter uten MS (2). Vaksiner er én effektiv måte å redusere infeksjons-assosiert morbiditet og mortalitet. Vaksinasjon i den generelle, eldre populasjonen er anbefalt av Folkehesteinstituttet (6).

Datagrunnlaget knyttet til vaksiner hos MS-pasienter behandlet med natalizumab er begrenset. Det finnes randomiserte studier (n=60) som viser tilnærmet lik immunrespons mot recall-antigener (tetanustoksoide) og neoantigener (keyhole limpet hemocyanin) (7) hos MS-pasienter behandlet med natalizumab, sammenlignet med ubehandlede pasienter. Mindre observasjonsstudier har observert tilnærmet lik immunrespons på influensa-vaksine hos natalizumab behandlede pasienter, sammenlignet med en ubehandlet kontrollgruppe (8). Ved behov har man anbefalt å gi en ekstra dose av vaksine ved utilstrekkelig vaksine respons i enkelte eksplorative studier (9, 10). Levende vaksiner er ikke undersøkt.

I motsetning til natalizumab, kan andre legemidler med langvarig immunsuppresjon og lymfocytopeni medføre en utilstrekkelig respons på vaksiner. Dette kan imøtekommes ved at pasienter kan gjennomgå vaksiner ved å utsette oppstart eller rebehandling en immunrespons (11-14). En slik forskyvning kan være problematisk for noen MS-pasienter, særlig hos pasienter med høy-aktiv MS der avbrudd eller utsettelse av behandling vil kunne medføre progresjon av sykdom og funksjonstap. Denne problemstillingen er blant annet drøftet i Det Svenske MS-Sällskapet, som belyser Natalizumabs egenskaper og vaksinasjon (15).

Vaksinasjon hos MS-pasienter med høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner, er et tiltak for å redusere risikoen for alvorlig forløp hos denne gruppen. Det finnes en rekke mikrober der det ikke finnes vaksiner tilgjengelig. Noen MS-pasienter kan ha særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner, primært pasienter med annen alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom, diabetes mellitus, nedsatt immunfunksjon og alder > 55-60 år. Hos denne pasientgruppen er det avgjørende med et velfungerende immunsystem, til tross for behandling for MS.

For denne pasientgruppen har Natalizumab egenskaper som kan redusere faren for alvorlig forløp ved infeksjoner. Dette er primært knyttet til at virkningsmekanismen til natalizumab, som ikke medfører lymfocytopeni. MS-pasienter behandlet med natalizumab kan få lett forhøyde nivåer av lymfocytter, som normaliseres 12 uker etter avsluttet behandling (16). Andre legemidler til behandling for pasienter med høy-aktiv MS, karakteriseres av langvarig immunsuppresjon med lymfocytopeni i større eller mindre grad. Det er data som tyder på at dette kan vedvare også en tid etter endt behandling. Legemidler med virkningsmekanismer som medfører langvarig lymfocytopeni og mer uttalt immunsuppresjon, kan være et mindre gunstig alternativ for pasienter med høy risiko for alvorlig forløp ved infeksjoner(17).

Med dette som bakgrunn foreslår Biogen natalizumab som et nytt metodeforslag til MS pasienter med behov for vaksiner og for MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner (MS-pasienter med annen alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom og diabetes mellitus og alder > 55-60 år).

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

Natalizumab vil sannsynlig kunne bedre prognosen og sykdomsforløpet sammenlignet med andre behandlingsalternativer hos utsatte grupper med MS som opplever infeksjoner.

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

Hovedproblemstillingen som bør vurderes, er hvordan natalizumabs virkningsmekanisme for noen utsatte pasientgrupper med MS vil være avgjørende for å redusere risikoen for et alvorlig forløp ved infeksjoner. Dette dreier seg primært om natalizumab som er alternativ til andre behandlingsalternativer som i større eller mindre grad gir en mer langvarig grad av immunsuppresjon og lymfocytopeni.

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

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

Etter Beslutningsforums vedtak i november 2019, er virkestoffene rituksimab og cladribin (i mindre grad alemtuzumab) alternativene til denne gruppen MS-pasienter. Disse legemidlene har som gruppe egenskaper som i større grad induserer lymfo-/pancytopeni. Hos pasienter med høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner, vil natalizumab være et alternativ. Natalizumab som metode for denne pasientgruppen var tilgjengelig før beslutningen i November 2019. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud, til en liten undergruppe.

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | ☒ | ☐ |
| En ny og innovativ metode | ☐ | ☒ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | ☐ | ☒ |
| En sammenligning mellom flere metoder | ☐ | ☒ |
| Er metoden tatt i bruk? | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | ☐ | ☒ |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | ☐ | ☒ |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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

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

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

MS-behandlingene dekkes av helseforetakene.

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Endringer bør omfatte at det finnes risiko-grupper med MS med behov for behandlingsalternativer som ikke medfører ytterligere risiko for alvorlig forløp ved infeksjoner.

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Pasienter med attakkepreget MS.

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

Klinisk effekt ☒

Sikkerhet/bivirkninger ☒

Kostnader/ressursbruk ☒

Kostnadseffektivitet	☐
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☒
Juridiske	☒

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MS er en kronisk ikke helbredelig nevrologisk sykdom som gir tap av fra 30- til mer enn 40 kvalitetsjusterte leveår. Sykdommen gir redusert livslengde.

Forventet effekt

Bedre prognose og redusert risiko for alvorlig forløp ved infeksjoner hos en risiko-gruppe med MS.

Sikkerhet og bivirkninger

Behandling med natalizumab har omfattende sikkerhetsdata. Risiko for alvorlig bivirkning og død kan nå reduseres betydelig med et individualisert behandlings- og oppfølgingsopplegg. Dette gjelder spesielt risiko for den sjeldne, men alvorlige bivirkningen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er stor grad av usikkerhet og lite tilgjengelige data knyttet til denne gruppen MS-pasienter, estimert ≈ 50 pasienter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Et mindre antall pasienter vil sannsynligvis oppleve alvorlige forløp ved infeksjoner. Det vil føre til færre sykehusinnleggelser, mindre bruk av sykehusets ressurser og totalt sett en mindre belastning på helsevesenet.

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

1. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HF, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 5):952-60.
2. Nelson RE, Xie Y, DuVall SL, Butler J, Kamauu AW, Knippenberg K, et al. Multiple Sclerosis and Risk of Infection-Related Hospitalization and Death in US Veterans. *International journal of MS care*. 2015;17(5):221-30.
3. McNicholas N, Chataway J. Relapse risk in patients with multiple sclerosis after H1N1 vaccination, with or without seasonal influenza vaccination. *J Neurol*. 2011;258(8):1545-7.
4. Farez MF, Ysraelit MC, Fiol M, Correale J. H1N1 vaccination does not increase risk of relapse in multiple sclerosis: a self-controlled case-series study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(2):254-6.
5. Auriel E, Gadoth A, Regev K, Karni A. Seasonal and H1N1v influenza vaccines in MS: safety and compliance. *Journal of the neurological sciences*. 2012;314(1-2):102-3.
6. FHI. Vaksinasjon av personer 65 år og eldre. 05.02.2018.
7. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2014;341(1-2):22-7.
8. Vagberg M, Kumlin U, Svenningsson A. Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS patients. *Neurological research*. 2012;34(7):730-3.
9. Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, Aarseth JH, Vedeler CA, Myhr KM. Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(8):1074-80.
10. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, Jul-Larsen A, Lartey SL, Vedeler CA, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *European journal of neurology*. 2018;25(3):527-34.
11. Lemtrada preparatomtale: European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_no.pdf.
12. Mavenclad preparatomtale: European Medicines Agency; 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_no.pdf.
13. Agency EM. Ocrevus Preparatomtale: European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_no.pdf.
14. Mabthera Preparatomtale: European Medicines Agency; 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_no.pdf.
15. MS-Sällskapet S. Rekommendationer gällande vaccination vid MS 20.01.2020. Available from: <http://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2020/02/Rekommendationer-gallande-vaccination-vid-MS-.pdf>.
16. Tysabri preparatomtale: European Medicines Agency; [31.10.2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
17. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2019.

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

Biogen

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

Medikamentet har markedsføringstillatelse.

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Biogen er produsent av Tysabri ®.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_024

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 diagnostikk og behandling av multipel sklerose

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Børge Myrlund Larsen
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.2018 NEI ☐

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

Saksnummer 100-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_031 Nusinersen (Spinraza) til behandling av voksne pasienter med spinal muskelatrofi (SMA) (forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Forslagstiller er Biogen Norway AS
- Fra tidligere har vi metode/oppdrag med ID2017_001 i Nye metoder. Beslutningen fra Beslutningsforum for Nye metoder (hvor metodevurderinger med ID2017_001 en del av beslutningsgrunnlaget) åpner for bruk til barn, 0-18 år, under bestemte forutsetninger.
- Nusinersen er det eneste medikamentet tilgjengelig i Norge for behandling av pasienter med 5q spinal muskelatrofi (SMA)
- Metoden per i dag vil være aktuell for rundt 19 voksne SMA-pasienter i Norge.
- Det er nylig dokumentert effekt og sikkerhet ved behandling med nusinersen hos voksne, og metoden bør derfor vurderes for denne pasientgruppen. Forventet effekt hos voksne pasienter er forbedring eller stabilisering av motoriske funksjoner. Andre effektforventninger inkluderer økt livskvalitet, samt opprettholdelse av selvstendighet og deltakelse i samfunnet.
- Effekt og sikkerhet ved behandling med nusinersen hos voksne har også blitt presentert ved internasjonale kongresser i form av postere og muntlige presentasjoner (upublisert datamateriale).
- Nusinersen er godkjent til behandling av barn og voksne med samtlige typer SMA. I Norge er det i praksis kun pasienter under 18 år som får tilbud om behandling. Behandling med nusinersen hos voksne pasienter vil komme i tillegg til det eksisterende behandlingstilbudet fra multidisiplinære team i spesialisthelsetjenesten.
- Forslagstiller mener at flere aspekter er relevante for vurdering og krysser av for etiske og juridiske aspekter i tillegg til effekt, sikkerhet og kostnader/ressursbruk. Det som bør være hovedproblemstilling foreslås til: Effekt og sikkerhet ved Spinraza (nusinersen)-behandling av voksne pasienter med SMA.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt)

- Resultatene fra Hagenacker-studien er positive og viser størst forbedring hos pasienter med bedre utgangspunkt (høyere baseline Hammersmith Functional Motor Scale for SMA, HFSME). Likevel, gjennomsnittlig HFSME-score er positivt også for pasienter med et lavere utgangspunkt.
- Hagenacker-studien er en observasjonsstudie med forholdsvis kort tidshorisont. Biogen/forslagstiller viser til flere observasjonsstudier som kan fungere som historisk kontroll. Likevel kan det være krevende å analysere placeboeffekt fra faktisk respons, da HFSME-score avhenger av pasientens subjektive respons.
- Legemiddelverket leverte en metodevurdering av Spinraza 9. oktober 2017. På det tidspunktet fantes det ingen effektdokumentasjon for voksne med SMA.
- Basert på de data som er beskrevet i forslaget vil det være mulig å metodevurdere behandling med nusinersen til voksne pasienter. Det vil imidlertid være en krevende øvelse som vil være basert på en rekke antakelser. Det er grunn til å tro at potensialet for mereffekt er betydelig lavere enn for barn, jf. Biogens/forslagstillers forventning om effekt, og studieresultatene fra Hagenacker-studien.

NYE METODER

- En innføring av nusinersen til voksne vil øke antallet pasienter som får behandling med nusinersen i Norge. Det vil derfor måtte gjøres en vurdering av om det totale antallet er større enn de veiledende kriteriene for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Har p.t kort og liten erfaring av metoden til pasientgruppen. Svært ressurskrevende behandling- Både kostnadmessig for selve medikamentet, samt at behandlingen krever kort innleggelse og administreres intratekalt av spesialtrent personell. I tillegg hyppig oppfølging. Det er et klinisk behov for metoden, og det bør prioriteres å få gjennomført en metodevurdering. Imidlertid uklart om det foreligger tilstrekkelig kunnskap for å gjøre en metodevurdering-det foreligger svært lite data fra voksne pasienter, og tilnærmet ingen ting over tid. Det er behov for en samfunnsøkonomisk analyse-dersom en så dyr behandling skal prioriteres ovenfor andre større grupper, bør den ha en helt klar effekt. Er ikke kjent med andre etablerte alternativer til metoden. Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med metodevurdering, men usikkert om det foreligger tilstrekkelig kunnskap.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Metoden benyttes i Norge med oppstart hos barn med SMA I-III og med kontinuering etter fylte 18 år. Ikke tilgjengelig for oppstart hos voksne pr i dag utfra føringer fra Beslutningsforum. Det er ingen annen tilgjengelig medikamentell behandling av tilstanden i Norge og således ingen andre alternativer for voksne pasienter pr i dag. Det er et stort behov i pasientgruppen for å få en avklaring om ev. oppstart. Dette gjelder særlig de med relativt godt bevarte funksjoner som har mest å tape.

Andre forhold: 1. Det er viktig å anføre at i tillegg til utgiftene til medikamentene kreves det en del ressurser til å etablere denne type behandling. Det er også en betydelig stråledose for de pasientene som ev. trenger behandling i gjennomlysning. 2. Usikkerhet rundt antallet voksne pasienter i Norge. 3. Ønskelig med en full metodevurdering og behandling i Beslutningsforum for Nye metoder. Ønskelig at det er sentralisert oppstart og styring av monitorering av denne kostbare og nye behandlingen. Det bør også være klare start – og stoppkriterier før metoden innføres.

Helse Midt Norge RHF:

Faglige innspill: Har p.t ingen førstehåndserfaring med metoden til pasientgruppen. Det er et klinisk behov for metoden. Usikkert om metoden bør prioriteres for metodevurdering. Tvilsomt om det går å gjøre en metodevurdering. Ut fra referansene i forslaget er evidensen begrenset til ukontrollerte, observasjonelle studier. Det må imidlertid erkjennes at randomisert eller placebokontrollert evidens vil være vanskelig å fremskaffe. Det finnes ingen annen behandling som kan påvirke sykdomsforløpet.

Andre forhold: I praksis er det allerede et tilbud om behandling til voksne som har startet behandling før fylte 18 år. Det er forutsatt at det gjøres en regelmessig standardisert motorisk vurdering av behandlingseffekt, og beslutning om indikasjon for videreføring av behandlingen forankres i en nasjonal faggruppe. Stor individuell variasjon i effekt synes å indikere at et lignende opplegg bør etableres dersom det gis tilbud om oppstart av behandling hos voksne. Kriterier som settes opp for avgjørelse om behandling bør være tydelige.

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering: Det er ønskelig med en ny vurdering, men det fins sannsynligvis for lite data til å gjennomføre en hurtig metodevurdering. SLV bør få i oppdrag å oppsummere nye data og gjøre en forenklet vurdering

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er hos RHF-ene siden 02.01.2018.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Biogen Norway AS

Navn på kontaktperson:

Giang Ho

Telefonnummer:

92659967

E-postadresse:

giang.ho@biogen.com

Dato og sted:

16.04.2020, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Behandling med Spinraza (nusinersen) ved spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Nusinersen er det eneste medikamentet tilgjengelig i Norge for behandling av pasienter med 5q SMA og administreres intratekalt for å redusere tap av nerveceller og dermed bedre muskelstyrken hos pasientene. Nusinersen kan i dag nyttes til behandling av barn og unge med SMA, mens voksne pasienter i praksis står uten tilbud om medikamentell behandling. Det er stor variasjon i alvorlighetsgrad og tidspunkt for utvikling av symptomer hos voksne pasienter, men det naturlige sykdomsforløpet hos majoriteten av pasientene innebærer progressiv motorisk funksjonsnedsettelse (Kaufmann et al. 2012, Wadman et al. 2018, Montes et al. 2018, Zerres et al. 1997). Det er nylig dokumentert effekt og sikkerhet ved behandling med nusinersen hos voksne (Hagenacker et al. 2020, Walter et al. 2019), og metoden bør derfor vurderes for denne pasientgruppen.

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?)

Nusinersen er godkjent til behandling av barn og voksne med samtlige typer SMA. I Norge er det i praksis kun pasienter under 18 år som får tilbud om behandling. Nye studier viser at behandlingen gir forbedring eller stabilisering av motorisk funksjon hos voksne pasienter. Dette kan gi økt livskvalitet, forebygge og redusere komplikasjoner som oppstår som følge av sykdommen, samt bevare selvstendighet og deltakelse i samfunnet. Behandling med nusinersen hos voksne pasienter vil komme i tillegg til det eksisterende behandlingstilbudet (bla. ventilasjonsstøtte, behandling av leddkontrakturer og skoliose, optimalisering av ernæring) fra multidisciplinære team i spesialisthelsetjenesten.

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?	☐	☒

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

6. Metodens bruksområde:

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

Nusinersen administreres intratekalt ved spinalpunksjon i uke 0-2-4-8 og deretter hver 4. måned. Behandling skal kun startes av lege med erfaring i behandling av SMA.

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

Behandling med nusinersen må utføres på sykehus og finansieres av spesialisthelsetjenesten.

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

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

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

Metoden gjelder fagområdet nevrologi og berører pasienter med 5q SMA.

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

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

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

Hovedproblemstilling: Effekt og sikkerhet ved Spinraza (nusinersen)-behandling av voksne pasienter med SMA.

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

SMA har et progressivt sykdomsforløp hos alle pasientgrupper, inkludert voksne pasienter. Effekt og sikkerhet knyttet til behandling med nusinersen hos yngre pasienter er godt dokumentert i flere kliniske studier (Finkel et al 2017, Mercuri et al. 2018, Darras et al. 2019, De Vivo et al. 2019) og pasientene følges i dag videre i forlengelsesstudier. Behandling reduserer risiko for død eller permanent ventilering og øker motorisk funksjon hos denne pasientgruppen. Studiene dokumenterer videre at behandlingseffekten er bedre dersom behandling initieres tidlig i sykdomsforløpet. Ved pre-symptomatisk behandling oppnår majoriteten av pasientene motoriske milepæler som er forenlig med normal utvikling hos barn, alle er i live og ingen er satt på permanent ventilering etter ca. 3 år med behandling (De Vivo et al. 2019).

Det er nylig publisert data på effekt og sikkerhet ved behandling med nusinersen hos voksne (Hagenacker et al. 2020, Walter et al. 2019), og metoden bør derfor vurderes for denne pasientgruppen. Hagenacker et al. (124 voksne pasienter) dokumenterer en signifikant økning i HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) score (mean) sammenliknet med baseline-nivåer hos voksne SMA-pasienter etter henholdsvis 6 (1.73), 10 (2.58) og 14 (3.12) måneders behandlingstid med nusinersen. 28 % (35/124) av pasientene oppnådde en klinisk betydningsfull forbedring (definert som ≥ 3 poeng) etter 6 måneder med behandling, og andelen økte til 40 % (23/57) etter 14 måneder. Dette viser at andelen pasienter med klinisk betydningsfull forbedring i motorisk funksjon øker ved lengre behandlingstid. Pasienter med høyest funksjonsnivå ved baseline (HFSME score ≥ 35 av 66 eller evne til å gå) viste størst forbedring etter behandling, men en signifikant forbedring ble også observert hos pasienter med alvorligere grad av funksjonsnedsettelse. Studien rapporterer videre en signifikant økning på andre motoriske funksjonsskalaer (Revised Upper Limb Module [RULM] og 6-Minute Walk Test [6MWT]) hos pasientene.

Walter et al. (19 voksne pasienter) viser en signifikant forbedring i RULM og 6MWT score. Studien dokumenterer også en forbedring eller stabilisering på HFMSE hos henholdsvis 41% og 24% av pasientene. I likhet med Hagenacker et al. konkluderer denne studien med at effekten av behandling på motorisk funksjon er uavhengig av pasientalder.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

SMA er en autosomal recessiv sykdom som i hovedsak skyldes bi-allelsk delesjon av «*survival motor neuron 1*» (*SMN1*) genet. Sykdommen rammer alle aldersgrupper og har et progressivt forløp som følge av tap av motornevroner i ryggmargen og muskelsvekkelse. Det er negativ korrelasjon mellom antall *SMN2*-kopier (paralog av *SMN1*) og alvorlighetsgraden av SMA. Dette skyldes at *SMN2*-genet delvis kan kompensere for bortfall av proteinproduksjon fra *SMN1*-genet.

Antallet *SMN2*-kopier danner basis for inndelingen og alvorlighetsgraden av sykdommen. SMA type I (som regel 2 kopier av *SMN2*) innebærer tidlig symptomdebut (< 6 mnd) og som regel dødelig utgang før 2 års alder. Pasienter med SMA type II (som regel 3 kopier av *SMN2*) har normal utvikling de første månedene etter fødsel, men utvikler etter hvert muskelsvakhet, inkludert progredierende svekkelse av pustemuskulatur. Type II pasienter lærer aldri å gå og utvikler ofte skoliose. SMA type III pasienter (som regel 3 eller 4 kopier av *SMN2*) har senere symptomstart (>18 måneder [type 3a] eller >3 år [type 3b]). Denne pasientgruppen lærer å gå, men mister ofte gangfunksjon utover i sykdomsforløpet.

I tillegg til type III pasienter med eller uten gangfunksjon, omfatter den voksne pasientgruppen også type I og type II pasienter med alvorlig muskelsvekkelse som i dag lever lenger som følge av medikamentell og symptomatisk behandling. Når det gjelder naturlig sykdomsforløp hos voksne SMA-pasienter, dokumenterer tilgjengelige studier et progredierende motorisk funksjonstap hos majoriteten av pasientene:

- Reduksjon i HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) score estimeres til rundt 0,5-1 poeng per år (Kaufmann et al., Wadman et al.).
- Pera et al. rapporterer RULM-data (Revised Upper Limb Module) for type II og III pasienter (≥ 15 år) og estimerer en gjennomsnittlig årlig reduksjon på 0,6 poeng.
- Montes et al. viser at den gjennomsnittlige årlige reduksjonen på 6MWT (6 minute walk test) er -20,8 meter per år hos pasienter mellom 11–19 år og -9,7 meter per år hos de >20 år med SMA type III.
- Tap av gangfunksjon hos type III pasienter kan forekomme både tidlig og sent i voksen alder ettersom SMA har et uforutsigbart sykdomsforløp (Zerres et al.)

Hos pasienter med mindre grad av sykdomsprogresjon, kan små endringer likevel være klinisk relevant og ha stor betydning for pasientene. I «SMA Europe» sin spørreundersøkelse fra 2017 blant pasienter med SMA type II/III og pårørende (n = 822), svarte 81% av deltakerne at de vurderer sykdomsstabiliserende behandling som et stort fremskritt (Rouault F et al. 2017). SMA Europe er en ideell paraplyorganisasjon som består av 20 SMA pasient- og forskningsorganisasjoner fra 19 land over hele Europa.

Forventet effekt

Forventet effekt hos voksne pasienter er forbedring eller stabilisering av motoriske funksjoner. Andre effektforventninger inkluderer økt livskvalitet, samt opprettholdelse av selvstendighet og deltakelse i samfunnet.

Sikkerhet

Det er en risiko for at det oppstår bivirkninger som del av spinalpunksjonsprosedyren (f.eks. hodepine, ryggsmelter, oppkast). Ingen alvorlige komplikasjoner av spinalpunksjon, som alvorlige infeksjoner, er observert i kliniske studier med nusinersen.

Koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni (inkludert akutt alvorlig trombocytopeni) og nyretoksisitet er observert etter administrering av andre subkutan eller intravenøst administrerte antisense-oligonukleotider.

Det er sett bivirkninger ved bruk av nusinersen etter godkjenning. Hos pasienter behandlet med nusinersen ved spinalpunksjon er det observert alvorlig infeksjon, som meningitt. Kommuniserende hydrocephalus, aseptisk meningitt og overfølsomhet (f.eks. angioødem, urtikaria og utslett) er også rapportert. Frekvensen av disse reaksjonene er ikke kjent da de er rapportert etter markedsføring. Det er ikke observert noen tilfeller av hydrocephalus i kliniske forsøk med nusinersen.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Tall fra Helsedirektoratet viser at det er totalt 112 pasienter med SMA i Norge. 64 av pasientene er under 18 år og behandles med nusinersen. Disse tallene indikerer at det er rundt 48 pasienter over 18 år med SMA i Norge. Basert på erfaringer fra andre land hvor behandling er tilgjengelig for voksne pasienter, anslås det at ca. 40 % av voksne pasienter med SMA vil være aktuelle for behandling med nusinersen (Biogen data on file). Dette betyr at metoden per i dag vil være aktuell for rundt 19 voksne SMA-pasienter i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

For noen pasienter vil administrasjon av legemiddelet kreve innleggelse på sykehus. Nevrolog, anestesilege og sykepleier vil være involvert i administrering med nusinersen. Pasientene vil følges av det eksisterende multidisiplinære SMA-teamet (nevrolog, sykepleier, fysioterapeut, ernæringsfysiolog, ortoped, lungespesialist m.fl.).

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

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. Hagenacker T, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):317-325
2. Mercuri E, et al. Nusinersen in adults with spinal muscular atrophy: new challenges. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):283-284
3. Walter MC, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):453-465
4. Veerapandiyan A, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle Nerve.* 2020;61(2):222-226
5. Darras BT, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology.* 2019 May 21;92(21):e2492-e2506.
6. De Vivo DC, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842-856
7. Finkel RS, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-1732
8. Mercuri E, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-635
9. Hagenacker T, et al. Spinal muscular atrophy – Expert recommendations for the treatment of adult patients with nusinersen. Special Treatment Report 2019. *Ther Rep Spezial.* 2019, 1-12
10. Rouault F, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(5):428-438.

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

Biogen Norway AS

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

Spinraza (nusinersen) har MT fra 30.05.2017 med indikasjon for behandling av 5q SMA.

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

En helseøkonomisk modell for å kartlegge nytte, alvorlighet og ressursbruk antas å være klar i løpet av Q4 2020.

Følgende utvalg av publiserte artikler dokumenterer det naturlige sykdomsforløpet hos eldre pasienter:

1. Kaufmann P, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012;79: 1889–97.
2. Wadman RI, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol* 2018;25: 512–18.
3. Mercuri E, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(2):126-131.
4. Pera MC, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle Nerve.* 2019;59(4):426-430.
5. Montes J, et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199657
6. Zerres K, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997;146(1):67-72

Effekt og sikkerhet ved behandling med nusinersen hos voksne har også blitt presentert ved internasjonale kongresser i form av postere og muntlige presentasjoner (upublisert datamateriale). Studiene inkluderer totalt >200 voksne pasienter og viser samlet sett en stabilisering eller bedring av motorisk funksjon.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagstiller er leverandør av Spinraza (nusinersen)



Bestilling nr: ID2020_031

Tittel på bestillingen:

Nusinersen (Spinraza) til voksne (Forslag)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Det er nylig publisert data på effekt og sikkerhet ved behandling med nusinersen hos voksne, Hagenacker et al. (1) Dette er en observasjonsstudie på voksne pasienter med SMA. Primært endepunkt er motorisk funksjon målt ved HFMSE score (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded).

Resultatene fra studien viser en signifikant forbedring sammenliknet med baseline-nivåer hos voksne SMA-pasienter etter henholdsvis 6 (1.73), 10 (2.58) og 14 (3.12) måneders behandlingstid med nusinersen. 28 % (35/124) av pasientene oppnådde en klinisk betydningsfull forbedring (definert som ≥ 3 poeng) etter 6 måneder med behandling, og andelen økte til 40 % (23/57) etter 14 måneder.

Dette har høy nyhetsverdi.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Maks AUP pr dosering: 973786.30 kroner. Dosering hver 3. måned i tillegg til 4 oppstartsbehandlinger

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Resultatene fra Hagenacker-studien er positive og viser størst forbedring hos pasienter med bedre utgangspunkt (høyere baseline HFSME). Likevel, gjennomsnittlig HFSME-score er positivt også for pasienter med et lavere utgangspunkt.

Hagenacker-studien er en observasjonsstudie med forholdsvis kort tidshorisont. Biogen viser til flere observasjonsstudier som kan fungere som historisk kontroll. Likevel kan det være krevende å analysere placeboeffekt fra faktisk respons, da HFSME-score avhenger av pasientens subjektive respons.

Legemiddelverket leverte en metodevurdering av Spinraza 9. oktober 2017 (2). På det tidspunktet fantes det ingen effektdokumentasjon for voksne med SMA. I denne vurderingen skrev vi følgende om behandling av voksne pasienter: *Basert på virkningsmekanismen til nusinersen er det grunn til å tro at behandlingen har effekt på sykdomsutvikling for pasienter over 18 år, men vi vet ikke hvor stor denne effekten kan være.*



Videre beskrev vi for pasienter der det ikke forventes forbedring:

Legemiddelverket mener Biogen ikke har prøvd å belyse verdien av behandling med nusinersen for pasienter som kan oppnå stabilisering av sykdommen, for eksempel gjennom en analyse der verdien knyttet til forsinket sykdomsutvikling, lavere risiko for komplikasjoner og mindre behov for assistanse og hjelpemidler kunne blitt tatt hensyn til.

Ifølge Biogen er forventet effekt hos voksne pasienter en forbedring eller stabilisering av motoriske funksjoner.

Basert på de data som er beskrevet i forslaget vil det være mulig å metodevurdere behandling med nusinersen til voksne pasienter. Det vil imidlertid være en krevende øvelse som vil være basert på en rekke antakelser. Det er grunn til å tro at potensialet for mereffekt er betydelig lavere enn for barn, jf. Biogens forventning om effekt, og studieresultatene fra Hagenacker-studien.

En innføring av nusinersen til voksne vil øke antallet pasienter som får behandling med nusinersen i Norge. Det vil derfor måtte gjøres en vurdering av om det totale antallet er større enn de veiledende kriteriene for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. I Storbritannia er beslutning om nusinersen for voksne og barn samlet vurdert utenfor Highly specialised technology –ordningen.

Referanser:

1. Lancet Neurol . 2020 Apr;19(4):317-325. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5. Epub 2020 Mar 18.
“Nusinersen in Adults With 5q Spinal Muscular Atrophy: A Non-Interventional, Multicentre, Observational Cohort Study”.

Tim Hagenacker 1 , Claudia D Wurster 2 , René Günther 3 , Olivia Schreiber-Katz 4 , Alma Osmanovic 4 , Susanne Petri 4 , Markus Weiler 5 , Andreas Ziegler 6 , Josua Kuttler 7 , Jan C Koch 7 , Ilka Schneider 8 , Gilbert Wunderlich 9 , Natalie Schloss 10 , Helmar C Lehmann 10 , Isabell Cordts 11 , Marcus Deschauer 11 , Paul Lingor 11 , Christoph Kamm 12 , Benjamin Stolte 13 , Lena Pietruck 13 , Andreas Totzeck 13 , Kathrin Kizina 13 , Christoph Mönninghoff 14 , Otgonzul von Velsen 15 , Claudia Ose 15 , Heinz Reichmann 16 , Michael Forsting 14 , Astrid Pechmann 17 , Janbernd Kirschner 18 , Albert C Ludolph 19 , Andreas Hermann 20 , Christoph Kleinschnitz 13

2. ID2017_001 Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA)
<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nusinersen%20-Hurtig%20metodevurdering.pdf>

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_031

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.18 NEI ☐

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

Utvidet indikasjon

Saksnummer 101-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_032 Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger – Revurdering (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

Bakgrunn for varsllet:

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

Om metoden:

- Hysterektomi innebærer å fjerne livmor, noe som gir fullstendig kurativt resultat som behandling ved kraftig menstruasjonsblødning.
- Ved kraftige menstruasjonsblødninger er blødningen unormal med hensyn på frekvens, regelmessighet, volum og/eller varighet.
- Prevalensen for kraftige menstruasjonsblødninger er beskrevet å ligge mellom 10-30%.
- I følge rapporten fra den norske arbeidsgruppen for «Revurdering av behandlingsmetoder» var det 1168 sykehusinnleggelser i forbindelse med hysterektomi i Norge i 2018.
- Hysterektomi ble utført i forholdsvis lik rate i alle de fire RHF-ene.
- Dagens behandling for kraftige menstruasjonsblødninger er medikamentelt eller kirurgisk, og man tilstreber først og fremst å behandle den bakenforliggende årsaken til unormal menstruasjonsblødning. Kirurgisk behandling benyttes fortrinnsvis for pasienter som ikke opplever bedring med medikamentell behandling.

NYE METODER

- FHI har identifisert retningslinjer som både omhandler unormal menstruasjonsblødning og hysterektomi ved godartet sykdom. I tillegg har de identifisert to systematiske oversikter som er ferdigstilte og som sammenlikner hysterektomi med endometrieablasjon/-reseksjon ved kraftig menstruasjonsblødning og en som sammenlikner kirurgisk og medikamentell behandling ved kraftig menstruasjonsblødning. Det er også identifisert en protokoll for en systematisk oversikt som har til hensikt å sammenlikne all evidens fra tidligere Cochrane-oversikter vedrørende behandling av kraftig menstruasjonsblødning i en nettverksanalyse.
- Hysterektomi er en av metoden som revurderes av NHS.
- NICE har nylig revidert (2018) evidens og utarbeidet retningslinjer for behandling av kraftige menstruasjonsblødninger. Denne utredningen virker å være overførbart til Norge ifølge epostutvekslingen med den norske arbeidsgruppen for «Revurdering av behandlingsmetoder». Basert på dette mener FHI derfor at det vil være mest hensiktsmessig å bestille en formidling av NICE-utredningen med et sammendrag på norsk, evt. supplert med en helseøkonomisk evaluering i norsk kontekst.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Helseatlas viser stor variasjon i hysterektomirater i Norge. Gjennomgang av NICE og gjenbruk av NICE sitt arbeid anbefales som første trinn. Antagelig er det tilstrekkelig for å gjøre en beslutning i Norge.

Samlet vurdering: Det anbefales en gjennomgang av NICE sitt arbeid som første steg. Dersom dette ikke er tilstrekkelig for å ta beslutning, gjennomføres en metodevurdering.

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

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2020_032 Revurdering av hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger

1.1 Oppsummering

I 2019 fikk de regionale helseforetakene (RHF), under ledelse av Helse Midt-Norge, i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere fremtidig bruk av enkelte kirurgiske metoder. Dette arbeidet skal baseres på tilsvarende arbeid i England, samt andre internasjonale erfaringer. En av metodene som er foreslått revurdert av RHFene er hysterektomi ved kraftig menstruasjonsblødninger.

Ved hysterektomi fjernes livmor fullstendig. Dette gir fullstendig kurativt resultat som behandling ved kraftig menstruasjonsblødning. Ved hysterektomi mister man muligheten til fremtidige svangerskap. Hysterektomi kan føre til diverse helsemessige utfordringer og uønskede hendelser, i tillegg til at operasjonen i seg selv medfører risiko for komplikasjoner. I tillegg til kirurgisk behandling, kan også medikamentell behandling (hormonpreparater eller antihemoragika) benyttes ved kraftig menstruasjonsblødning. Hysterektomi til behandling av kraftig menstruasjonsblødning er en av metodene som revurderes av NHS i Storbritannia.

Populasjon: Kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger
Komparator: Medikamentell behandling, ingen behandling, annen kirurgisk behandling, placebo, standard behandling

Intervensjon: Hysterektomi
Utfall: Redusert blodtap, livskvalitet, uønskede hendelser, reoperasjon

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

1.6 Status for bruk

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

Kommentar: Revurderes av NHS i Storbritannia

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering
☐ Annen metodevurdering
Andre produkter
☐ Kartleggingsoversikt
☒ Formidling
☐ Annet:

1.8 Aktuelle områder for metoden

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

Kommentar: NICE har nylig revidert (2018) evidens og utarbeidet retningslinjer for behandling av kraftige menstruasjonsblødninger. Denne utredningen virker å være overførbar til Norge, ifølge epostutveksling med den norske arbeidsgruppen for revurdering av behandlingsmetoder. Basert på dette mener FHI derfor at det vil være mest hensiktsmessig å bestille en formidling av NICE-utredningen med et sammendrag på norsk, evt. supplert med en helseøkonomisk evaluering i norsk kontekst.

2. Beskrivelse av metoden

ID2020_XXX Revurdering av hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger

Generisk navn	Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger
Produktnavn	<i>Ikke relevant</i>
Produsenter	<i>Ikke relevant</i>

2.2 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Hysterektomi er en kirurgisk metode hvor hele livmoren fjernes, enten ved kikkhullsoperasjon (laparoskopi), åpen kirurgi (laparotomi), eller via skjeden (vaginalt) (1;2). Eggstokkene opereres ikke bort (såfremt det ikke er strengt nødvendig), og kvinnene beholder dermed hormonproduksjonen (2).
Potensiell nytte	Hysterektomi er en permanent kur for kraftige menstruasjonsblødninger. Etter å ha fjernet livmor vil man aldri mer ha menstruasjonsblødning (2).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	En åpenbar konsekvens av hysterektomi er at man mister muligheten til å bli gravid (2). I tillegg kan fjerning av livmoren medføre andre konsekvenser, som økt risiko for tidligere menopause (selv om eggstokker ikke er fjernet), og økt risiko for hjerte- og karsykdom (3). Alle operasjoner utgjør en risiko både under og etter inngrepet, som f.eks. blodtap og blodpropp. Dette gjelder også for hysterektomi. Metoden er i tillegg assosiert med diverse komplikasjoner, både på generelt grunnlag og avhengig av hvilken operasjonsmetode som benyttes (laparoskopi, laparotomi, eller vaginalt) (3). Generelle komplikasjoner assosiert med hysterektomi inkluderer urogenitale plager (urinretensjon, skader på nyrer eller urinleder, inkontinens, og genital prolaps), og infeksjoner (f.eks. urinveisinfeksjon) (3).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Ved kraftige menstruasjonsblødninger (tidligere: menoragi) er blødningen unormal med hensyn på frekvens, regelmessighet, volum (≥ 80 ml) og/eller varighet (≥ 8 dager) (4-6). Kraftige menstruasjonsblødninger kan skyldes strukturelle endringer i livmor, som f.eks. muskelknuter, polyper, adenomyose, og endometriose (4;5). Flere ulike underliggende sykdommer kan også være årsak til unormale menstruasjonsblødninger: som f.eks. koagulasjonssykdommer og infeksjoner, samt diverse endokrine sykdommer som hypotyreose, og manglende eggøsning (som igjen ofte skyldes polycystisk ovariesyndrom) (4;5). I noen tilfeller vil det i midlertid ikke foreligge noen spesifikk årsak til de unormale blødningene (7). Menstruasjonsblødninger kan være kraftige i kortere perioder, som f.eks. de første menstruasjonsblødningene i puberteten, samt i tiden rundt menopausen (perimenopause), og skyldes som oftest hormonsvingninger (7). I noen tilfeller f.eks. ved adenomyose, kan fødsel forverre tilstanden (8). Blødtapet ved kraftige menstruasjonsblødninger er sjelden svært alvorlig, men det kan føre til jernmangelanemi og medfølgende tretthet, etc. (7). For kvinnene det gjelder vil i tillegg kraftige menstruasjonsblødninger kunne påvirke deres livskvalitet, og bidra til sosiale og arbeidsrelaterte utfordringer (7). Prevalensen for kraftige menstruasjonsblødninger er beskrevet å ligge mellom 10-30 % (9). I følge BMJ Best Practice, som henviser til gamle referanser, har ca. 20 % av britiske kvinner gjennomført hysterektomi (hovedsakelig pga kraftig blødning) innen fylte 60 år (5). Kraftig blødning og muskelknuter i livmor var de to vanligste årsakene til hysterektomi i USA i 2010 (10;11). I følge rapporten fra den norske arbeidsgruppen for revurdering av behandlingsmetoder var det i 2018 1168 sykehusinnleggelser i forbindelse med hysterektomi i Norge (12). Hysterektomi ble utført i forholdsvis lik rate i alle de fire RHFene (12).

Dagens behandling	Kraftig menstruasjonsblødning kan behandles medikamentelt eller kirurgisk. Valg av behandling avhenger av flere faktorer, inkludert årsak, alvorlighet, og komorbiditeter, samt pasientens preferanser og ønsker (13). Man tilstreber først og fremst å behandle den bakenforliggende årsaken til unormal menstruasjonsblødning (4). Målet for behandling er å kontrollere blødningen, behandle jernmangelanemien, og bedre/gjenopprette kvinnens livskvalitet (13). Ved legemiddelbehandling benyttes ulike kjønnshormonpreparater, som f.eks. p-piller, minipiller, eller hormonspiral, eller antihemoragika, som traneksamsyre (4;13). Kirurgisk behandling benyttes fortrinnsvis for pasienter som ikke opplever bedring med medikamentell behandling (13). Kirurgiske metoder som benyttes inkluderer hysterektomi og endometrieablasjon (fjerning av livmorslimhinnen). Begge disse kirurgiske metodene medfører at man mister muligheten til å bli gravid. Dersom kvinnen har livmorknuter kan fjerning av disse (myomektomi) ha effekt (7).
--------------------------	---

2.3 Referanser

1. Nesheim B-I. Hysterektomi [Nettside]. Oslo: Store Medisinske Leksikon [updated 12.07.2019; cited 03.04.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/hysterektomi>
2. St. Olavs Hospital. Hysterektomi - fjerning av livmor, ikke kreft [Nettside]. [updated 05.09.2017; cited 06.04.2020]. Available from: <https://stolav.no/behandlinger/hysterektomi-fjerning-av-livmor-ikke-kreft>
3. Walters MD. Choosing a route of hysterectomy for benign uterine disease [Nettside]. USA: UpToDate [updated 27.04.2020; cited 06.04.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/choosing-a-route-of-hysterectomy-for-benign-uterine-disease?sectionName=Urinary%20incontinence&search=hysterectomy&topicRef=3311&anchor=H244676865&source=see_link#H244676811
4. Nesheim B-I. Menoragi [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 11.07.2019; cited 02.04.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/menoragi>
5. Mitwally MF, Elnahhas I. Assessment of menorrhagia [Nettside]. UK: BMJ Best Practice [updated September 2018; cited 02.04.2020]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/171>
6. Fraser IS, Munro MG, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding in reproductive-age women: Terminology and PALM-COEIN etiology classification [Nettside]. USA: UpToDate [updated 16.12.2019; cited 03.04.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-reproductive-age-women-terminology-and-palm-coein-etiology-classification?search=uterine%20bleeding%20abnormal&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
7. helsenorge.no. Menstruasjon med store blødninger - Menoragi [Netside]. Oslo: helsenorge.no [updated 12.07.2017; cited 03.04.2020]. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/underliv/kraftige-menstruasjonsblodninger-menoragi>
8. Oslo Universitetssykehus. Adenomyose [Nettside]. Oslo: helsenorge.no [updated 02.03.2018; cited 03.04.2020]. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/underliv/adenomyose>
9. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. American family physician 2019;99(7):435-43.
10. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. Obstetrics and gynecology 2013;122(2 Pt 1):233-41.
11. Walters MD. Choosing a route of hysterectomy for benign uterine disease [Nettside]. USA: UpToDate [updated 27.04.2019; cited 03.04.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/choosing-a-route-of-hysterectomy-for-benign-uterine-disease?search=uterine%20bleeding%20abnormal&topicRef=5476&source=see_link
12. Helse Midt-Norge. Revurdering av behandlingsmetoder [Presentasjon]. Oslo: NyeMetoder; 2019. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Aktuelt/Presentasjoner%20fra%20Bestillerforum%20RHF%201.11.2019/Revurderingsprosjektet%20Bestillerforum%2001.11.2019.pdf>
13. Kaunitz AM. Management of abnormal uterine bleeding [Nettside]. UpToDate [updated 19.09.2020; cited 06.04.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-abnormal-uterine-bleeding?search=abnormal%20uterine%20bleeding&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3003457

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_XXX Revurdering av hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Ikke relevant

3.2 Pågående kliniske studier

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

3.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen norske metodevurderinger eller systematiske oversikter som omhandler hysterektomi ved kraftig menstruasjonsblødning.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Retningslinjer Vi har identifisert tre retningslinjer fra henholdsvis Storbritannia (NICE), Canada, og Irland publisert i 2015 og 2018, som omhandler unormal menstruasjonsblødning (14-16), og en dansk retningslinje fra 2015 om hysterektomi ved godartet sykdom (17). Systematiske oversikter - ferdigstilte Vi har identifisert to systematiske oversikter publisert i 2019 og 2020 (hvorav én fra Cochrane) som sammenlikner hysterektomi med endometrieablasjon/-reseksjon ved kraftig menstruasjonsblødning (18;19). Vi har også funnet en systematisk oversikt fra Cochrane (2016) som sammenlikner kirurgisk og medikamentell behandling ved kraftig menstruasjonsblødning (20). Systematiske oversikter - pågående Vi har identifisert én protokoll for en systematisk oversikt i Cochrane, publisert i 2018, som har til hensikt å sammenlikne all evidens fra tidligere Cochrane-oversikter vedrørende behandling av kraftig menstruasjonsblødning i en nettverksmetaanalyse (21).
Metodevarsel	<i>Ikke relevant</i>

3.4 Publikasjoner ved revurdering av metode

Systematisk oversikt og rapport - nasjonalt og internasjonalt -	<i>National Health Service</i> (NHS) i Storbritannia har startet et program for å forsikre seg om at alle intervensjoner som rutinemessig blir benyttet i NHS, skal være passende og evidensbaserte (22). Hysterektomi til behandling av kraftig menstruasjonsblødning er en av metodene som revurderes av NHS (22). I <i>Choosing Wisely Canada</i> bidrar flere aktører (universitet, legeforening og sykehus) til anbefalinger rundt diagnostisering og behandling i helsesystemet, med den hensikt å redusere bruk av unødvendige tester og behandlinger (23). <i>Choosing Wisely Canada</i> anbefaler ikke kirurgisk behandling for kraftige menstruasjonsblødninger før medikamentell behandling i hvert fall er forsøkt (24). Vi har i tillegg identifisert to oversiktsartikler fra 2012 og 2016 som spesifikt nevner revurdering av hysterektomi (25;26).
--	---

3.5 Referanser

- National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management [Retningslinje]. Storbritannia: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018. NG88. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>
- Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC 2018;40(5):e391-e415.
- Corcoran S, Burke C. The investigation and management of menorrhagia - Clinical practice guideline. 1 ed. Irland: Health Service Executive; 2015.

17. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje om hysterektomi (fjernelse af livmoderen) ved godartet sygdom [Retningslinje]. 1.1 ed. Danmark: Sundhedsstyrelsen,; 2015. Available from: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2015/NKR-Hysterektomi>
18. Fergusson RJ, Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(8).
19. Vitale SG, Ferrero S, Ciebiera M, Barra F, Török P, Tesarik J, et al. Hysteroscopic endometrial resection vs. hysterectomy for abnormal uterine bleeding: impact on quality of life and sexuality. Evidence from a systematic review of randomized controlled trials. Current opinion in obstetrics & gynecology 2020;32(2):159-65.
20. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(1).
21. Rodriguez MB, Dias S, Brown J, Wilkinson J, Lethaby A, Lensen SF, et al. Interventions for the treatment of heavy menstrual bleeding. Cochrane Library; 2018.
22. NHS England Medical directorate, Strategy and Innovation directorate. Evidence-Based Interventions: Response to the public consultation and next steps. 2 ed. Storbritannia: NHS England; 2018. 08569. Available from: <https://www.england.nhs.uk/publication/evidence-based-interventions-response-to-the-public-consultation-and-next-steps/>
23. Choosing Wisely Canada. About Choosing Wisely Canada [Nettside]. Canada: Choosing Wisely Canada [cited 07.04.2020]. Available from: <https://choosingwiselycanada.org/about/>
24. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Obstetrics and Gynaecology - Nine Things Physicians and Patients Should Question [Nettside]. Canada: Choosing Wisely Canada [updated Juli 2019; cited 07.04.2020]. Available from: <https://choosingwiselycanada.org/obstetrics-and-gynaecology/>
25. Stewart EA, Shuster LT, Rocca WA. Reassessing hysterectomy. Minnesota medicine 2012;95(3):36-9.
26. Djukic SM, Lekovic D, Jovic N, Varjadic M. Unnecessary Hysterectomy due to Menorrhagia and Disorders of Hemostasis: An Example of Overuse and Excessive Demand for Medical Services. Frontiers in pharmacology 2016;7:507.

4. Versjonslogg

ID2020_xxx Revurdering av hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger

4.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.04.2020	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_032

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 102-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_052 Fotoselektiv vaporisering til behandling av prostatahyperplasi (Oppdatert metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Oppdatering av et tidligere metodevarsel behandlet i Bestillerforum RHF 27.08.2018. Det ble da ikke gitt videre oppdrag om metodevurdering.
- I Bestillerforum RHF's møte 24.02.2020 ble FHI bedt om å vurdere og utarbeide metodevarsler på gjennomførte systematiske oversikter og metodevurderinger fra andre land og institusjoner. Dette metodevarslet er basert på en hurtig metodevurdering fra EUnetHTA fra 2019.
Navn på metoden er Litiumtriboratlaser for fotoselektiv vaporisering. GreenLight XPSTM laser therapy system representerer den siste versjonen av teknologien.
- Metoden går ut på å bruke en kraftig laser til ablasjon og koagulasjon av obstruktivt prostatavæv. Laserfiberen settes inn i urethra via et cystoskop.
- Populasjon i EUnetHTA-rapporten er menn med urinobstruksjon pga. benign prostatahyperplasi som forårsaker moderate til alvorlige symptomer fra nedre urinveier (LUTS), og hvor kirurgisk behandling er indisert .
- Komparatorer i rapporten er transuretralt snitt (incision) i prostata (TUIP), transurethral reseksjon av prostata (TUR-P), åpen prostatektomi (OP), Holmium-laser enukleasjon av prostata (HoLEP), Thulium-laser vaporisering av prostata (ThuVAP).
- 50% av norske menn over 70 år har forstørret prostata, noe som tilsvarer ca. 150.000 menn i Norge. Kirurgisk behandling av benign prostatahyperplasi er påkrevd ved alvorlige symptomer. Vanskelig å anslå nøyaktig antall som er aktuelle for kir. behandling (inkludert fotospesifikk vaporiseringsbehandling).
- EUnetHTA-rapporten konkluderte med at dokumentasjonsgrunnlaget ikke er av høy nok kvalitet (GRADE) for å kunne støtte de påståtte fordelene av GreenLight XPS versus komparatormetodene.
- EUnetHTA-rapporten inkluderte tre randomiserte, kontrollerte studier (=5 publikasjoner publisert i perioden 2014-2016) etter et systematisk søk som ble utført 13.11.2018.
- Rapporten har også inkludert en liste over seks pågående kliniske studier med forventete resultater fra desember 2018 til mai 2021.
- Det er ukjent i hvilken grad metoden er i bruk i Norge i dag, men metoden med laserbehandling med GreenLight XPS tilbys ved private helseforetak i Norge.
- Bestillingsanbefaling: FHI kan kort oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten fra 2019. I så tilfelle ønskes det en avklaring fra Bestillerforum RHF på følgende: 1) skal det skrives et norsk sammendrag av EUnetHTA-rapporten, 2) skal innholdet på EUnetHTA-rapporten vurderes, og 3) skal sammendraget suppleres med en helseøkonomisk vurdering av metoden i norsk kontekst?

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: metoden er i bruk i Norge og kan være et alternativ til TUR-P. Det foreligger mange RCT og disse viser at Fotoselektiv vaporisering kommer godt ut sammenlignet med TUR-P. Det finnes mange alternativer, inkl. TUR-P, Holmium Laser, Prostatic artery embolization, Prostatic urethral lift, (i)TIND, Aquablation, Convective water vapour energy (WAVE) ablation. Det anses ikke at metodevurdering haster.

Samlet vurdering/prioritering:

Helse Midt-Norge RHF

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2018_052 Fotoselektiv vaporisering for behandling av benign prostatahyperplasi – EUnetHTA-rapport (oppdatert metodevarsel)

1.1 Oppsummering

I Bestillerforum RHF's møte 24.02.2020 ble FHI bedt om å vurdere og utarbeide metodevarsler på gjennomførte systematiske oversikter og metodevurderinger fra andre land og institusjoner. Dette metodevarset er basert på en nylig publisert (2019) hurtig metodevurdering fra EUnetHTA som omhandler litiumtriboratlaser for fotoselektiv vaporisering av prostata (GreenLight XPS™) ved behandling av benign prostatahyperplasi. FHI leverte i 2018 et metodevarsel for akkurat denne metoden (ID2018_052 Laser system – GreenLight XPS) uten at det ble gitt videre oppdrag om metodevurdering. Metoden går ut på å bruke laser til ablasjon og koagulasjon av obstruktivt prostatavæv. Forfatterne av EUnetHTA-rapporten konkluderte med at dokumentasjonsgrunnlaget ikke er av høy nok kvalitet (GRADE) for å kunne støtte de påståtte fordelene av GreenLight XPS versus komparatormetodene.

Populasjon: Menn med urinobstruksjon pga benign prostatahyperplasi som forårsaker moderate til alvorlige symptomer fra nedre urinveier (LUTS), og hvor kirurgisk behandling er indisert

Komparator: Transuretralt snitt (incision) i prostate (TUIP), transurethral reseksjon av prostata (TUR-P), åpen prostatektomi (OP), Holmium-laser enukleasjon av prostata (HoLEP), Thulium-laser vaporisering av prostata (ThuVAP)

Intervensjon: Fotoselektiv vaporisering av prostata vha litiumtriborat-laser

Utfall: reduksjon i symptomer, livskvalitet, strømningshastighet (Q_{max}), volum residualurin etter tømning (PVR volum), rate dysuri, pasientrapporterte utfallsmål, reoperasjon, etablert urininkontinens, irritative symptomer, uønskede hendelser

1.2 Type metode

- ☐ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☒ Annet: prosedyre

1.3 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd
☐ Kommune
☐ Annet:

1.4 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
☒ FDA godkjenning
☒ CE-merking
Kommentar: GreenLight XPS™ fikk CE-merking i 2010 og FDA-godkjenning i 2009

1.5 Fagfelt i MedNytt

- 1: Nyrer og urinveier
2: Kirurgi

1.6 Status for bruk

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

Kommentar: Ukjent i hvilken grad metoden er i bruk i Norge i dag, men metoden med laserbehandling med GreenLight XPS tilbys ved private helseforetak i Norge.

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Andre produkter

- ☐ Kartleggingsoversikt
☐ Forenklet metodikk
☒ Formidling
☐ Annet:

1.8 Aktuelle områder for metoden

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

Kommentar: FHI kan kort oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten fra 2019. I så tilfelle ønskes det en avklaring fra Bestillerforum RHF på følgende: 1) skal det skrives et norsk sammendrag av EUnetHTA-rapporten, 2) skal innholdet på EUnetHTA-rapporten vurderes, og 3) skal sammendraget suppleres med en helseøkonomisk vurdering av metoden i norsk kontekst?

2. Beskrivelse av metoden

ID2018_052 Fotoselektiv vaporisering for behandling av benign prostatahyperplasi – EUnetHTA-rapport (oppdatert metodevarsel)

Generisk navn	Litiumtriboratlaser for fotoselektiv vaporisering
Produktnavn	GreenLight XPS™ laser therapy system
Produsenter	Boston Scientific

2.2. Beskrivelse av metoden

Prinsipp for metode	Oversatt fra EUnetHTA-rapporten (1): Litiumtriboratlaser for fotoselektiv vaporisering av prostata benytter en kraftig laserkilde for ablasjon og koagulasjon av obstruktivt prostatavev (1). Laserfibren settes inn i urethra via et cystoskop til det obstruktive prostatavevet som skal behandles (1). Vaporiseringen utføres fra prostatisk urethra mot prostatakapselen (1). GreenLight XPS™ (<i>xelerated performance system</i>) har blitt vurdert i EUnetHTA-rapporten ettersom det er det lasersystemet basert på litiumtriborat som representerer den siste versjonen av teknologien for fotoselektiv vaporisering (1). Lasersystemet benytter MoXy « <i>liquid cooled fiber</i> » som bidrar til å fjerne mer vev på kortere tid, sammenliknet med tidligere lasersystem (som f.eks. GreenLight HPS) (2). GreenLight XPS™ lasersystem har maksimal «output» på 180 W, og med bølgelengde på 532 nm, som spesifikt absorberes av hemoglobin (3;4).
Potensiell nytte	Oversatt fra introduksjonen i EUnetHTA-rapporten (1): GreenLight XPS™ hevder å ha følgende fordeler: 1) redusert sykehusopphold da prosedyren kan gjøres poliklinisk, 2) kortere varighet av kateterisering, 3) man kan raskere gjenoppta normal aktivitet etter behandling, 4) redusert smerte fører til bedret livskvalitet, 5) metoden kan benyttes av pasienter som bruker antikoagulantia og pasienter med større prostata, 6) reduksjon av reinnleggelser på sykehus, og 7) redusert risiko for kapsulær perforering, blødning og TUR-P-syndrom (1). Resultater for metodens effekt er beskrevet i EUnetHTA-rapporten.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Resultater for metodens sikkerhet er beskrevet i EUnetHTA-rapporten.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Benign prostatahyperplasi (godartet, forstørret prostatakjertel) rammer hovedsakelig eldre menn, selv om det også kan oppstå allerede i 30-årene (5). Årsaken er ukjent, men man vet at mannlige (og kvinnelige) kjønnshormoner er av betydning (5). Symptomene deles inn i <u>obstruktive symptomer</u>: vanskelig å komme i gang med vannlating (<i>hesitasjon</i>), svak urinstråle, og ufullstendig blæretømming, og <u>irritable symptomer</u>: hyppig vannlating, nokturni, og sterk og hurtig innsettende trang til vannlating (<i>imperios trang</i>) (6). Benign prostatahyperplasi er en progressiv sykdom som ubehandlet kan føre til økt prostatavolum, redusert maksimal urinflow og symptomer fra nedre urinveier (LUTS), som igjen kan resultere i akutt urinretensjon (1). Det finnes flere behandlingsalternativer, herunder kirurgi og medikamentell behandling (5). Jfr. introduksjonen i EUnetHTA-rapporten (1): relevante populasjoner ble definert som menn med nedre urinveissymptomer som følge av benign prostatahyperplasi med 1) prostatavolum <30 ml, 2) prostatavolum mellom 30 og 80 ml, 3) prostatavolum >80 ml, eller 4) risiko for blødning som ikke kan stoppes med antikoagulantia (1). GreenLight XPS™ er anerkjent som potensiell behandlingsmulighet for hver av disse fire gruppene (1). Ca 50 % av norske menn over 70 år har forstørret prostata, hvilket tilsvarer ca 150 000 menn i Norge (5;7). Kirurgisk behandling av benign prostatahyperplasi er påkrevd ved alvorlige symptomer (5). Det er vanskelig å anslå nøyaktig antall pasienter som er aktuelle for kirurgisk behandling (inkludert fotospesifikk vaporiseringsbehandling). EUnetHTA-

	rapporten oppgir ikke anslag for antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med GreenLight XPS™ (1).
Dagens behandling	Ved <u>milde til moderate symptomer</u> er det ikke nødvendigvis behov for behandling. Tilstanden kan overvåkes, samtidig som pasienten får opplæring i egenbehandling/selvhjelp som å redusere drikke på visse tidspunkt på dagen, redusere alkohol, og å gjennomgå medisinaliste (8;9). Ved <u>plagsomme symptomer uten indikasjon for kirurgi</u> , kan man benytte medikamentell behandling, som hovedsakelig inkluderer adrenerge α -1 reseptorgantagonister (alfablokkere, for eksempel tamsulosin) og 5-alfareduktasehemmere (for eksempel finasterid) (5;6). Ved <u>alvorlige symptomer</u> som total urinstop, betydelig obstruksjon, mye resturin, eventuell nyresvikt, blærestein, samt gjentatte urinveisinfeksjoner er kirurgi påkrevd (5). Den vanligste kirurgiske metoden for behandling av benign prostatahyperplasi er transuretral reseksjon av prostata (TUR-P), hvor deler av prostata «høvles» bort (5). Andre kirurgiske metoder utenom litiumtriboratlaser for fotoselektiv vaporisering av prostata (GreenLight XPS™), inkluderer transuretralt snitt (incision) i prostata (TUIP), åpen prostatektomi (OP), Holmium-laser enukleasjon av prostata (HoLEP), og Thulium-laser vaporisering av prostata (ThuVAP).

2.3 Referanser

1. EUnetHTA OTCA17 Assessment Team. Lithium triborate (LBO) laser for photoselective vaporisation of the prostate (PVP) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) [Collaborative Assessment]. Diemen, Nederland: EUnetHTA; 2019. OTCA17. Available from: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/OTCA17-FINAL.pdf>
2. American Medical Systems. GreenLight XPS [Brosjyre]. USA: American Medical Systems, [cited 16.04.2020]. Available from: https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/uro-wh/general/ams/Resources/GL-00204_GreenLight_XPS_Brochure.pdf
3. Boston Scientific. GreenLight XPS™ [Nettside]. USA: Boston Scientific [cited 15.04.2020]. Available from: <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/lithotripsy/greenlight-xps.html>
4. Tholomier C, Valdivieso R, Hueber PA, Zorn KC. Photoselective laser ablation of the prostate: a review of the current 2015 tissue ablation options. The Canadian journal of urology 2015;22 Suppl 1:45-52.
5. Tveter K, Wahlqvist R. Prostatahyperplasi [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 27.11.2019; cited 26.03.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/prostatahyperplasi>
6. Norsk legemiddelhåndbok. T13.2.4 Prostatahyperplasi. 2017 3.02.2017. In: Norsk legemiddelhåndbok, [Internet]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T13.2.4/Prostatahyperplasi>
7. Statistisk Sentralbyrå. Statistikkbanken - Befolkning [Database]. Oslo: Statistisk Sentralbyrå [cited 26.03.2020]. Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/07459/tableViewLayout1/>
8. helsenorge.no. Forstørret prostata [Nettside]. Oslo: Helsenorge.no [cited 27.03.2020]. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/underliv/forstorret-prostata>
9. Flannery MT, Abel E. Benign prostatic hyperplasia [Nettside]. UK: BMJ Best Practice [updated 04.09.2020; cited 26.03.2020]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/208?q=Benign%20prostatic%20hyperplasia&c=suggested>

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2018_052 Fotoselektiv vaporisering for behandling av benign prostatahyperplasi – EUnetHTA-rapport (oppdatert metodevarsel)

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

EUnetHTA-rapporten inkluderte tre randomiserte, kontrollerte studier (=5 publikasjoner publisert i perioden 2014-2016) etter et systematisk søk som ble utført 13.11.2018 (1). To av studiene sammenlikner effekt og sikkerhet av GreenLight XPS™ med TUR-P (transuretral reseksjon av prostata) og en studie sammenlikner med HoLEP (Holmium-laser enukleasjon av prostata) (1). Totalt inkluderte de tre studiene 434 pasienter (1). Forfatterne av EUnetHTA-rapporten konkluderte med at dokumentasjonsgrunnlaget ikke er av høy nok kvalitet (GRADE) for å kunne støtte de påståtte fordelene av GreenLight XPS versus komparatormetodene (1). Rapporten har også inkludert en liste over pågående kliniske studier (=6 stk); se under (1).

3.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Menn med BPH som er anbefalt behandling med GreenLight XPS™, n=300	GreenLight XPS™ 532 nm Lasersystem with MoXy™ laser fiber	Ingen; observasjonell studie	Ikke angitt	NCT03736512	2021, mai
Menn >50 år, med symptomatisk obstruksjon i nedre urinveier, n=100	GreenLight laser 180 W Greenlight laser	Thulium laser 200 W Thulium laser	International Prostate Symptom Score (IPSS) ved 1 år	NCT03318991	2019, juni
Menn >40 år, med BPH, etc, n=150	1) 200 W Thulium laser 2) 180 W Greenlight	Holmium laser enukleasjon av prostata (HoLEP)	6 mnd: bedret tømning og lagring (IPSS), seksuell funksjon	NCT03305861	2018, desember
Menn med BPH, prostatavolum ≤80 ml, etc, n=386	Fotospesifikk vaporisering av prostata (PVP) med fortsatt bruk av orale antikoagulantia (OACT)	Fotospesifikk vaporisering av prostata (PVP) med seponert bruk av orale antikoagulantia	Antall pasienter med ≤1 komplikasjon relatert til bruk av orale antikoagulantia under kirurgisk behandling	NCT03297281	2020, mai
Menn med LUTS, etc, n=150	Tidlig fjerning av kateter etter fotospesifikk vaporisering av prostata med GreenLight XPS™.	Ingen	Andel som trenger rekateterisering innen 24 timer etter behandling	NCT02401581	2019, august
Menn >50 år, med LUTS, etc, n=182	GreenLight XPS™, 180 W system	1) Holmium laser enukleasjon av prostata (HoLEP), 2) transuretral reseksjon av prostata (TUR-P)	Reoperasjon ved 2 år	NCT02332538	2018, desember

3.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Basert på et metodevarsel fra FHI (se under) ga Bestillerforum RHF ikke videre oppdrag om metodevurdering i møte 27.08.2018, men oppfordret til mini-metodevurdering dersom metoden skulle være av interesse for enkelte helseforetak (10). Det er ikke identifisert noen nasjonale mini-metodevurderinger vedrørende fotoselektiv vaporisering med laser for behandling av benign prostatahyperplasi, hverken pågående eller avsluttede.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har ikke gjort eget, nytt søk etter litteratur for denne metoden. EUnetHTA har ikke inkludert noen systematiske oversikter eller metodevurderinger i sin rapport.

Metodevarsel	FHI skrev i 2018 et metodevarsel om lasersystem for behandling av benign prostatahyperplasi: ID2018_052 Laser system – GreenLight XPS (10). Bestillerforum RHF ga ikke videre oppdrag om metodevurdering i møte 27.08.2018 (10).
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>
3.5 Referanser	

1. EUnetHTA OTCA17 Assessment Team. Lithium triborate (LBO) laser for photoselective vaporization of the prostate (PVP) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) [Collaborative Assessment]. Diemen, Nederland: EUnetHTA; 2019. OTCA17. Available from: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/OTCA17-FINAL.pdf>
10. NyeMetoder. Laser system (GreenLight XPS) [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [cited 15.04.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/laser-system-greenlight-xps>

4. Versjonslogg

ID2018_052 Fotoselektiv vaporisering for behandling av benign prostatahyperplasi – EUnetHTA-rapport (oppdatert metodevarsel)

4.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.04.2020	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_052

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 103-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_034_Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Har MT i USA.
- PARP enzymer er nødvendig for effektiv reparasjon av noen typer skadet DNA. Niraparib er en PARP-hemmer som binder seg til PARP og fører til at skade på DNA ikke repareres. Akkumulert fører DNA-skadene til celledød.
- Foreligger en fase III studie (RCT) hvor resultater er publisert.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra leverandør (hele innspillet vedlagt)

- Per i dag har PARP ved førstelinje vedlikeholdsbehandling for eggstokkreft kun vist effekt på progresjonsfri overlevelse på pasienter med BRCA-mutasjon. Det er derfor udekket medisinsk behov for førstelinje vedlikeholdsbehandling for pasienter uten BRCA-mutasjon.
- Førstelinje vedlikeholdsbehandling med niraparib (Zejula) er dokumentert å forlenge tid til progresjon både for pasienter med og uten BRCA-mutasjon.
- Vi ber i dette innspillet om at løp for tilgang til niraparib (Zejula) skal avhenge av BRCA-mutasjonsstatus og likebehandles med relevante vurderinger av olaparib (Lynparza) for eggstokkreft.
- Vi ber om at Bestillerforum bestiller to forskjellige løp for niraparib for førstelinje monoterapi vedlikeholdsbehandling for pasienter som har respondert på platinabasert kjemoterapi avhengig av BRCA-mutasjonsstatus:
- **For pasienter med BRCA-mutasjon:** Ber om at det kun utarbeides et prisnotat for bruk i løp «A»/«D» sammenlignet med olaparib.
- **For pasienter uten BRCA-mutasjon:** Ber om at det bestilles en metodevurdering for pasienter uten BRCA-mutasjon i løp «C» sammenlignet med «vent og se»/ingen vedlikeholdsbehandling tilsvarende opprinnelig metodevurdering av olaparib 1L.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

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

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene siden 15.07.2017. Ny indikasjon – ingen endring.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

1.1 Oppsummering

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X X54
Virkestoffnavn: Niraparib
Handelsnavn: Zejula
Legemiddelform: Kapsler
MT-søker/innehaver:
GlaxoSmithKline

1.3 Type metode

- ☒ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.5 Fagfelt i MedNytt

Onkologi

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- ☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

I Norge er eggstokkreft den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner og i 2018 fikk 444 kvinner denne diagnosen. Forekomsten av krefttypen øker med alderen. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 59 år (3). Ved eggleder- og eggstokkreft skjer spredningen primært peritonealt ved at kreftceller frigjøres fra tumor og sprer seg med væsken i bukhulen, kreftcellene fester seg så på bukhinnen og vokser her som metastaser. Primær peritoneal kreft utgår fra bukhinnen (4). Sykdommen er høygradig dersom den er i stadium III eller IV (5).

Dagens behandling

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for behandling av eggstokkreft, egglederkreft og bukhinnekreft publisert i 2016 (5). Primær behandling består av kirurgi, hvor formålet er å fjerne alt svulstvev. Pasienter med eggstokkreft i stadium I har lav risiko for tilbakefall og trenger ikke tillegg av kjemoterapi. Ved avansert ovarialkreft (stadium II – IV) er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon etterfulgt av kjemoterapi. Det tilstrebes ingen resttumor. Kjemoterapi bør startes så snart pasienten er restituert etter kirurgi. Platinabasert kjemoterapi er standard. Pasienter med sykdom i stadium IIIC og IV regnes som høyrisikopasienter, og handlingsprogrammet anbefaler at vedlikeholdsbehandling med bevacizumab over 12 – 15 måneder gis til en gruppe av disse begrenset ved stadium IIIC med resttumor etter operasjon, samt stadium IV. For andre pasienter anbefales det ikke annen medikamentell behandling enn kjemoterapi, og i klinisk praksis følger man opp/monitorerer pasienten med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom, en såkalt «vente og se»-periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling (5).

Virkningsmekanisme

PARP enzymer er nødvendig for effektiv reparasjon av noen typer skadet DNA. Niraparib er en PARP-hemmer som binder seg til PARP og fører til at skade på DNA ikke reparerer. Akkumulert fører DNA-skadene til celledød (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Nirapaib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med *tilbakefall* av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi (6).

Mulig indikasjon

Den nye indikasjonen gjelder vedlikeholdsbehandling i *første linje*, dvs. niraparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi (1-2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
☒ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med avansert eggstokkreft som har respondert på platinabasert kjemoterapi i første linje (N=620)	Niraparib	Placebo	PFS	NCT02655016 (PRIMA) Blindet RCT, fase III Publikasjon tilgjengelig	Februar 2020

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon eller virkestoff er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017 059 , ID2018 121)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt –	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (ID2019 107 ,).

4. Referanser

- 1: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/european-medicines-agency-accepts-submission-of-gsk-s-marketing-authorisation-application-for-zejula-niraparib-in-first-line-maintenance-treatment/>
- 2: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/niraparib/>
- 3: <https://kreftlex.no/Ovarial>
- 4: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex.aspx>
- 5: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/eggstokkreft-tubekreft-og-bukhinnekreft/>
- 6: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/zejula-glaxosmithkline-643698>
- 7: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10551/documents/draft-scope-post-referral>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.05.2020	Publisert metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_034
Metodens tittel:	Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Anders K. Hansen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	GlaxoSmithKline
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Anders.k.hansen@gsk.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Per i dag har PARP ved førstelinje vedlikeholdsbehandling for eggstokkreft <u>kun</u> vist effekt på progresjonsfri overlevelse på pasienter <u>med</u> BRCA-mutasjon. Det er derfor udekket medisinsk behov for førstelinje vedlikeholdsbehandling for pasienter <u>uten</u> BRCA-mutasjon. Førstelinje vedlikeholdsbehandling med niraparib (Zejula) er dokumentert å forlenge tid til progresjon både for pasienter <u>med og uten</u> BRCA-mutasjon. Vi ber i dette innspillet om at løp for tilgang til niraparib (Zejula) skal avhenge BRCA-mutasjonsstatus og likebehandles med relevante vurderinger av olaparib (Lynparza) for eggstokkreft. For mer detaljer se «Andre kommentarer» nedenfor.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak

(metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Zejula vil være tilgjengelig for bruk ved 2. linje-behandling fra 1.7.2020.

Zejula til bruk ved 1. linje-behandling, som gjeldende sak omhandler, er foreløpig ikke tilgjengelig.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: NA

Hvor er eventuelt metoden i bruk: NA

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

Beskriv kortfattet:

Monoterapi til vedlikeholdsbehandling for **pasienter med eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi**

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

Beskriv kortfattet:

For tilsvarende pasienter med BRCA-mutasjon: Olaparib (godkjent finansiering april 2020, og unntaksvis på gruppenivå fra høsten 2019)

For pasienter uten BRCA-mutasjon: «Vent og se» - dvs. ingen vedlikeholdsbehandling, jf. metodevurdering av olaparib for førstelinje vedlikeholdsbehandling med BRCA-mutasjon (ID2018_121)

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Det er dokumentert mereffekt av niraparib (Zejula) på progresjonsfri overlevelse uavhengig av BRCA-mutasjonsstatus, dvs. effekt hos pasienter både med og uten BRCA-mutasjon. I dag finnes det kun førstelinje behandling med PARP for aktuell pasientepopulasjon med BRCA-mutasjon.

Dosering én gang daglig.

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

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

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

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: Har ikke per i dag, men ventes i Q4 2020.

10. Andre kommentarer

Vi ber om at bestillerforum **bestiller to forskjellige løp for niraparib** for førstelinje monoterapi vedlikeholdsbehandling for pasienter som har respondert på platinabasert kjemoterapi **avhengig av BRCA-mutasjonsstatus:**

For pasienter med BRCA-mutasjon: Olaparib er relevant komparator. Vi viser i den forbindelse til beslutning i bestillerforum Sak 076-20. ID2019_107_Niraparib (Zejula), der Olaparib antas å ha tilsvarende effekt som Niraparib for andrelinje vedlikeholdsbehandling for pasienter uten BRCA-mutasjon. Dokumentasjonsgrunnlaget til olaparib for denne populasjonen er svært begrenset (Basert på retrospektive data fra en fase 2 studie «Studie 19» der PFS-gevinst ble beregnet til å være 1,9 mnd vs. placebo). Bestillerforum antar likevel PARP gruppeeffekt i sin beslutning. **På denne bakgrunn og med formål om effektiv saksgang for niraparib i førstelinje for pasienter med BRCA-mutasjon ber vi tilsvarende om at det kun utarbeides et prisnotat for bruk i løp «A»/«D» sammenlignet med olaparib.**

Siden aktuell indikasjon ikke har vært konkurranseutsatt (olaparib fikk godkjenning for 1L etter forrige anbudsfrikt) bør både olaparib og niraparib kunne brukes forut for anbudet om prisen er konkurransedyktig. Dette samsvarer også med beslutning (sak 050-2020 ID 2018_023 Olaparib) om innføring av olaparib for 2L 25. mai 2020 hvor begge produkter er tilgjengelig for aktuell pasientgruppe forut for nytt anbud.

For pasienter uten BRCA-mutasjon: Legemiddelverket konkluderte i metodevurdering av olaparib førstelinje vedlikeholdsbehandling (ID2018_121) at «vent og se»/ingen vedlikeholdsbehandling var komparator for olaparib. Dette var uavhengig av BRCA-mutasjonsstatus.

Vi ber derfor om at det bestilles en metodevurdering for pasienter uten BRCA-mutasjon i løp «C» sammenlignet med «vent og se»/ingen vedlikeholdsbehandling tilsvarende opprinnelig metodevurdering av olaparib 1L.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Leverandør av produktet som skal metodevurderes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_034

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.07.17 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring

Saksnummer 104-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_035_ Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjonsbehandling med rituksimab til voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge for kombinasjonen med rituksimab, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA).
- Resultater fra to randomiserte åpne fase III studier foreligger.
- Statens legemiddelverk anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Har lang erfaring av bruk av virkestoffene hver for seg til KLL, men har ikke brukt disse i kombinasjon verken i klinisk arbeid eller i forskning. Det er et klinisk behov for metoden. Hos enkelte pasienter er det ikke optimalt å bruke cytostatika. Bør prioriteres for metodevurdering- mener det foreligger tilstrekkelig publisert kunnskap for å gjennomføre. Andre alternativer er Rituximab med kjemoterapi (Fludarabin og Cyklofosamid, eller Bendamustin)
Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer- sist oppdatert 27. mai 2020. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er hos RHF-ene siden 01.07.2015.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge for kombinasjonen med rituksimab, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X E27
Virkestoffnavn: Ibrutinib
Handelsnavn: Imbruvica
Legemiddelform: kapsler
MT-søker/innehaver:
Janssen-Cilag International NV (1)

1.3 Type metode

- ☒ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

- ☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.5 Fagfelt i MedNytt

Blod; kreft

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering

Kommentar: -

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- ☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Kommentar: -

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en blodkreftsykdom hvor lymfocytter (en type hvite blodceller) vokser og deler seg uhemmet. Disse lymfocytene tar opp plassen til andre normale blodceller og dette vil føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. I tillegg vil antallet ondartede (maligne), ikke-funksjonelle B-celler i blodet øke som fører til en lavere produksjon av antistoffer (som er viktige for å bekjempe infeksjoner). KLL gir sjelden symptomer i tidlig fase. Selv etter diagnose kan den som blir rammet være helt uten symptomer i flere år. Hvert år får rundt 170-200 mennesker i Norge diagnosen KLL ifølge Helsedirektoratet. Ifølge blodkreftforeningen ligger dette tallet rundt 340 tilfeller. Gjennomsnittsalder ved diagnose er 72 år. Kjønn (menn:kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen (3, 4).

Dagens behandling

Anbefalinger for behandling er beskrevet i Helsedirektoratets retningslinjer for behandling av KLL som er oppdatert i 2019 (5). Behandlingsmålene ved KLL er å bremse sykdomsutviklingen og forbedre overlevelse og livskvalitet. I sykdommens symptomfrie fase følges utviklingen med undersøkelser og blodprøver. Behandling starter når pasientene får symptomer eller blodprøver viser tegn til aktiv sykdom. Behandlingen gjennomføres som oftest poliklinisk, og er forskjellig fra pasient til pasient og avhenger blant annet av alder, allmenntilstand, symptomer og sykdommens utvikling. Vanligst er kombinasjoner av kjemoterapi og antistoffer rettet mot leukemicellene, med månedlige kurer gjentatt til maksimal respons.

Virkningsmekanisme

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib danner en kovalent binding med en cysteinenhet (Cys-481) i BTKs aktive sete, noe som medfører vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. På den måten hemmer ibrutinib tilveksten av unormale celler. Ibrutinib gis peroralt som tablett (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Ibrutinib er fra tidligere godkjent:

- Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL);
- Som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL;
- Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling;
- Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglubulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi; og
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med WM (6).

Mulig indikasjon

Den nye metoden omfatter en kombinasjon av ibrutinib og rituksimab. Ibrutinib vil også bli godkjent som *monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL*.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
☒ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (RCTer).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe 1	Kontrollgruppe 2	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (18-70 år) med KLL (N=519)	Ibrutinib + rituksimab	Rituksimab + fludarabin + cyklofosfamid	-	<u>Primært:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), endring i QoL <u>Sekundære:</u> totaloverlevelse (OS), insidens av toksisitet, ++	NCT02048813 Åpen fase III	Resultater foreligger
Eldre pasienter (≥65 år) med KLL (N=547)	Rituksimab + bendamustin	Rituksimab + ibrutinib	Ibrutinib	<u>Primært:</u> PFS <u>Sekundære:</u> PFS rate ved 2 år, OS ved 2 år, ++	NCT01886872 Åpen fase III	Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	- For indikasjonen som helhet har vi identifisert 14 bestillinger for seks ulike legemidler. Tre av disse omfatter ibrutinib (ID2013 030 , ID2016 002 og ID2019 026). - Behandlingen med ibrutinib, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2014 001 , ID2015 010 , ID2019 016 og ID2018 039).
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	- Metoden er under vurdering i National Institute for health and Care Excellence (ID2708).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

- (1) Committee for medicinal products for human use (CHMP) – Agenda for the meeting on 24-27 February 2020. European Medicines Agency. Hentet 16. mars 2020 fra; https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-february-2020-meeting_en.pdf.
- (2) Imbruvica. European Medicines Agency. Hentet 16. mars 2020 fra; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.
- (3) Til deg som har kronisk lymfatisk leukemi, KLL. Informasjon om årsaker, symptomer og behandling. Blodkreftforeningen. Hentet 16. mars 2020 fra; <https://www.blodkreftforeningen.no/wp-content/uploads/2019/12/KLL-brosjyre-nett.pdf>.
- (4) Introduksjon til pakkeforløp for kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Helsedirektoratet. Hentet 16. mars 2020 fra; <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/kronisk-lymfatisk-leukemi/introduksjon-til-pakkeforlop-for-kronisk-lymfatisk-leukemi-kll>.
- (5) Kapittel 4. Behandling av KLL. Helsedirektoratet. Hentet 16. mars 2020 fra; <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/kronisk-lymfatisk-leukemi/behandling-av-kll>.
- (6) Statens legemiddelverk. Preparatomtale Imbruvica. Hentet 16. mars 2020 fra; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.05.2020	Publisert metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_035

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, NB: sist oppdatert 27. mai 2020

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.2015 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 105-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_036 Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år. (Metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA).
- Dupilumab er et monoklonalt antistoff som hemmer interleukin IL-4 og IL-13-signalerer.
- Det er usikkert hvor mange pasienter i aldersgruppen 6-11 år med atopisk eksem som er aktuelle for behandling med dupilumab.
- Det er identifisert to fase III kliniske studier hvorav en RCT (avsluttet 2019) og en åpen studie (avsluttes 2023).
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra LHL Astma og allergi

- Barn med alvorlig atopisk dermatitt behandles i dag med topiske kortikosteroider (TCS). Tross optimal behandling er det en liten gruppe som fortsatt ikke har tilstrekkelig effekt av denne behandlingen.
- Moderat til alvorlig atopisk dermatitt påvirker i stor grad livskvaliteten ved plager i form av smerter, kløe, økt infeksjonsrisiko, uro og forsinket finmotorisk utvikling ved håndeksem. Vi erfarer at mange foreldre er fortvilet og har en følelse av aldri å komme i mål med behandlingen.
- Barn med atopisk dermatitt kan søke om klimabehandling gjennom Statens behandlingsreiser for barn og unge med atopisk eksem. Omtrent 1/3 av de som søker får plass. Effekt av klimabehandling hos barn med atopisk dermatitt er vist i en norsk studie.
- Behovet for behandling med effektive legemidler er tilstede selv om noen barn får tilbud om klimabehandling. LHL Astma og allergi ser gjennom kontakt med medlemmer, pasienter og helsepersonell at behovet for effektiv medikamentell behandling av atopisk dermatitt hos barn er tilstede.
- Når en ny behandling med dokumentert effekt er tilgjengelig bør den tilbys de som har behov, også de som er under 12 år.

Innspill fra Psoriasis- og eksemforbundet

- Barn med alvorlig atopisk dermatitt behandles i dag med sterke kortisonkremer, og det er et betydelig antall barn som ikke har tilstrekkelig effekt av denne behandlingen.
- Alvorlig atopisk dermatitt påvirker i stor grad livskvaliteten hos barna negativt. Vi får mange tilbakemeldinger fra fortvilede foreldre.
- I tillegg til topikal behandling har barn med atopisk dermatitt et klimabehandlingstilbud gjennom Statens behandlingsreiser for barn og unge med atopisk eksem. Dette er for mange en effektiv behandling, men bare et fåtall barn med alvorlig atopisk eksem får tilgang til denne behandlingen.

NYE METODER

- Behovet for behandling med nye effektive legemidler er derfor tilstede. Når en ny behandling med dokumentert effekt blir tilgjengelig bør den tilbys de som har behov, også til gruppa fra 6 til 11 år.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Dupilumab har vist effekt for behandling av alvorlig eksem hos ungdommer og voksne, mens behandlingen for yngre barn er i liten grad dokumentert. Det er klinisk behov for metoden - i denne pasientgruppen er det noen barn som ikke er godt nok kontrollerte til tross for kontinuerlig smøring med fuktighetskrem og kortikosteroider, antihistamin og eventuelt dietter. Disse barna har betydelig nedsatt livskvalitet og familien bruker ofte mye tid og ressurser på behandlingen. Ikke alle har utbytte av lysbehandling og/eller systemisk immunmodulering (cyclosporin og metotrexat). Lysbehandling kan også være vanskelig tilgjengelig i flere steder i Norge. Barn under 14 år får ikke tilbud om behandlingsreiser til utlandet. En gruppe pasienter kan også være ressursvake familier der man til tross for oppfølging av spesialisthelsetjenesten ikke klarer å gjennomføre daglig smøring av barn med eksem.

Metoden bør prioriteres for metodevurdering. Det er noen få barn som kunne profitert på en slik behandling. Bivirkningsprofilen ser ut til å være mer gunstig enn systemisk immunmodulerende behandling.

Kunnskapsgrunnlag: Det finnes ingen placebokontrollerte studier for denne aldersgruppen ennå. Det er grunnlag for å lage gode studier, da det er en hyppig forekommende tilstand. Det kommer en industrifinansiert studie på denne aldersgruppen i den nærmeste fremtid. Gode studier på eldre barn og voksne mtp sikkerhetsprofil og effekt (Simpson Jama Dermatol 2020). Case serie av Treister og Lio, 6 barn (5 < 14 år).

Alternativene for barn med alvorlig atopisk eksem er omfattende smøring med fuktighetskrem og kortikosteroider/immunmodulerende kremer, lysbehandling, systemiske immunmodulerende behandling. Det er ofte barn i denne aldersgruppen som er mest plaget av atopisk eksem, og alternativene er begrenset.

Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med metodevurdering, men usikkert om det foreligger tilstrekkelig kunnskap.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Dette er nå etablert behandling for barn over 12 år. Det er klinisk behov for metoden. Den bør prioriteres for metodevurdering fordi vi mangler god systemisk behandling for alvorlig atopisk eksem der lokalbehandling og fototerapi ikke gir tilstrekkelig effekt. Kunnskapsgrunnlag: det er gjort effekt/safetystudie og FDA har godkjent preparatet for bruk fra 6-årsalder nylig.

Behandlingsalternativer: Av systemisk behandling er det kun Sandimmun som har AD som godkjent indikasjon. Dette brukes kun kortvarig for å få symptomkontroll. JAK-hemmer (Abbvie Rinvoq) prøves ut på voksne (i head to head-studie med Dupixent) og også andre interleukinhemmere er i pipeline (Leo arbeider med IL-13-hemmer).

Metoden er unik når det gjelder bivirkningsprofil i forhold til Sandimmun og annen behandling som gis off-label (Methotrexate, Imurel, Cellcept).

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering: Det er et faglig behov for en vurdering. En forenklet vurdering anbefales

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har hatt finansieringsansvaret siden 01.02.2018. Det er bestilt til samme indikasjon for voksne, en forenklet vurdering kan være tilstrekkelig som bygger på dette

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk dermatitt hos pasienter i alder 6-11 år.

1.1 Oppsummering

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: D11AH05
 (Agents for dermatitis, excluding corticosteroids)
 Virkestoffnavn: dupilumab
 Handelsnavn: Dupixent
 Legemiddelform:
 Injeksjonsvæske (4)
 MT-søker/innehaver:
 Sanofi-aventis groupe (1)

1.3 Type metode

- ☒ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.5 Fagfelt i MedNytt

Barn og unge; Hud;

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- ☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Ethiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Atopisk dermatitt (atopisk eksem) er en kronisk, inflammatorisk hudsykdom. Sykdommen kjennetegnes av tørr hud, eksemflekker og intens kløe. Kløe og kloring medfører sår og sprekkdannelser som videre kan gi sekundære hudinfeksjoner som forverrer eksemet. Diagnosen stilles klinisk og er basert på pasientens sykehistorie (2). Atopisk eksem finnes hos 15-20 % av skolebarn (3). Det er usikkert hvor mange pasienter i aldersgruppen 6-11 år med atopisk eksem som er aktuelle for behandling med dupilumab.

Dagens behandling

Viktige punkter i behandling av atopisk eksem hos barn inkluderer behandling av defekt hudbarriere og inflammasjon, lindring av kløe og behandling av eventuell sekundærinfeksjon. Defekt hudbarriere (tørr hud) kan behandles med fuktighetskrem. Kløe dempes ved behandling av tørr hud og aktivt eksem, og i korte perioder kan antihistaminer være aktuelle å bruke for å snu en kløe-kløe-sirkel. Selve inflammasjonen behandles i første omgang med topikale (til bruk på hud) steroider i ulike styrker og/eller topikale kalsinevrinhemmere. Behandlingsreiser og sol kan være aktuell behandling ved moderat til alvorlig atopisk eksem. Ved alvorlig, behandlingsresistent atopisk eksem kan lysbehandling hos hudlege vurderes, og hos de som er aller mest plaget kan behandling med ciklosporin være et alternativ (2).

Virkningsmekanisme

Dupilumab er et monoklonalt antistoff som virker ved å hemme interleukin (IL)-4- og IL-13-signaler. IL-4 og IL-13 er viktige drivere av type 2 inflammasjonssykdom hos mennesker, som ved astma og atopisk dermatitt. Blokkering av IL-4- og IL-13-signalveien reduserer mange av mediatorene for type 2-inflammasjon (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Per i dag har dupilumab indikasjonene atopisk dermatitt, astma og kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP). Når det gjelder atopisk dermatitt er dupilumab indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre, som er aktuelle for systemisk behandling (4).

Mulig indikasjon

Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å inkludere pasienter med atopisk dermatitt i alder 6-11 år (1).

Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
☒ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to kliniske studier, inkludert en randomisert-kontrollert studie (RCT) og en åpen studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
n=367. Barn i alderen 6 til 11 år med atopisk dermatitt og dokumentert inadekvat respons på topikale legemidler mot atopisk dermatitt. IGA = 4, EASI ≥ 21 og BSA ≥ 15 %.	Dupilumab (subkutan injeksjon) + bakgrunnsbehandling (medium styrke topikale kortikosterioder og fuktighetskrem).	Placebo (subkutan injeksjon) + bakgrunnsbehandling (medium styrke topikale kortikosterioder og fuktighetskrem).	Andel deltakere med Investigator's Global Assessment (IGA) «0» eller «1» (på en 5-punktskala) ved uke 16.	NCT03345914 (Fase 3)	Avsluttet september 2019
Estimert n = 765 Barn i alderen 6 mnd. til 17 år som har deltatt i en forutgående dupilumabstudie.	Dupilumab	Ingen	Sikkerhet og effekt i et langtidsperspektiv (fra baseline til 272 uker)	NCT02612454 (Fase 3)	Estimert avslutningsmåned: november 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det samme virkestoffet, med andre indikasjoner, er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID 2017 055, ID2018 113, ID2019 082, ID2018 101, ID2019 068, ID2019 015). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (atopisk eksem) er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020 007).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant systematisk oversikt (5). - Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante internasjonale metodevarsler (7, 8).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP), European Medicines Agency [24.02.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-february-2020-meeting_en.pdf
2. Atopisk eksem, Pediatriveiledere fra Norsk barnelegeforening [Revidert 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5968&key=144531>
3. Atopisk eksem, Norsk Elektronisk Legehåndbok [Oppdatert 26.02.20]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/atopisk-eksem/#forekomst>
4. Dupixent EPAR Produkt Information (norsk versjon), European Medicines Agency [Oppdatert 25.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_no.pdf
5. Seger EW, et al. (2019). [Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis](#). *J Am Acad Dermatol*, 80(2), 411-416.e4.
6. [Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis \[TA534\]](#). (2018). (Technology appraisal guidance). London : National Institute for Health and Care Excellence
7. [Dupilumab for children aged 6 to less than 12 years with severe atopic dermatitis](#) (juni 2019). (Health Technology Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
8. Dupilumab: Dupixent · Severe atopic dermatitis in children aged ≥6 to 11 years who are inadequately controlled with topical therapies. (28. februar 2020). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 9. mars 2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dupilumab/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.05.2020	Publisert metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2020_036
Metodens tittel:	Duplimab – behandling av atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6 - 11

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Helle Stordrange Grøttum
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	LHL Astma og allergi
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	Helle.grottum@lhl.no 99624139

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

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
Barn med alvorlig atopisk dermatitt behandles i dag med topiske cortikosteroider (TCS). Tross optimal behandling, gode smørerutiner og oppfølging fra foreldre, er det en liten gruppe som fortsatt ikke har tilstrekkelig effekt av denne behandlingen. Moderat til alvorlig atopisk dermatitt påvirker i stor grad livskvaliteten som medfører store plager i form av smerter, kløe, økt infeksjonsrisiko, uro og forsinket finmotorisk utvikling ved

håndeksem. Vi erfarer at mange foreldre er fortvilet pga gjentatte oppbluss og forverring, og har en følelse av aldri å komme i mål med behandlingen.

4. Øvrige kommentarer

Barn med atopisk dermatitt kan søke om klimabehandling gjennom Statens behandlingsreiser for barn og unge med atopisk eksem. Effekt av klimabehandling hos barn med atopisk dermatitt er vist i en norsk studie Effekten av klimabehandling er vist å ha effekt i inntil 6 måneder etter avsluttet opphold.. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073869>
Behandlingsreiser antar at omtrent 1/3 av de som søker får plass. Behovet for behandling med effektive legemidler er derfor tilstede selv om noen barn får tilbud om klimabehandling. LHL Astma og allergi har gjennom kontakt med medlemmer, pasienter og helsepersonell at behovet for effektiv medikamentell behandling av atopisk dermatitt hos barn er tilstede. Når en ny behandling med dokumentert effekt er tilgjengelig bør den tilbys de som har behov også de som er under 12 år.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Ingen binding til Sanofi. LHL Astma og allergi vil ikke ha økonomisk gevinst av at Dupilumab blir godkjent

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

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

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

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

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

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [for innsending](mailto:for_innsending).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_036
Metodens tittel:	Duplimap – behandling av atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6 – 11 år

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Terje Nordengen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Psoriasis- og eksemforbundet
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	terje.nordengen@pefnorge.no Tlf. 92098831

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Barn med alvorlig atopisk dermatitt behandles i dag med sterke kortisonkremer, og det er et betydelig antall barn som ikke har tilstrekkelig effekt av denne behandlingen. Alvorlig atopisk dermatitt påvirker i stor grad livskvaliteten hos barna negativt i form av smerter, sterk kløe, økt infeksjonsrisiko og uro. Vi får mange tilbakemeldinger fra fortvilede foreldre pga gjentatte oppbluss og forverringer av utslett, hvor foreldrene opplever at de ikke finner en behandling som gir symptomfrihet hos barnet over tid. I tillegg til topikal behandling har barn med atopisk dermatitt et klimabehandlingstilbud gjennom Statens behandlingsreiser for barn og unge med atopisk eksem. Dette er for mange en effektiv behandling, men bare et fåtall barn med alvorlig atopisk eksem får tilgang til denne behandlingen.

Behovet for behandling med nye effektive legemidler er derfor tilstede. Når en ny behandling med dokumentert effekt blir tilgjengelig bør den tilbys de som har behov, også til gruppa fra 6 til 11 år.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Psoriasis- og eksemforbundet har ingen binding til Sanofi.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_036

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2018 NEI ☐

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

Det er bestilt til samme indikasjon for voksne, en forenklet vurdering kan være tilstrekkelig som bygger på dette

Saksnummer 106-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_037 Acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) / småcellet lymfocytært lymfom (SLL) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA. Tilkjent orphan drug.
- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den mest hyppige formen for leukemi med 250-300 nye tilfeller hvert år. Medianalder for de som får diagnose er 72 år. Småcellet lymfocytært lymfom (SLL) er langt sjeldnere enn KLL.
- I dag er kjemoimmunterapi den viktigste behandlingsmetoden. Monoklonale antistoff (rituksimab) er også i bruk, samt signalveishemmere (ibrutinib og venetoklaks). Allogen stamcelletransplantasjon kan være kurativt, men vurderes først og fremst hos yngre pasienter.
- Identifisert tre fase III studier. Estimert avsluttet mars 2020, juli 2021 og mars 2023.
- Legemiddelverket forslår hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det skal startes en klinisk studie med acalabrutinib ved KLL. Det er klinisk bruk for metoden. Bør prioriteres for metodevurdering da flere pasienter ikke tåler Ibrutinib. Andre behandlingsmuligheter med tilsvarende egenskaper er ikke tilgjengelig.

Samlet vurdering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Acalabrutinib representerer en forbedring i forhold til ibrutinib som til nå er eneste BTK-hemmer. Zanubrutinib kommer, og ser enda bedre ut. Fordelen ligger i god effekt (jevngod med IBR) og mindre bivirkninger (som kan være betydelige med IBR, spes. atrieflimmer og blødninger).

Samlet vurdering: Hurtig metodevurdering anbefales.

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

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer (oppdatert 27. mai 2020) kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.12.2017. Tilkjent orphan drug.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL)

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff.

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Type metode	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagfelt i MedNytt
ATC-kode: L01XE Virkestoffnavn: Acalabrutinib Handelsnavn: Calquence (1) Legemiddelform: Kapsel MT-søker/innehaver: AstraZeneca AB (1)	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Onkologi, blodsykdommer

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- ☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Ethiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Leukemi kan utvikles ved at en umoden blodcelle, som har evne til selvfornyelse og vekstfortrinn i forhold til normale celler, grunnlegger en leukemisk klon. En leukemisk klon vil gradvis erobre hele benmargen, og i de fleste tilfeller spre seg til blodet. Leukemi deles inn i akutte og kroniske former, og kronisk leukemi deles inn i to hovedgrupper - Kronisk myelogen leukemi (KML) og Kronisk lymfatisk leukemi (KLL). I 2017 ble det registrert 702 nye leukemi tilfeller i Norge (2). Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en type kreft som skyldes at kroppen produserer for mange av en type hvite blodceller som kalles lymfocytter. Vi har to typer lymfocytter, B-celler og T-celler, og B-cellene er vanligst ved KLL (3). Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den mest hyppige formen for leukemi med 250 – 300 nye tilfeller hvert år. Medianalderen for de som får diagnosen er 72 år. Rundt 15 % er under 60 år og 15 % er over 80 år når de får diagnosen. KLL er hyppigst hos menn, med fordeling menn:kvinner 1,5:1 (4). Småcellet lymfocytært lymfom (SLL) er langt sjeldnere enn kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Diagnosen stilles ved lymfeknutebiopsi. SLL og KLL er ulike kliniske presentasjoner av samme sykdom. Sykdommen kan vise et svært heterogent forløp. Noen pasienter rammes av en svært aggressiv sykdom som fører til død i løpet av 2–3 år, mens andre pasienter aldri blir behandlingstrengende, og sykdommen påvirker således ikke deres leveutsikter (5).

Dagens behandling

Ved diagnose er flertallet av pasientene symptomfri og de trenger ikke behandling. Pasienter uten symptomer følges opp og begynner med behandling hvis de får symptomer eller blodprøver viser tegn til aktiv sykdom. Kjemoimmunterapi er den viktigste behandlingsmetoden og kan bremse sykdomsutviklingen og bedre livskvaliteten. Hva slags type kjemoimmunterapi man får avhenger av alder, hvilken behandlingslinje man er i og hvilke stadium man er i sykdommen. Noen av de aktuelle kjemoimmunterapiene er fludarabin, cyklofosamid og bendamustin. Monoklonale antistoff som rituksimab er også i bruk, samt signalveishemmere som ibrutinib og venetoklaks. Allogen stamcelletransplantasjon kan være kurativt, men vurderes først og fremst hos yngre pasienter. Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2019 (4, 6, 7).

Virkningsmekanisme	Acalabrutinib skal blokkere enzymet Bruton's tyrosine kinase (BTK) som finnes i B-cellene. BTK fremmer vekst og overlevelse av B-cellene, og ved å blokkere BTK-enzymet er det forventet at veksten av B-kreftcellene bremses og at progresjon av sykdommen dermed forsinkes eller stoppes (8). Acalabrutinib administreres oralt (8).
Tidligere godkjent indikasjon	Nei, nytt virkestoff.
Mulig indikasjon	Acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/småcellet lymfocytært lymfom (SLL)
Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 65 år som ikke har mottatt behandling for KLL tidligere. CD-20 positive. ECOG under eller lik 2. (n=535)	Acalabrutinib i kombinasjon med obinutuzumab eller Acalabrutinib monoterapi Behandlingstid: Acalabrutinib frem til progresjon eller uhåndterlige bivirkninger. Obinutuzumab i 6 sykluser	Obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil. Behandlingstid: 6 sykluser for begge virkestoff	PFS	NCT02475681 (ACE-CL-007) (Fase 3 - Åpen RCT)	Pågår. Estimert avsluttet Juli 2021
Pasienter over 18 år som har mottatt behandling for KLL. CD-20 positive. ECOG under eller lik 2. (n=306)	Acalabrutinib monoterapi	Behandlers valg av rituksimab i kombinasjon med idelalisib, Eller Rituksimab i kombinasjon med bendamustin	PFS	NCT02970318 (ACE-CL-309) (Fase 3 - Åpen RCT)	Pågår. Estimert avsluttet mars 2020
Pasienter over 65 år som ikke har del(17p) eller TP53 mutasjon. Ikke mottatt behandling for KLL tidligere. ECOG under eller lik 2. (n=150)	Acalabrutinib monoterapi Behandlingstid: Acalabrutinib frem til progresjon eller uhåndterlige bivirkninger.	Chlorambucil og Rituximab Behandlingstid: 6 sykluser for begge virkestoff	PFS	NCT04075292 (D822BC00001) (Fase 3 - Åpen RCT)	Rekruttering. Estimert avsluttet mars 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Nye metoder: 17 forslag (seks ulike legemidler i ulike kombinasjoner og behandlingslinjer) for behandling av kronisk lymfatisk leukemi.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal pågående metodevurdering (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Acalabrutinib - Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) - first-line (18.12.2019) Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 24.mars 2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/acalabrutinib/>
2. Oncolex (06.05.2013). Hentet 24.mars 2020, fra <http://oncolex.no/Leukemi?procedureSearchText=cll>
3. Blodkreftforeningen (01.06.2017). Hentet 26.03.2020, fra <https://www.blodkreftforeningen.no/kronisk-lymfatisk-leukemi/>
4. Norsk elektronisk legehåndbok (19.06.2019). Hentet 24.mars 2020, fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/kronisk-lymfatisk-leukemi/>
5. Oncolex (12.04.2012). Hentet 24.mars 2020, fra <http://oncolex.no/Lymfom/Diagnoser/Non-Hodgkin-lymfom/Diagnoser/B-celle-lymfomer/Bakgrunn/Smacellet-lymfocytart>
6. Helsedirektoratet (29.03.2020). Hentet 26.mars 2020, fra, <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/kronisk-lymfatisk-leukemi>
7. Helsedirektoratet (27.09.2018). Hentet 30.mars 2020, fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
8. European Medicines Agency, EMA. Hentet 26. mars 2020, fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161626#about-section>
9. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Hentet 30.03.2020, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10532>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.05.2020	Publisert metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_037

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, NB: sist oppdatert 27 mai 2020

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.2017 NEI ☐

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

Metoden definert som orphan

Saksnummer: 107-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	02. juni 2020

ID2019_052/ ID2018_045 - Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år) og voksne.

Sak 074-20. ID2019_052 Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år). Oppfølging av sak 82-19. Det er allerede bestilt en metodevurdering på indikasjonen hos voksne (ID2018_045).

Beslutning: Oppdrag om en forenklet metodevurdering for indikasjonen hos barn (2-18 år) inkluderes i metodevurderingen som allerede er bestilt for indikasjonen hos voksne (ID2018_045). En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) både hos voksne og hos barn (2-18 år). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Hva saken omhandler i korte trekk

Dette er et «gammelt» legemiddel som er godt etablert i bruk. Legemiddelet er gått av patent og det er tilkommet konkurranse fra biotilsvarende legemidler. Budsjettkonsekvensene av denne indikasjonen er små.

Bakgrunn for bestilling er at det er blitt godkjent en ny indikasjon regulatorisk i EMA, barn 2-18 år 03.03.2020. Denne indikasjonsutvidelsen ble varslet i systemet på vanlig måte.

Bakgrunn for saken

Firma som har MT for originalproduktet MabThera, ønsker ikke å levere dokumentasjon. De jobber ikke med denne indikasjonen i Norge. De er heller ikke anbudsvinnere.

Til Bestillerforum:

Statens Legemiddelverk anser at ikke nødvendig å vurdere legemidler som har fått generisk konkurranse/biotilsvarende konkurranse der budsjettkonsekvensene er små, og foreslår at metodevurderingen avbestilles.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF, LIS:

Sykehusinnkjøp støtter Legemiddelverket i at metodevurderingen avbestilles.

Saksnummer: 108-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	På vegne av Nye Metoder
Dato:	2. juni 2020

ID2018_109 Hurtig metodevurdering av lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason (RVd, skrives også VRd) til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose (NDMM) som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er etablert en klinisk praksis innenfor behandling av myelomatose som ikke følger de beslutningene som er gjort i Nye Metoder systemet og heller ikke følger prosessen for innføring av nye metoder. Dette gjør valg av komparator i denne metodevurderingen utfordrende.

Man kan velge å gjøre en metodevurdering i tråd med de beslutningene som foreligger om bruk av ulike behandlingsregimer fra Nye Metoder for aktuell pasient populasjon. Denne vurderingen vil kunne vurdere prioriteringskriteriene, men ikke følge klinisk praksis. Innlevert dokumentasjon gir heller ikke mulighet til å vurdere kostnadseffektivitet i et slikt scenario.

Dersom man isteden velger å gjøre en oppsummering av innlevert dokumentasjon og dermed i praksis gjøre en metodevurdering som beskriver og bekrefter klinisk praksis, vil dette *ikke* samsvare med de vedtatte prioriteringsprinsippene i Nye Metoder systemet.

Ytterligere komplisert blir det ettersom den etablerte kliniske praksis er støttet av den versjon av Nasjonalt Handlingsprogram for myelomatose som p.t. ligger publisert på Legeforeningens nettside (1). Det bemerkes at denne versjonene ennå ikke er godkjent av Helsedirektoratet. I praksis er det likevel sannsynlig at disse fungerer som alternative/parallele handlingsprogram og at mange behandlere forholder seg til disse.

Notatet bygger på innlevert dokumentasjon til Legemiddelverket, tidligere utredninger i Nye Metoder innen behandling av myelomatose og informasjon fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Bakgrunn for saken

19. november 2018 bestilte Bestillerforum en hurtig metodevurdering av lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason (RVd, skrives også VRd) til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose (NDMM) som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon ([ID2018_109](#)) (2). Kombinasjonen fikk MT i juli 2019, og dokumentasjon fra Celgene ble sendt inn til Legemiddelverket først i mai 2020. Det har dermed tatt et og et halvt år fra bestilling til innlevering av dokumentasjon.

Ettersom dette er behandling i 1. linje, er ikke denne metoden en del av FHI sin pågående fullstendige metodevurdering innenfor myelomatosefeltet.

VMP (bortezomib, melfalan og prednisolon) er innført som førstevalg i 1. linje for aktuell pasientpopulasjon etter beslutning i Nye Metoder i sak [ID2017_050](#) (3) «Lenalidomid (Revlimid, Rd) til kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.»

I denne metodevurderingen antas at ca 60 % (n=138) av pasientene som ikke kan motta stamcelletransplantasjon i første linje (n=230), medisinsk sett kan motta både Revlimid (Rd18) og VMP. Allerede under metodevurderingen av Rd (altså før kombinasjonen RVd hadde fått godkjent MT og før metodevurderingen av RVd var bestilt) kom det fram at RVd allerede var tatt i bruk av klinikerne (se side 14 i [rapporten](#)).

Fra metodevurdering i sak 2017_050 siteres:

«Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har gitt innspill på at man også har begynt å ta i bruk trippelregimet VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametason) for denne pasientgruppen som ikke kan motta stamcelleterapi. Denne kombinasjonen er per i dag ikke en del av godkjent indikasjon for lenalidomid eller bortezomib og er ikke metodevurdert, og er heller ikke beskrevet i dagens publiserte handlingsprogram.»

Fra konklusjonen:

«Når all dokumentasjon vurderes samlet kan det ikke etter Legemiddelverkets mening, trekkes konklusjon om at Rd18 er signifikant bedre enn VMP hos voksne ubehandlede eller nydiagnostiserte myelomatosepasienter over 65 år som ikke kan få ASCT og som medisinsk sett kan motta både Rd18 og VMP.

Budsjettberegningene viser at behandling med Rd18 genererer betraktelig større utgifter enn behandling med VMP. De budsjettberegningene som Legemiddelverket har gjort er svært usikre fordi det ikke inkluderer etterfølgende behandlingssekvenser og fordi det ikke tar høyde for prisendringer i kommende femårsperiode som følge av utløp av patentbeskyttelse.

Ettersom det etter Legemiddelverkets vurdering ikke er vist at Rd18 har bedre effekt og sikkerhet enn VMP, og prisen for behandling med Rd18 i dag er betydelig høyere enn for behandling med VMP, er det lite trolig at behandling med lenalidomid er kostnadseffektiv. Fremtidige prisforhandlinger vil kunne påvirke dette. Pasienter som av medisinske grunner må behandles med enten Rd18 eller VMP, og ev. andre tilgjengelige alternativer i denne linjen, må fremdeles få dette.

For pasientene som kan motta både Rd18 og VMP, bør det til enhver tid rimeligste alternativet benyttes.»

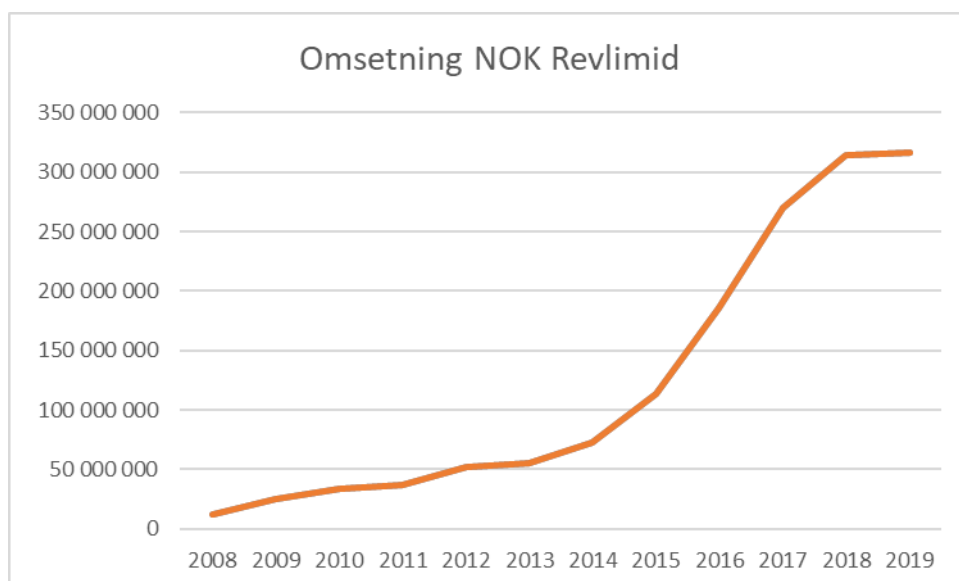
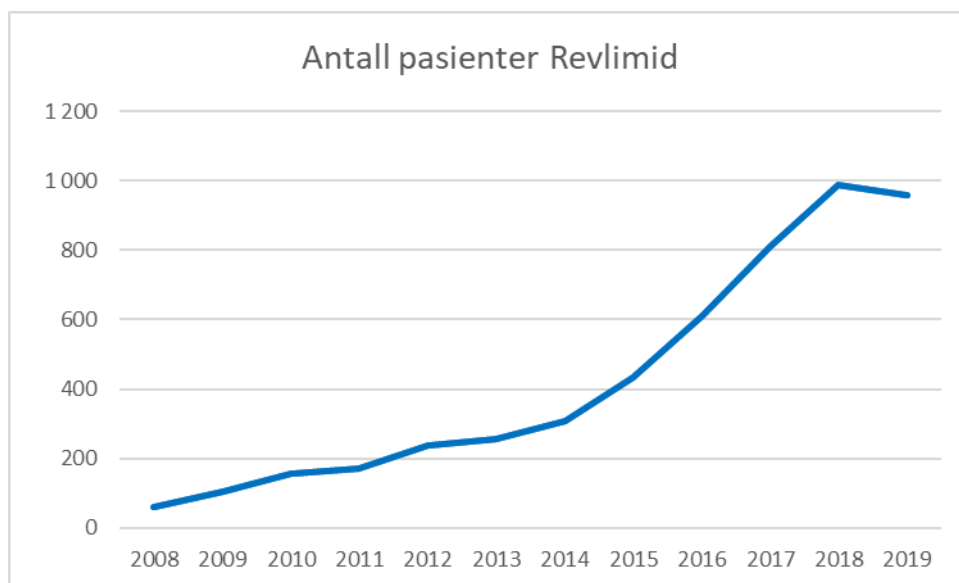
NYE METODER

Det ble i sak ID2017_050 besluttet at *Rd18 kun skal gis når VMP ikke kan brukes*. Til tross for denne beslutningen er det altså ifølge innlevert dokumentasjon i sak 2018_109 etablert en klinisk praksis der RVd er første valg.

Sitat fra innlevert dokumentasjon ID2018_109:

«Although the treatment has not yet been evaluated by the Decision Forum, a large share of the transplant ineligible NDMM (newly diagnosed myelomatosis) patients in Norway is treated with RVd. The treatment has been part of the clinical guidelines from Helsedirektoratet for several years, and the Norwegian expert committee on MM has stated that RVd must be considered as the first choice for treatment of the patient group until an assessment is made by the Decision Forum. »

Salgstallene for Revlimid tyder på at dette trolig stemmer. Det har vært en dobling av pasientantallet for Revlimid fra 2015-2018, deretter synes det å være stabilisert. Omsetningen har tredoblet seg, og ligger i 2019 på om lag 316 millioner. Se figur nedenfor.



Merk at beslutningen i sak ID2017_050 ble gjort da Velcade (bortezomib) enda hadde patent, men Velcade har nylig fått generisk konkurranse, og prisforskjellene mellom Revlimid og bortezomib er nå enda større enn i 2018. Tabellen under er oppdatert med gjeldende LIS priser (per mai 2020). Det er trolig at Revlimid mister patentet i 2022, men koster per nå mellom [REDACTED] for en syklus a 21 dager, mens et hetteglass bortezomib 3,5 mg koster i overkant av [REDACTED] LIS priser inkl mva. Man betaler nå årlig [REDACTED] kr ekstra per pasient som mottar Rd men kunne fått VMP.

Tabell 1 Årlige budsjettkonsekvenser ved å behandle samtlige 138 pasienter som kan motta både Rd18 og VMP, med Rd18. Tabellen viser merutgiftene ved å behandle samtlige 138 pasienter med Rd18 (legemiddel- og samfunnsutgifter)

Differanse Rd18 til hhv:	Dagens LIS pris, NOK
VMP 9 sykluser for 138 pasienter	[REDACTED]
VMP 14 sykluser for 138 pasienter	[REDACTED]

Det antas at flertallet av de pasientene som er friske nok til å kunne motta både Rd18 og VMP, også er friske nok til å kunne motta RVd. I lys av at Rd18 ikke er kostnadseffektivt (mot VMP) hos denne pasientgruppen, ble det på formøte med Legemiddelverket i aktuell sak ID2018_109, anbefalt at Celgene skulle levere inn en forenklet vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader for RVd sammenlignet med VMP. VMP vurderes som riktig komparator av Legemiddelverket basert på tidligere beslutninger. Legemiddelverket har imidlertid ikke mottatt noe dokumentasjonsgrunnlag som er egnet til å gjøre en sammenlikning av VMP med RVd slik firma fikk råd om på formøtet.

Celgene henviser i sin dokumentasjon både til ledende klinikere og til det Nasjonale handlingsprogrammet på Legeforeningens nettside, og skriver at ettersom RVd allerede er tatt i bruk vil en positiv beslutning bare bekrefte en etablert klinisk praksis og dermed ikke gi budsjettkonsekvenser av betydning. Firma skriver «Survey data from 2018 shows that only 13,5 percent of Norwegian hematologists would treat NDMM patients with VMP, and 41 percent would use Rd. Most of the other clinicians in the survey answered that they would have used RVd. » Firma presenterer flere budsjettanalyser, i et scenario mener man at man vil spare legemiddelutgifter ved å gi RVd en positiv beslutning, mens de årlige budsjettkonsekvensene i andre scenarioer variere med 0,4-2,8 millioner kroner.

Generelle utfordringer med etterlevelse av systemet «Nye Metoder» innen behandling av myelomatose

Bruk av legemidler før godkjent MT og metodevurdering

Det kan synes som om enkelte legemidelfirma og ledende klinikere innenfor myelomatose ikke respekterer prosessen og de grunnleggende prinsippene ifm innføring av nye legemidler/kombinasjoner/sekvenser innen myelomatose (MM). Nye metoder tas i bruk lenge før det er søkt om markedsføringstillatelse eller bestilt metodevurdering, slik at det

allerede er etablert en praksis på tidspunktet for metodevurdering og prisforhandlinger. Det er en uttalt holdning om at man kan bruke alle metoder utfra en faglig vurdering så lenge metoden konkret ikke har fått en negativ beslutning av Beslutningsforum. Denne praksisen er beskrevet i Helsedirektoratets handlingsprogram for myelomatose, og klinikere oppgir at de tolker dette som at praksisen er godkjent av Helsedirektoratet. Videre er det også en manglende etterlevelse av beslutninger i Beslutningsforum om å *ikke* innføre metoder, da en i slike tilfeller ville ventet å se en reduksjon i forskriving/omsetning – i praksis ser en ingen slik endring. For mer informasjon, viser vi til notatet «Finansiering og forbruk av legemidler til behandling av benmargskreft» vedlagt ¹, der eksempelvis tallene for lenalidomid (Revlimid) og pomalidomid (Imnovid) særlig belyser problemstillingen.

Oppsummert fører denne praksisen til at det ikke medfører noen gevinst for legemiddelfirma ved å tilby rabattert (kostnadseffektiv) pris, de kan ikke regne med økt omsetning/volum. Internt i firmaene blir det da vanskelig å argumentere for lavere priser som ville være nødvendig for at behandlingen kan anses som kostnadseffektiv.

For en leverandør med legemidler der omsetningen allerede er etablert på et høyt nivå, og en ikke forventer at et «nei» vil få konsekvenser, kan det tvert imot bety direkte tap i omsetningen å tilby nødvendig rabatt.

Også konkurranse, både generisk og mellom faglig likeverdige legemidler, settes til side fordi noe annet/nytt innføres som en ny standard fortløpende etter kliniske studier uten at prioriteringskriteriene er vurdert eller EMA har vurdert nytte-risiko forhold eller relativ effekt.

Innenfor Myelomatose har det i mange år pågått mange studier, og Helse Sør-Øst er spesielt aktive i rekruttering av pasienter til studier. Disse pasientene startes på nye og dyre legemidler samt kombinasjoner av ulike legemidler i studiesammenheng som ved oppstart er finansiert igjennom studien.

Publisering av utkast til nytt Nasjonalt handlingsprogram – myelomatose

Legeforeningen har i 2019 på sine nettsider publisert et nytt Nasjonalt handlingsprogram for myelomatose, merk at dette er gjort i påvente av godkjennelse fra Helsedirektoratet. I praksis er det likevel sannsynlig at dette fungerer som et alternativt/parallelt handlingsprogram og at mange behandlere forholder seg til retningslinjene som gis der.

I disse retningslinjene gis det flere anbefalinger om bruk av legemidler/kombinasjoner som førstevalg som i dag ikke er besluttet innført. Dette gjelder både for nylig diagnostiserte pasienter og for pasienter med residiv.

-Det gis også anbefaling om flere legemidler/kombinasjoner der det ikke fremgår at bruken er «off-label»

Under kapittel 1.5.1 «Beslutningsforum» i handlingsprogrammet publisert på Legeforeningens side står det også at: «Medikamenter som har blitt startet før en negativ beslutning kommer, kan fortsettes hos disse pasientene. Unntaksordningen, hvor man kan søke om å bruke ikke-refunderte regimer, gjelder pasienter som skiller seg fra hovedgruppen, og hvor regimene er under vurdering i beslutningsforum.»

¹ Finansiering og forbruk av legemidler til behandling av benmargskreft, notat fra Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) til Regionale Fagdirektører juni 2020

Dette kapittelet er ikke en del av det gjeldende handlingsprogrammet fra 2018 utgitt av Helsedirektoratet.

Både LIS og Legemiddelverket har henvendt seg til Helsedirektoratet og påpekt at det publiserte utkastet ikke vektet inn konsekvenser i forhold til helseøkonomi/ressursbruk på en tydelig måte og bør korrigeres.

Oppsummert

Klinisk praksis følger ikke gjeldende behandlingsretningslinjer og beslutning i

Beslutningsforum for nye metoder (24.09.2018), som sier:

«Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med deksametason (Rd18) innføres kun til behandling av den aktuelle myelomatoseindikasjonen dersom pasienten ikke kan få standardbehandling med kombinasjonsregiment med bortezomib/melfalan/prednisolon (VMP).»

Det betyr at VMP, som vurderes som riktig komparator av Legemiddelverket basert på tidligere beslutninger, ikke er den som reelt brukes i klinikken. Legemiddelverket har fra firmaet, i strid med råd i formøte ikke mottatt noe dokumentasjonsgrunnlag som er egnet til å gjøre en sammenlikning av VMP med RVd.

Det er behov for at Bestillerforum vurderer følgende:

1. Hvordan skal man i lyset av ovenstående gå videre med metodevurdering i den aktuelle saken ID2018_109?
2. Hvordan få samsvar mellom Nye metoder, Nasjonalt handlingsprogram og klinisk praksis, særlig innenfor myelomatosefeltet?

Ref:

1. ID 2018_109, aktuell metodeside <https://nyemetoder.no/metoder/lenalidomid-revlimid-indikasjon-v>
2. ID 2017_050, tidligere metodevurdering for aktuell pasientpopulasjon, beslutning foreligger <https://nyemetoder.no/metoder/lenalidomid-revlimid-indikasjon-iii>
3. Nasjonalt handlingsprogram for myelomatose

<https://www.legeforeningen.no/contentassets/830ca1e1e1f747ef90df5d0b047ef557/handlingsprogram-kap.9-myelomatose-24apr2019.pdf>

Saksnummer: 109-20 a

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	10.06.2020

Brukerrepresentant til Bestillerforum RHF

Sekretariatet arrangerte i september 2019 et seminar om brukermedvirkning i Nye metoder for pasient- og brukerorganisasjoner. Et viktig innspill fra seminaret var at brukerorganisasjonene ønsket brukerrepresentasjon i Bestillerforum RHF. Dette fikk støtte i heldagsmøte i Bestillerforum RHF (november 2019). Brukerrepresentanten i Bestillerforum RHF ble foreslått å få observatør-status og rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene.

Forslag til brukerrepresentant i Bestillerforum RHF

Rekrutteringsprosessen fra de regionale brukerutvalgene ble startet i februar 2020. De regionale brukerutvalgene har i mai 2020 kommet med forslag til følgende brukerrepresentant i Bestillerforum RHF:

Øystein Kydland, brukerutvalget Helse Sør-Øst RHF

Sekretariatet ber Bestillerforum RHF godkjenne denne innstillingen.

Saksnummer: 109-20 b

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	10.06.2020

Mandat til brukerrepresentant i Bestillerforum RHF

Brukerrepresentant i Bestillerforum RHF:

Høsten 2019 ble det bestemt i Bestillerforum RHF at det skal være en brukerrepresentant i møtene, og at denne skal rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene (på samme måte som man gjør med brukerrepresentanten i Beslutningsforum for nye metoder).

Brukerrepresentanten sitter i to år.

Kortversjon av mandatet for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF

Brukerrepresentantens rolle og oppgaver:

- Representere alle pasienter og pårørende uavhengig av type sykdom og funksjonsnivå, alder, kjønn, geografi og etnisk tilhørighet.
- Observatørstatus med talerett i møtene.
- Følge med på at saksbehandlingen i forkant av, under og etter møtene i Bestillerforum RHF gjøres på en ryddig og transparent måte. (Gå igjennom innkalling, sakspapirer og protokoll til møtene i Bestillerforum RHF etc.).
- Melde fra til sekretariatet for Bestillerforum RHF hvis det er noe å utsette på saksbehandlingen.
- Observere at sakene i Bestillerforum RHF blir behandlet på en likeverdig måte.
- Formidle eventuelle innspill fra pasient- og brukerorganisasjoner som brukerrepresentanten mottar i henhold til etablert prosess i Nye metoder.
- Holde kontakt med brukerrepresentanten i Beslutningsforum for nye metoder i saker hvor det er relevant.
- Gi innspill til spørsmål om tilrettelegging av brukermedvirkning.
- Delta i årlig seminar som avholdes i Nye metoder for pasient- og brukerorganisasjoner.

Vedlegg 1: Fullstendig beskrivelse av mandatet.

Mandat for brukermedvirkning i Nye metoder

Innledning

Nye metoder er et nasjonalt system for innføring og utfasing (revurdering) av metoder i spesialisthelsetjenesten. Eksempler på metoder er: legemidler, medisinsk utstyr, medisinske og kirurgiske prosedyrer og diagnostiske tester.

Nye metoder er et prioriteringssystem som er utviklet for å sikre kunnskapsbasert praksis og mer likeverdig og rettferdig tilgang til metoder i spesialisthelsetjenesten, i tråd med prinsippene i Stortingets behandling av stortingsmelding om prioritering, Meld. St. 34 (2015-2016).

Hovedprinsippene er at tiltak i helsetjenesten skal vurderes ut fra de tre prioriteringskriteriene: nytte, ressurs og alvorlighet.

Metodevurderinger, som gjennomføres etter bestemte og anerkjente prinsipper, utgjør en viktig del av beslutningsgrunnlaget i Nye metoder. I en metodevurdering sammenliknes en eller flere metoder med hverandre, og med standardbehandling. I desember 2019 vedtok Stortinget å lovfeste at de regionale helseforetakene skal sørge for et felles system for å beslutte hvilke metoder som kan tilbys i spesialisthelsetjenesten. Nye metoder er det systemet vi har i dag.

Nye metoder er basert på et tett samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten ved de regionale helseforetakene, helseforetakene (sykehusene), Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, Sykehusinnkjøp HF, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet og Helsedirektoratet.

Bestillerforum RHF og Beslutningsforum for nye metoder er to sentrale nasjonale møtefora som er etablert for å føre metoder gjennom Nye metoder fra forslag, via metodevurdering, til beslutning om eventuell bruk i spesialisthelsetjenesten.

Bestillerforum RHF

Bestillerforum RHF sin hovedoppgave er å prioritere mellom innkomne forslag og metodevarsler på metoder som kan være aktuelle i spesialisthelsetjenesten. Forumet beslutter hvilke forslag/metodevarsler som skal gå videre til nasjonal metodevurdering og hvilken type metodevurdering som eventuelt skal utføres. Oppdrag om nasjonal metodevurdering gis til enten Statens legemiddelverk eller Folkehelseinstituttet. Videreutviklingsansvaret for Nye metoder er lagt til Bestillerforum RHF.

I en metodevurdering blir en metodes effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet systematisk vurdert. I tillegg kan andre forhold belyses som f.eks. organisasjonsmessige konsekvenser, juridiske og etiske spørsmål.

Når metodevurderingsrapporten er utarbeidet sendes den tilbake til oppdragsgiver, Bestillerforum RHF. Rapporten blir deretter sendt videre til de regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder saken for beslutning.

Hvem er med i Bestillerforum RHF:

Medlemmene av Bestillerforum RHF (beslutningstagerne) er:

- Regionale helseforetak (4 fagdirektører).
- Helsedirektoratet (2 representanter).

Andre representanter som er med for å belyse sakene er:

- RHF-koordinatorene (4 koordinatører).
- Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet samt Sykehusinnkjøp HF. Aktørene har 1-2 representanter hver.
- Brukerrepresentant (fra høsten 2020).
- Sekretariatet for Nye metoder har sekretariatsfunksjon for Bestillerforum RHF.

Beslutningsforum for nye metoder

Beslutningsforum for nye metoder tar beslutninger om hvilke metoder som kan tilbys i spesialisthelsetjenesten. Beslutningene tas på grunnlag av nasjonale metodevurderinger og skal baseres på de til enhver tid gjeldende prioriteringskriteriene som Stortinget har bestemt.

Beslutningene som fattes avgjør hvilke metoder spesialisthelsetjenesten kan tilby i behandlingen av den enkelte pasient.

Hvem er med i Beslutningsforum for nye metoder:

Medlemmene av Beslutningsforum for nye metoder (beslutningstagerne) er:

- Regionale helseforetak (4 administrerende direktører)

Bisittere:

- Statens legemiddelverk, de fire fagdirektørene, fagdirektørsekretariatet og helsedirektøren.
- En observatør fra brukerutvalgene.
- Sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder

Brukermedvirkning i Nye metoder

Nye metoder har brukermedvirkning på flere trinn i prosessen, og videreutvikling av dette er et prioritert område. Blant annet har Bestillerforum RHF besluttet at det fremover skal gjennomføres årlige møter for pasient- og brukerorganisasjoner både for å informere om Nye metoder og for å motta innspill.

Alle har anledning til å sende inn forslag og gi innspill på metoder de mener kan være relevante for spesialisthelsetjenesten. I tillegg er det en brukerrepresentant i Bestillerforum RHF (se mandat vedlegg 1) og i Beslutningsforum for nye.

Nye metoder har også en referansegruppe som er bredt sammensatt og består blant annet av representanter fra ulike pasient- og brukerorganisasjoner. Referansegruppen skal være et «forum for innspill som kan bidra til å kvalitetssikre, videreutvikle og evaluere Nye metoder». Referansegruppen møtes cirka en gang i halvåret og drøfter ulike temaer.

Brukermedvirkning i Nye metoder skal baseres på veiledende retningslinjer for brukermedvirkning på systemnivå i helseforetak.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet arbeider med å videreutvikle brukermedvirkning i arbeidet med nasjonale metodevurderinger.

Vedlegg 1 Mandat for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF

Brukerrepresentant i Bestillerforum RHF:

Høsten 2019 ble det bestemt i Bestillerforum RHF at det skal være en brukerrepresentant i møtene, og at denne skal rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene (på samme måte som man gjør med brukerrepresentanten i Beslutningsforum for nye metoder). Brukerrepresentanten sitter i to år.

Brukerrepresentantens rolle og oppgaver:

- Representere alle pasienter og pårørende uavhengig av type sykdom og funksjonsnivå, alder, kjønn, geografi og etnisk tilhørighet.
- Observatørstatus med talerett i møtene.
- Følge med på at saksbehandlingen i forkant av, under og etter møtene i Bestillerforum RHF gjøres på en ryddig og transparent måte. (Gå igjennom innkalling, sakspapirer og protokoll til møtene i Bestillerforum RHF etc.).
- Melde fra til sekretariatet for Bestillerforum RHF hvis det er noe å utsette på saksbehandlingen.
- Observere at sakene i Bestillerforum RHF blir behandlet på en likeverdig måte.
- Formidle eventuelle innspill fra pasient- og brukerorganisasjoner som brukerrepresentanten mottar, i henhold til etablert prosess i Nye metoder.
- Holde kontakt med brukerrepresentanten i Beslutningsforum for nye metoder i saker hvor det er relevant.
- Gi innspill til spørsmål om tilrettelegging av brukermedvirkning.
- Delta i årlig seminar som avholdes i Nye metoder for pasient- og brukerorganisasjoner.

Saksnummer: 110-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Nye Metoder sekretariatet
Dato:	10. juni 2020

Ad legemidler der det er vedtatt overføring av finansieringsansvar fra Folketrygden til de regionale helseforetakene fra og med 01.09.2020 - se vedlagt liste

Hva saken omhandler i korte trekk

Notatet er utarbeidet i samarbeid mellom Sykehusinnkjøp HF, LIS, Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet og sekretariatet for Nye Metoder.

Det er gjort en vurdering av behovet for metodevurdering av legemidlene som overføres 1. september 2020.

Det foreslås at det gjøres en bestilling av en metodevurdering for natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt.

Bakgrunn for saken

1. september 2020 overføres finansieringsansvaret for legemidlene på vedlagte liste til de regionale helseforetakene. Det omfatter legemidler til behandling av komplikasjoner ved kroniske nyresykdommer, legemidler brukt i forbindelse med transplantasjoner samt noen andre legemidler innenfor terapiområder som ALS, jernoverskudd, immunglobuliner og Cushings.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Det foreslår at det innenfor legemidler til behandling av komplikasjoner ved kronisk nyresvikt i første omgang bestilles en forenklet metodevurdering (D) som gjennomføres av Statens legemiddelverk for Lokelma (natriumzirkoniumsilikat) til behandling av hyperkalemi hos

voksne med hjertesvikt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Legemidlene til bruk i forbindelse med transplantasjoner som overføres har forhåndsgodkjent refusjon og er allerede etablert i bruk i klinisk praksis. Enkelte av legemidlene har også fått generisk konkurranse. Det er trolig mer hensiktsmessig at det arrangeres anbud enn at det gjøres metodevurdering av legemidlene. Det foreslås å ikke bestille noen metodevurderinger for legemidler brukt i forbindelse med transplantasjoner. Merk at det vurderes som svært viktig at klinikere blir involvert i fremtidige anskaffelser vedrørende disse legemidlene.

Immunglobulinene har en rekke indikasjoner, og er godt etablert i klinisk bruk innenfor flere terapiområder. Det er flere konkurrerende produkter på markedet. Det er trolig mer hensiktsmessig at det arrangeres anbud enn at det gjøres metodevurdering av legemidlene. Det foreslås å ikke bestille noen metodevurderinger av legemidlene innenfor terapiområdene ALS, jernoverskudd, immunglobuliner og Cushings.

3. Legemidler til behandling av komplikasjoner ved

Generika til behandling av kronisk nyresykdom										
Handelsnavn , eks.	Virkestoff	ATC-kode	Braker i 2018	Utgift er i mill. 2018	Braker i 2019	Utgifte r i mill. 2019	Metodevur \$2	Refusjonsberettiget bruk	Avslått	Kommentar
Alle	Natron	A02AH-	3 119	8,2	3315	9,4	nei nei			Apotekfremstilt uten MT Sak: Overføring fra individuell, nyrepasienter
Renavit	Vitamin B og andre komb.	A11EX	786	0,8	852	1	nei nei			Uten MT
Alle (Mimpara)	Cinacalcet	H05BX01	670	8,7	707	8,8	nei nei			Generika, trinnpris
Alle (Zemplar)	Parikalsitol	H05BX02	334	4,3	360	4,3	ja ja	Behandling av sekundær hyperparatyroidisme hos pasienter med kronisk nyresvikt (kronisk nyresykdom, stadium 5) som gjennomgår hemodialyse eller peritoneal dialyse.	Forebygging og behandling av sekundær hyperparatyroidisme forbundet med kronisk nedsatt nyrefunksjon (kronisk nyresykdom, stadie 3 og 4)	Generika
Alle	Polystyren-sulfonat	V03AE01	604	1,5	443	1,2	nei nei			
Alle (Renvela)	Sevelamer	V03AE02	2 005	12,8	2099	9,3	ja ja	Kontroll av hyperfosfatemi hos pasienter som behandles med dialyse.	Behandling av hyperfosfatemi hos voksne med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse med serumfosfor ≥1,78 mmol/liter	Generika, trinnpris
Alle (Fosrenol)	Lantanum-karbonat	V03AE03	587	9,2	591	9,1	ja ja	Til kontroll av hyperfosfatemi i pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD).	Hos voksne med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse og som har serumfosfatnivåer ≥1,78 mmol/liter, når en fosfatfattig diett ikke er tilstrekkelig til å kontrollere serumfosfatnivået.	
Alle (Velphoro)	Sukrojern(III)-oksyhydroksid	V03AE05	114	1,3	119	1,2	ja ja	Kontroll av hyperfosfatemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom som behandles med dialyse.		
Alle (Veltassa)	Patiromer	V03AE09	172	2,8	745	13,5	ja ja	Til pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet		Ikke metodevurdert hele indikasjonen: Behandling av hyperkalemi hos voksne
Alle (Lokelma)	Natriumzirkoniumsyklosilikat	V03AE10	1	0	259	2,9	ja ja	Til pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet		Pågående metodevurdering: Hyperkalemi ved hjertesvikt. Ikke metodevurdert hele indikasjonen: Behandling av hyperkalemi hos voksne

5. Legemidler brukt i forbindelse med

Handelsnavn , eks.	Virkestoff	ATC-kode	Utgift er i mill.		Utgifte r i mill.		Metode	Avsluttet	Refusjonsberettiget bruk	Avslått	Kommentar
Alle (Thymoglobuli ne)	Antihuman thymocyt-kanin- immunglobulin IV	L04AA04	0	0,0	0	0	nei	nei			
Alle	mycofenol- atmefotil (Cellcept)	L04AA06	5261	44,4	5343	45,6	Nei? MT 2001	ja	I kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt reaksjon etter nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.		Generika, trinnpris
	Mykofenol- natrium (Myfortic)	L04AA06					ja	ja	Indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt transplantatreaksjon hos voksne pasienter som mottar allogent nyretransplantat.		Generika Vilkår: Refusjon ytes kun til pasienter som har prøvd mykofenolatmofetil med utilstrekkelig effekt, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke mykofenolatmofetil.
Alle (Rapamune)	sirolimus	L04AA10	299	7,7	297	7,3	ja	ja	Som profylakse mot organreaksjon hos voksne nyretransplanterte pasienter med lav til moderat immunologisk risikoprofil. Behandling av pasienter med sporadisk lymfangioleiomyomatose med moderat lungetykdom eller sviktende lungefunksjon.		
Alle (Certican)	everolimus	L04AA18	508	38,4	480	37,2	ja	ja	Som profylakse mot organreaksjon hos voksne pasienter med lav til moderat immunologisk risikoprofil som får allogent nyre eller hjertetransplantat.		Vilkår: Refusjon ytes kun som annenlinjebehandling til pasienter der førstelinjebehandling ikke har tilstrekkelig effekt, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke førstelinjebehandling. Novartis har også Afinitor og Votubia med everolimus
Alle (Nulojix)	Belatacept IV	L04AA28	1	0,0		0,1	nei	nei			
Alle (Simulect)	Basiliximab IV	L04AC02	0	0,0	0	0	nei	nei			
Alle (eks Sandiummun)	ciklosporin	L04AD01	2883	40,9	2770	37,1	nei? MT 1985 (inf)/ 1994 (tab)	ja	Organtransplantasjon. Primært nefrotisk syndrom. Endogen uveitt: Ikke infeksøs, aktiv, refraktær og alvorlig uveitt og Behcet uveitt. Alvorlig reumatoid artritt. Alvorlig psoriasis der annen behandling ikke har ført frem eller er kontraindisert. Alvorlig atopisk dermatitt der annen behandling ikke har ført frem eller er kontraindisert. Bindevevssykdommer.		

Alle	tacrolimus	L04AD02	3622	96,4	3870	103,4	nei? MT 1997 (Prograf)	ja	Profylakse mot reaksjon etter levertransplantasjon. Behandling av reaksjon hos levertransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunosuppressiv behandling. Profylakse mot reaksjon etter nyretransplantasjon. Behandling av reaksjon hos nyretransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunosuppressiv behandling.		Generika, ikke byttbare
------	------------	---------	------	------	------	-------	------------------------	----	---	--	-------------------------

6. Opprydding i terapiområder som ALS, jernoverskudd, immunglobuliner og Cushings

Handelsnavn , eks.	Virkestoff	ATC-kode	Bruker e 2018	Otgitt er i mill.	Brukere 2019	Otgitt r i mill. 2019	Metode	Refusjonsberettiget bruk	Avslått	Kommentar
Alle (eks Rilutek)	Riluzol	N07XX02	340	3,9	331	3,7	nei	nei		ALS
Alle (Desferal)	Deferoksamin	V03AC01	28	1,1	29	0,7	nei	nei		jernoverskudd
Alle (Ferriprox)	Deferipron	V03AC02	22	1,0	25	0,7	nei	nei		jernoverskudd
Alle (Gammnorm, Hizentra, Hyqvia)	Humant normalt immunglob. SC	J06BA01	1023	97,3	765	124,1	nei	ja	Ved immunsvikt: substitusjonsterapi ved hypogammaglobulinemi.	Nye preparater fått §2-refusjon basert på kostmin. Hyqvia: m/hyaluronidase, færre adm, akseptert høyere pris. Hizentra: Ny indikasjon (CIDP), ikke levert dokumentasjon til metodevurdering. Prisrevurderinger. Akseptert høyere maks AUP enn 9-landsregel, pga. risiko for mangel på viktig legemiddel. Vedtak fra HOD (19/02011)
Alle (Octagam, Kiovig)	Humant normalt immunglob. IV	J06BA02	50	4,0	15	0,8	nei	ja	Ved immunsvikt: primær hypogammaglobulinemi og agammaglobulinemi, alvorlig grad av idiopatisk trombocytopenisk purpura der konvensjonell terapi ikke har ført frem eller er kontraindisert.	Nye preparater fått §2-refusjon basert på kostmin.
Alle (Metycor)	Metyrapon	V04CD01	8	0,9	12	1,2	nei	nei		cushings

Saksnummer: 111-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	15. juni 2020

Fullstendig metodevurdering - Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år. Videre håndtering til drøfting.

Hva saken omhandler i korte trekk

I Bestillerforum RHF sitt møte 27.04.2020 ble det besluttet:

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

Oppdrag gitt til Folkehelseinstituttet om fullstendig metodevurdering for nasjonal aortascreening av 65-årige menn i Norge er i ferd med å ferdigstilles. Ferdigstilt metodevurdering sendes til Bestillerforum RHF som utkvitterer rapporten og avgjør hvordan rapporten skal håndteres videre».

Bestillerforum RHF ønsker å ta opp saken i et møte.

Vedlagt:

Fullstendig metodevurdering fra Folkehelseinstituttet: Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år.

RAPPORT

2020

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
Tittel	Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år
English title	Abdominal aorta aneurysm (AAA) screening of men aged 65
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Katrine B. Frønsdal, prosjektleder, <i>seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i> Sverker Svensjö, <i>overlege, Falu lasarett og forsker, Uppsala universitet</i> Espen Movik, <i>helseøkonom, Folkehelseinstituttet</i> Arna Desser, <i>helseøkonom, Folkehelseinstituttet</i> Geir Smedslund, <i>seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8406-104-7
Prosjektnummer	ID2018_030
Publikasjonstype	Metodevurdering – Health Technology Assessment (HTA)
Antall sider	57 (71 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF
Emneord(MeSH)	Aortic Aneurysm; Abdominal; Mass Screening; Technology Assessment, Biomedical; Systematic Review
Sitering	Frønsdal KB, Svensjö S, Movik E, Desser A, Smedslund G. Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år. [Abdominal aorta aneurysm (AAA) screening of men aged 65] Rapport – 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUĐSKAP	4
SAMMENDRAG	5
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY	11
FORORD	16
FORKORTELSER	18
INNLEDNING	19
Abdominalt aortaaneurisme	19
Forekomst av abdominalt aortaaneurisme og rupturer	19
AAA-screening og behandling	20
AAA-screening i Norge	21
AAA-screening i Sverige	21
KLINISK EFFEKT	23
Metode	23
Inklusjonskriterier	23
Litteratursøk	23
Artikkelutvelging, kvalitetsvurdering og dataekstraksjon	24
Resultater	24
Resultat av litteratursøket	24
Effekter av AAA-screening	26
HELSEØKONOMISK EVALUERING	30
Metode	30
Generelt	30
Resultater	35
DISKUSJON	38
Klinisk effekt	38
Helseøkonomi	43
Organisering	45
Etikk	46
Prioriteringskriteriene	47

KONKLUSJON	48
REFERANSER	49
VEDLEGG 1	58
Søkestrategier og logg	58
Ekskluderte studier	61
Kvalitetsvurdering av inkludert litteratur	64
Liste over pågående studier	64
VEDLEGG 2	66
Parametre brukt i den helseøkonomiske vurderingen	66

Hovedbudskap

Et abdominalt aortaaneurisme (AAA) er en svekkelse i åreveggen av bukdelen av hovedpulsåren som resulterer i en unormal utposning. Dersom AAA sprekker (ruptur), er tilstanden livstruende og krever akutt operasjon. Omtrent 1 % av alle dødsfall blant menn over 65 år skyldes AAA-ruptur i Norge. Ved AAA-ruptur er dødeligheten omtrent 75 % og halvparten dør før de rekker frem til sykehus. Jo større et AAA er, jo større er risikoen for ruptur. Det er til dels store variasjoner i AAA-prevalens mellom ulike land, men den ligger ca. mellom 1,5 og 3 % blant menn. I Norge antas den å være på ca. 2,5 % blant menn. Hos kvinner er forekomsten mellom en sjettedel og en fjerdedel av forekomsten hos menn. Screening for AAA har som mål å identifisere individer med høy risiko for AAA-ruptur. De som får påvist slik AAA, vanligvis ved bruk av ultralyd, får tilbud om en preventiv (elektiv) operasjon for å redusere risikoen for ruptur. I Norge er antall operasjoner (akutte og elektive) ca. 700-800 per år.

I noen europeiske land, deriblant Sverige, har man ansett AAA-screening av menn i alder 65 år som et gunstig tiltak i helsetjenesten og derfor iverksatt screeningprogrammer. Mens i andre land, som i Norge, er AAA-screening fortsatt ikke systematisk implementert.

I denne metodevurderingen har vi vurdert klinisk effekt av å AAA-screene alle 65-årige menn i Norge ved å oppdatere en tidligere rapport fra Folkehelseinstituttet og gjort en helseøkonomisk analyse ved å tilpasse til norske forhold en eksisterende Markov-modell utviklet for Sverige.

Våre funn er følgende:

- AAA-screening hos menn i alder 65 år kan halvere dødeligheten forårsaket av aneurismer både på kort og lang sikt.
- Det er ingen signifikant reduksjon i totaldødelighet på kort sikt, men på lang sikt kan AAA-screening redusere totaldødeligheten.
- Antall preventive operasjoner øker med 2-3 ganger, mens antall akuttoperasjoner halveres som følge av AAA-screening.
- Den helseøkonomiske analysen resulterte i en kostnad per vunnet leveår på ca. 154 000 norske kroner (ICER) og viser at AAA-screening kan føre til 62 unngåtte AAA-relaterte dødsfall per år.
- Budsjettvirkningen anslås til å være på rundt 20 millioner norske kroner per kohort (ca. 28 000 menn) per år.

Tittel:

Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år

Publikasjonstype:

Metodevurdering
En metodevurdering er resultatet av å
- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført metodevurderingen på oppdrag fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet november 2019

Ekstern fagfelle:

Eline Aas (UiO)

Sammendrag

Innledning

Et abdominalt aortaaneurisme (AAA) er en utvidelse av bukdelen av hovedpulsåren med minst 50 % økt diameter tilsvarende en diameter på minst 30 mm eller mer. Der som AAA sprekker (rupturer), er tilstanden livstruende og krever akutt operasjon. Jo større et AAA er, jo større er risikoen for ruptur. Ruptur av AAA er årsak til 1–2 % av dødsfallene i den vestlige verden. Omtrent 1 % av alle dødsfall blant menn over 65 år skyldes AAA-ruptur i Norge. Ved AAA-ruptur er dødeligheten omtrent 75 % og halvparten dør før de rekker frem til sykehus. Blant dem som rekker frem til sykehus dør 30–50 %. Høy alder, mannlig kjønn, røyking, hypertensjon, hjerte- og karsykdom og familiehistorie med AAA er faktorer assosiert med økt risiko for utvikling av AAA. Det er til dels store variasjoner i AAA-prevalens mellom ulike land, men den ligger ca. mellom 1,5 og 3 % blant menn. I Norge antas den å være på ca. 2,5 % blant menn basert på data fra Norsk karkirurgisk register (NORKAR). I Oslo er prevalensen 2,6–2,7 % (1). Hos kvinner er forekomsten mellom en sjettedel og en fjerdedel av forekomsten hos menn.

I noen europeiske land, deriblant Sverige, har man ansett AAA-screening som et gunstig tiltak i helsetjenesten og derfor iverksatt screeningprogrammer. Sverige innførte AAA-screening i 2006, og har siden 2015 hatt nasjonal dekning (alle län). Mens i andre land, som i Norge, er AAA-screening fortsatt ikke systematisk implementert. De som får påvist høy-risiko AAA, vanligvis ved bruk av ultralyd, blir tilbudt en preventiv operasjon for å redusere risikoen for ruptur. Operasjonen foregår enten ved åpen operasjon eller ved innvendig armering av åren (behandling med stentgraft).

I Sverige har AAA-screening av menn bidratt til å oppdage 6 000 AAAer så langt, hvorav 1 500 er operert, og at screeningen redder ca. 100 menn per år fra å dø. Antall som må screenes (NNS) og antall som må opereres (NNO) for å forhindre 1 prematurt dødsfall er henholdsvis 677 og 1,5. Tiltaket regnes som kostnadseffektivt i Sverige med en gevinst på 577 kvalitets-justerte leveår (QALYs) og inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER) = 7 770 EURO per QALY (beregnet for året 2014).

Per i dag finnes det nasjonale AAA-screening program i Sverige, Tyskland, Storbritannia og USA. I USA, via US SAAAVE programmet blant dem som er dekket av Medicare, får menn ≥ 65 år som røyker tilbud om ultralyd. Etter det vi vet vurderes nasjonal AAA-screening innført i Canada og AAA-screening er igangsatt i flere europeiske land, deriblant Danmark, Nederland, Spania og Estland. Videre anbefaler nyere internasjonale retningslinjer fra ESVS (European Society of Vascular Surgery), SVS (Society of Vascular

Surgery) og engelske NICE (National Institute of Health and Clinical Care Excellence) at det innføres screening for menn i alder 65 år (2-4).

Metode

Vi gjorde litteratursøk i til sammen ni databaser etter pågående og fullførte systematiske oversikter, metodevurderinger og randomiserte kontrollerte studier. Siden vi allerede kjente til en systematisk oversikt av Ali et al. fra 2016 med litteratursøk datert april 2015 (5), avgrenset vi vårt søk til artikler publisert fra 2015 og fremover. For vurdering av klinisk effekt valgte vi å oppdatere funnene i Folkehelseinstituttets notat fra september 2018 (6) ved å formidle den nyeste identifiserte systematiske oversikten av høy kvalitet. Dersom vi ikke hadde funnet en tilstrekkelig oppdatert systematisk oversikt av høy nok metodisk kvalitet, hadde vi sett nærmere på eventuelle randomiserte kontrollerte studier med resultater publisert etter 2015. Søkestrategiene tok utgangspunkt i følgende PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome): P = alle menn i alder 65 år; I = populasjonsbasert systematisk screening (med ultralyd) for abdominalt aortaaneurisme (AAA); C = ikke-populasjonsbasert AAA-screening / ingen screening; O = AAA-relatert dødelighet; generell dødelighet (totaldødelighet); AAA-ruptur; AAA-operasjoner (akutte og elektive); 30-dagers dødelighet pga. AAA-operasjon; livskvalitet. Strategiene var bygget opp av emneord og tekstord for abdominalt aortaaneurisme kombinert med (AND) emneord og tekstord for screening samt, i noen av databasene, filter for studiedesign.

Den helseøkonomiske analysen ble utført ved å tilpasse en eksisterende Markov-modell utviklet i Sverige. Modellens effektdata er hentet fra Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS)-studien (7), mens data for epidemiologi og kostnader i all hovedsak er hentet fra Norge.

Resultat

Litteratursøket resulterte i 556 treff etter fjerning av dubletter. Utvelgelse av artikler på bakgrunn av relevans (PICO), publikasjonstype (systematisk oversikt) og publikasjonsdato (den nyeste) resulterte i inklusjon av én systematisk oversikt fra 2018 som vi vurderte til å være av høy kvalitet (8). I denne oversikten hadde forfatterne sammenlagt fire RCTer i metaanalyser med til sammen 125 576 deltakere for å vurdere effekten av å screene menn i alderen 64 til 83 år for abdominalt aortaaneurisme (AAA).

Resultatene fra metaanalysene viste signifikant redusert AAA-relatert dødelighet som følge av screeningen, både ved korttidsoppfølging (3-5 år) og langtidsoppfølging (13-15 år). Ved 3-5 års oppfølging var RR 0,57 (95 % KI 0,44 til 0,72) og etter 13-15 år var RR 0,66 (95 % KI 0,47 til 0,93). Tiltro til effektestimatene var moderat ifølge GRADE-vurderingen. Generell (total) dødelighet var ikke statistisk signifikant redusert på kort sikt, men signifikant redusert på lang sikt. Etter 3-5 års oppfølging var RR 0,94 (95 % KI 0,88 til 1,02), mens RR var 0,987 (95 % KI 0,975 til 0,999) etter 13-15 år. Tiltro til disse effektestimatene var henholdsvis lav og moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Videre medførte AAA-screening til 48 % reduksjon av AAA-rupturer etter 3-5 år og 35 % reduksjon etter 13-15 års oppfølging. Etter 3-5 år var RR 0,52 (95 % KI 0,35 til 0,79) og ved 13-15 års oppfølging var RR 0,65 (95 % KI 0,51 til 0,82). Tiltro til effektestimatene var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Derimot var antall AAA-operasjoner (akutte og elektive) fordoblet etter 3-5 år, mens antallet hadde økt med 35 % ved 13-15 års oppfølging. RR var henholdsvis 2,16 (95 % KI 1,33 til 1,65) etter 3-5 års oppfølging og 1,35 (95 % KI 1,17 til 1,57) etter 13-15 år. Det var markant økning i antall elektive AAA-operasjoner (mer enn 3 ganger flere etter 3-5 år og nesten dobbelt så mange etter 13-15 år). RR var 3,25 (95 % KI 2,13 til 4,96) etter 3-5 års oppfølging, mens etter 13-15 års oppfølging var RR 1,83 (95 % KI 1,29 til 2,59). Antall akuttoperasjoner ble halvert som følge av AAA-screening. RR var 0,50 (95 % KI 0,29 til 0,86) etter 3-5 år, mens RR var 0,52 (95 % KI 0,42 til 0,63) etter 13-15 års oppfølging. Tiltro til effektestimatene knyttet til AAA-operasjoner var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Tretti-dagers postoperativ dødelighet grunnet AAA-operasjoner ved begge oppfølgingsperiodene var signifikant redusert hos de screenede deltakerne. Reduksjonen var ca. 70 % etter 3-5 år og 45 % etter 13-15 års oppfølging. RR var 0,31 (95 % KI 0,20 til 0,48) og etter 3-5 års oppfølging, mens etter 13-15 år var RR 0,55 (95 % KI 0,39 til 0,80). Tiltro til estimatene ifølge GRADE-vurderingen var moderat.

Den helseøkonomiske analysen viste en kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på ca. 154 000 norske kroner dersom AAA-screening blir implementert og når en stabil fase. For en populasjon på 28 000 menn vil man kunne forvente 62 netto færre AAA-relaterte dødsfall. Budsjettvirkningen anslås til å være på mellom 15-20 millioner norske kroner per år knyttet til screening. I tillegg vil man etter hvert kunne påregne et par millioner kroner per kohort per år knyttet til økt oppfølging og behandling.

Diskusjon

Den formidlede systematiske oversikten om klinisk effekt rapporterte ingen effekt av AAA-screening med hensyn til livskvalitet (8). I en nyere narrativ oversikt, rapporterte forfatterne at livskvaliteten (for eks. knyttet til bekymring) var lavere hos menn som hadde fått påvist AAA sammenlignet med menn uten diagnose eller populasjonen generelt, og at den selvopplevde helsetilstanden ble dårligere over tid (9). Men etter at disse deltakerne var operert, var livskvaliteten gjenopprettet til nivået den var på før de ble screenet. Dokumentasjonsgrunnlaget er dog usikkert fordi studiene som har sett på livskvalitet er for heterogene for å kunne trekke noe endelig konklusjon.

Tilstrekkelig deltakelse er sentralt for at et screeningprogram skal ha ønsket effekt. Flertallet av de som ble invitert til screening for abdominalt aortaaneurisme velger å delta (75–85 % av de inviterte menn i Sverige). Studier fra Sverige og internasjonalt viser at det hovedsakelig er sosioøkonomiske faktorer som lav inntekt, lavt utdanningsnivå og hvorvidt mennene er enslige som har vært årsak til lavere deltakelse. I Sverige har det også vært lavere deltakelse blant nyankomne innvandrere. Avstanden til stedet der man skal ta ultralyd har i noen studier vært knyttet til nivå av screeningdeltakelse,

mens andre studier ikke har funnet noe kobling, og det ser ikke ut til at kostnader for pasienten påvirker valg om deltakelse.

Det finnes en rekke risikofaktorer for AAA, som for eksempel røyking (står for 75 % av aneurismene ≥ 40 mm), cerebrovaskulære sykdommer, familiehistorikk med AAA og fedme. Man burde derfor vurdere disse i forhold til hvilke klinisk fordelaktige effekter AAA-screening vil kunne gi, spesielt siden det dreier om eldre, hvor risiko for komorbiditet er større.

Sensitivitetsanalyser viser at den helseøkonomiske modellens resultater synes å være robuste med tanke på variasjon i de mest sentrale parameterne. Noe usikkerhet knyttet til sekundære parametere som f. eks. deltakelsesrate og reisekostnader, kvinneandel i underlagsmateriale, mulighet for overdiagnostikk og stabiliseringstid («steady state») vil muligens kunne påvirke resultatene fra modellen, men det er lite sannsynlig at det vil endre konklusjonene.

Studier fra Storbritannia og Sverige viser at det tar 10 år før man kan forvente maksimal effekt av AAA-screeningprogrammer med hensyn til unngåtte dødsfall (10, 11). Dette tilsier at man ikke kan forvente å oppnå resultatene som er presentert her før den tid har gått, men at man gradvis vil nærme seg dette nivået i løpet av perioden fram til 2030. Den probabilistiske og deterministiske sensitivitetsanalysen viser at modellen er relativt robust med tanke på fremtidige endringer i modellparameterne.

Resultatene av vår helseøkonomiske analyse viser at kostnad per vunnet leveår er vesentlig høyere enn i Sverige som var basert på samme modell. Dette kan forklares med forskjell i svensk og norsk kostnadsnivå i helsesektoren.

I Storbritannia, USA og Australia har prevalensen av AAA vært synkende og man tror dette kan være forårsaket av at færre røyker. Røyking øker nemlig vekstraten av aneurismene og doubler risikoen for ruptur. Når insidensen synker, minsker også den absolute nytten av AAA-screening. Allikevel er tiltaket vurdert som kostnadseffektivt i Storbritannia helt ned til en prevalens på 0,35 %, fordi ubehandlet AAA er så dødelig (11). I andre land derimot, er prevalensen økende, som for eksempel i Østerrike, Ungarn, Romania og Danmark. I Sverige er den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) estimert til å være 7 770 EURO per QALY. Sensitivitetsanalyser viser at AAA-screening forblir kostnadseffektivt ned til prevalens på 0,5 % (10).

Konklusjon

Forskning viser at AAA-screening av alle menn i alder 65 år kan være gunstig, da AAA-relatert dødelighet reduseres med ca. 50 % både på kort og lang sikt. Forskningsdokumentasjonen viser at AAA-screening kan redusere totaldødelighet på kort sikt, men effekten er ikke statistisk signifikant. Effekten er derimot signifikant på lang sikt. Som følge av AAA-screening reduseres antall akutte operasjoner, mens antall elektive (pre-ventive) operasjoner øker.

Den helseøkonomiske analysen indikerer at kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår over tid vil være på ca. 154 000 NOK (ICER), dersom man velger å innføre AAA-screening av 65-år gamle menn. For hver kohort som screenes per år (ca. 28 000 menn), vil man kunne forhindre 62 AAA-relaterte dødsfall og det vil koste i størrelsesorden 20 millioner NOK.

Key messages

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a weakening of the aortic wall resulting in an abnormal dilatation of the abdominal aortic artery. AAAs bears the risk of rupture, which is a dramatic emergency condition with a high risk of death. In Norway, about 1% of all deaths among men older than 65 years are caused by AAA rupture. The mortality rate due to AAA rupture is approximately 75%, with about half of the deaths occurring before the patient reaches the hospital. The larger the AAA, the higher is the risk of rupture. Prevalence of AAA among men varies across countries from approx. 1.5-3%. In Norway, it is estimated to be around 2.5%. Prevalence among women is one-sixth to one-fourth of that among men. Screening programs for AAA can help to identify patients with a high risk of AAA rupture. Those identified as suitable for repair, usually by ultrasound scan, are offered preventive (elective) surgery to reduce their individual risk of rupture. In Norway, the number of operations (urgent and elective) is approximately 700-800 per year.

AAA screening is considered a potentially beneficial healthcare intervention in several European countries. These countries have therefore introduced AAA screening programs into their public health service. Other countries, including Norway, currently have no systematic nationwide screening program.

In this health technology assessment (HTA) we have assessed the clinical effectiveness of screening all 65-years old men for AAA in Norway by updating an earlier HTA report from the Norwegian Institute of Public Health. We have performed a health economic analysis by adapting into Norwegian setting an existing Markov model elaborated for Sweden. Main conclusions are:

- AAA screening is likely to have a beneficial effect in men aged 65, as available evidence shows that AAA-related mortality can be reduced by half in both the short- and long-term.
- Evidence shows a non-significant reduction in overall mortality in the short term, however in the long-term AAA-screening may decrease overall mortality.
- Number of preventive operations increases by 2-3 fold, while number of urgent operations is reduced by half due to AAA-screening.
- The health economic analysis resulted in costs per gained life-year of about 154,000 NOK (ICER), and shows that AAA screening will lead to 62 avoided AAA related deaths per year.
- Budget impact is estimated to be around 20 million NOK per cohort (approx. 28,000 men) per year.

Executive summary

Introduction

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a dilatation of the abdominal aortic artery, with a diameter enlarged by at least 50%, corresponding to a diameter of at least 30mm. AAAs bear the risk of rupture, which is a dramatic emergency condition with a high risk of death, and requires urgent surgery. The larger the AAA, the higher is the risk of rupture. AAA ruptures cause 1-2% of all deaths in the Western world. In Norway, approximately 1% of all deaths among men aged 65 and above result from AAA. The mortality rate due to AAA rupture is approximately 75%. About half of the patients die before reaching the hospital, while the death rate is 30-50% among those who reach the hospital. High age, male gender, smoking, hypertension, cardiovascular disease, and family history of AAA are factors associated with increased risk of developing AAA. Prevalence of AAA among men varies across countries from approximately 1.5-3%. In Norway, it is estimated to be around 2.5 % among men based on data from the Norwegian Vascular Surgery Registry (NORKAR). In Oslo, prevalence is 2.6-2.7% (1). Prevalence among women is one-sixth to one-fourth of that among men. Although AAA prevalence has been increasing in some countries, others have experienced declining rates.

Several European countries consider AAA screening to be a potentially beneficial healthcare intervention, and have introduced AAA screening programs in their public health services. Other countries, including Norway, currently have no systematic nationwide screening program. Individuals identified as having a high risk of AAA, usually through ultrasound examination, receive a recommendation of preventive surgery or so-called elective repair to reduce the risk of rupture. The repair can be performed using open or endovascular surgery (stent graft).

In Sweden, the national AAA screening program has, to date, identified 6,000 AAAs in men, of which 1,500 have had elective repair. The program saves approximately 100 men annually. Number needed to screen (NNS) and number needed to operate (NNO) to prevent 1 premature death are, respectively, 677 and 1.5. Screening is considered to be cost-effective in Sweden, with a gain of 577 quality-adjusted life years (QALY) and an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 7,700 EURO per QALY (estimated for the year 2014).

Currently, Sweden, Germany, United Kingdom and the United States have national screening programs. Among individuals covered through Medicare in the United States, men, aged ≥ 65 , who smoke, are offered an ultrasound examination. To our knowledge, Canada is considering implementation of a national AAA-screening program, and AAA

screening has been initiated in several European countries including Denmark, the Netherlands, Spain and Estonia. Moreover, European and American guidelines recommend population AAA screening of men aged 65 (2-4).

Methods

We performed a literature search for ongoing and completed systematic reviews, HTAs and RCTs in nine databases. As we already knew about the systematic review by Ali et al. from 2016, for which the literature search was conducted in April 2015 (5), we limited our search to publications from 2015 and onwards. In assessing clinical effectiveness, we chose to update findings from an earlier report from the Norwegian Institute of Public Health on the same topic (6) by communicating results from the most recent systematic review identified and assessed to be of high methodological quality.

If we had not found a sufficiently updated systematic review of high quality, we planned to search for RCTs with results published after 2015. The search strategies were based on the following PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome): P = all men aged 65 years; I = population based systematic screening (with ultrasound) for abdominal aorta aneurysm (AAA); C = non-population based AAA screening/ no screening; O = AAA related mortality; overall (general or total) mortality; AAA rupture; AAA operations (urgent and elective); 30-days mortality due to AAA operation; quality of life. The strategies included topic and text terms for AAA combined with (AND) topic and text terms for screening. A filter for study design was also included for relevant databases.

To conduct a health economic analysis, we adapted an existing Swedish Markov model to reflect the Norwegian setting. The model used effect data from the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) study (7), while epidemiologic information and costs were collected from Norwegian data sources.

Results

The literature search yielded 556 hits after removing duplicates. Selection of publications based on relevance (PICO), type of publication (systematic review) and publication date (the most recent) resulted in the inclusion of one systematic review from 2018 assessed to be of high quality (8). Ali et al. included four RCTs in meta-analyses with, in total, 125,576 participants to assess the effect of screening men, aged 64-83, for AAA.

Results from meta-analyses showed significantly reduced AAA-related mortality in screened men both at short-term follow-up (3-5 years), and long-term follow-up (13-15 years). At short-term follow-up RR was 0.57 (95% CI 0.44 to 0.72), while at long-term follow-up RR was 0.66 (95% CI 0.47 to 0.93). Confidence in these estimates was moderate according to the GRADE assessment. For overall mortality, there was non-significant reduction in the short-term, and a significant reduction in the long-term. After 3-5 years RR was 0.94 (95% CI 0.88 to 1.02), while RR was 0.987 (95% CI 0.975 to 0.999) after 13-15 years. Confidence in these two estimates was respectively low and moderate according to the GRADE assessment.

Moreover, AAA screening led to a 48% decline in AAA ruptures after 3-5 years and a 35% decline after 13-15 years. After 3-5 years RR was 0.52 (95% CI 0.35 to 0.79), while RR was 0.65 (95% CI 0.51 to 0.82) after 13-15 years. Confidence in these estimates was moderate according to the GRADE assessment.

The number of AAA operations (urgent and elective) had doubled after 3-5 years, and had increased by 35% after 13-15 years. RR was 2.16 (95% CI 1.33 to 1.65) after 3-5 years follow-up and 1.35 (95% CI 1.17 to 1.57) after 13-15 years. There was a marked increase in the number of elective AAA operations (more than tripled after 3-5 years and almost doubled after 13-15 years). RR was 3.25 (95% CI 2.13 to 4.96) after 3-5 years follow-up, whereas RR was 1.83 (95% CI 1.29 to 2.59). The number of urgent operations decreased by half as a result of AAA screening. RR was 0.50 (95% CI 0.29 to 0.86) after 3-5 years, while RR was 0.52 (95% CI 0.42 to 0.63) after 13-15 years follow-up. Confidence in these estimates was moderate according to the GRADE assessment.

Thirty-day postoperative mortality due to AAA operation at both follow-up periods decreased significantly among the screened participants. The reduction was approximately 70% after 3-5 years and 45% after 13-15 years follow-up. RR was 0.31 (95% CI 0.20 to 0.48) after 3-5 years, while after 13-15 years RR was 0.55 (95% CI 0.39 to 0.80). According to the GRADE assessments done by Ali et al., the confidence in these estimates was moderate.

The health economic analysis estimated a cost per quality adjusted life-year gained of approximately 154,000 NOK, if AAA screening is implemented and reaches a stable phase. For a population of 28,000 men, AAA screening will contribute to 62 fewer AAA-related deaths. The estimated budget impact related to screening is between 15 and 20 million NOK per year. Approximately two million kroners per cohort in additional expenses, related to increased follow-up and treatment, are anticipated over time.

Discussion

The systematic review by Ali et al. on clinical effectiveness did not report any outcomes related to quality of life (8). In a more recent narrative review, the authors reported that quality of life, e.g., related to anxiety, was lower in men who had been diagnosed with AAA than in men without a diagnosis or among the general population, and that the diagnosed men felt their health had worsened over time (9). However, after surgery their quality of life returned to its pre-screening level. This evidence is nevertheless uncertain because the studies that have assessed quality of life are too heterogeneous to draw definite conclusions.

Sufficient participation is essential for obtaining the desired effect of a screening program. The majority of those invited to AAA screening choose to participate (75 – 85% of the invited men in Sweden). Swedish and international studies indicate that socioeconomic factors such as low income, low level of education, and single marital status are the main causes of lower participation. In Sweden, participation is also lower among newly arrived immigrants. While some studies may indicate an association between the

location of the screening center and the level of participation, other studies have not found any association, and it does not seem that costs for patients affect their choice to participate or not.

A number of risk factors are associated with AAA, e.g., smoking (accounts for 75% of aneurysms $\geq 40\text{mm}$), cerebrovascular diseases, family history with AAA and obesity. These factors should therefore be taken into account when considering the beneficial effects AAA screening may provide, especially since we are dealing with older individuals, where risks of comorbidity are higher.

Sensitivity analyses indicate that our results using the health economic model are quite robust when it comes to potential variations in the most central parameters. Uncertainty involving less important parameters, e.g. participation rate and travel cost, proportion of women in the underlying data, possibility of over-diagnosis, and stabilization time ("steady state"), could influence model results but are unlikely to change the conclusions.

Studies from United Kingdom and Sweden report that it takes 10 years to obtain the maximum effect of AAA screening programs for avoided deaths (10, 11). This means that one cannot expect to achieve the full results presented in our report until 10 years after screening has been introduced, but that the effect will gradually approach this level during the 10-year period. The probabilistic and deterministic sensitivity analyses show that the model is relatively robust when it comes to potential future changes in the model parameters.

The results from our health economic analysis show that cost per life-year gained is substantially higher when compared to Sweden, despite relying on the same model. This may reflect differences in healthcare sector costs in the two countries.

In the United Kingdom, USA and Australia, AAA prevalence has been declining; a trend generally attributed to lower rates of smoking, as smoking increases the growth rate of aneurysms and doubles the risk of rupture. Lower AAA prevalence results in a decrease in the benefit from screening. Nevertheless, screening is still considered cost effective in the United Kingdom at AAA prevalence rates as low as 0.35%, because untreated AAA is so deadly (11). In other countries, for example, Austria, Hungary, Romania and Denmark, AAA prevalence is increasing. In Sweden, the estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for AAA screening is 7,700 EURO per QALY. Sensitivity analyses indicate that screening is still cost effective at a AAA prevalence of 0.5% (10).

Conclusion

Evidence indicates that AAA screening is beneficial to men aged 65 years, as AAA related mortality is reduced by approximately 50% in the short- and long-term. The documentation shows that AAA screening may decrease overall mortality in the short-term, but the effect is not statistically significant. However, in the long-term the effect is statistically significant. AAA screening decreases the number of urgent operations, while the number of elective repairs increases.

Our health economic analysis of AAA screening for men, aged 65, estimates a cost of 154,000 NOK per quality adjusted-life gained (ICER). For each screened cohort, AAA screening will lead to a reduction of 62 AAA-related deaths annually. The estimated budget impact is approximately 20 million NOK per cohort (approx. 28,000 men) per year.

Forord

Vi har på oppdrag fra Bestillerforum RHF i Nye metoder formidlet oppsummert forskning om klinisk effekt samt utført en kostnadseffektivitetsanalyse av å screene menn i alderen 65 år for abdominalt aortaaneurisme i Norge (AAA-screening).

Folkehelseinstituttet har tidligere oppsummert klinisk effekt og sikkerhet av AAA-screening (12), som igjen var basert på en metodevurdering produsert av det europeiske samarbeidet for HTA, EUnetHTA (13).

I mars 2018 mottok Nye metoder forslag fra OUS til metodevurdering av aortascreening av 65-årige menn i Norge (ID2018_030), og i juni 2018 det ble bestemt i Bestillerforum RHF at Folkehelseinstituttet skulle lage et notat om hva som fantes av oppdatert dokumentasjon om effekt siden 2014, etiske problemstillinger, informasjon om hva andre land anbefaler, og hvordan ta saken videre. I september 2018 ferdigstilte Folkehelseinstituttet notatet (6), som ble grunnlaget for videre bestilling av denne fullstendige metodevurderingen med en helseøkonomisk vurdering.

Prosjektledelse og medarbeidere	
Prosjektleder:	Katrine B. Frønsdal, seniorforsker
Prosjektansvarlig:	Kåre Birger Hagen, fagdirektør
Interne medarbeidere:	Espen Movik, helseøkonom Arna Desser, helseøkonom Geir Smedslund, seniorforsker Elisabet Hafstad, informasjonsspesialist
Faggruppen	Torill Rabben, overlege PhD, Karavdelingen Aker, Oslo universitets sykehus Joakim J. Jørgensen, overlege, Karavdelingen Aker og avd. for Traumatologi, Oslo universitetssykehus Marit Folmo, sykepleier, Karavdelingen Aker, Oslo universitetssykehus Sverker Svensjö, overlege og karkirurg ved Falu lasarett, forskere ved Institutionen för Kirurgiska Vetenskaper, Uppsala Universitet Rebecka Hultgren, Adjungerad professor Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet, Stockholm Anders Wanhainen, professor, Uppsala Universitet Martin Altreuter, faglig leder, NORKAR Knut Eivind Kjørstad, avdelingsoverlege, Universitetssykehuset Nord-Norge HF Bjørn Håvard Wold, overlege, Nordlandssykehuset HF

Guttorm Lysvold Jenssen, radiolog, Helse Bergen
Andreas Reite, overlege, Stavanger universitetssykehus
Christina Melting, fagansvarlig radiograf, St. Olavs hospital
Frode Manstad-Hulaas, overlege, St. Olavs hospital
Halvard Kjelås, leder i Brukerutvalget ved St. Olavs hospital (Funksjons-
hemmedes fellesorganisasjon (FFO) og Landsforeningen for hjerte- og
lungesyke (LHL))
Michael Signäs, Aorta Dissektion Föreningen Skandinavien

I prosjektet har vi samarbeidet med en arbeidsgruppe med spesialkompetanse innen hjerte-karsykdommer, karkirurgi og radiologi samt to pasientrepresentanter.

Det rettes stor takk til klinikerne i Norge og Sverige for å ha bidratt med sin ekspertise i dette arbeidet og for å ha bistått med viktig informasjon om henholdsvis screeningprogrammet ved OUS og screening i Sverige.

Vi er veldig takknemlige for at Sverker Svensjö, karspesialist og helseøkonom, stilte seg til disposisjon for å kjøre alle de helseøkonomiske analysene for oss basert på den svenske Markov-modellen.

Det rettes også stor takk til ekstern fagfelle Eline Aas, førsteamanuensis ved avdeling for helseledelse og helseøkonomi ved det medisinske fakultet, UiO, for hennes grundige fagfellevurdering av rapporten.

Alle forfattere, medlemmer i arbeidsgruppen, samt ekstern fagfelle har fylt ut skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvar for innholdet i denne metodevurderingen.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Katrine Frønsdal
Prosjektleder

Espen Movik
Helseøkonom

Forkortelser

AAA	Abdominalt aortaaneurisme
aOR	Adjusted odd ratio
ARI	Absolute risk increase
ARR	Absolute risk reduction
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EUnetHTA	European network for health technology assessment
EVAR	Endovascular aneurysm repair
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	Helseforetak
HTA	Health technology assessment
ICER	Incremental cost effectiveness ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
KI	Konfidensintervall
MD	Mean difference
NORKAR	Norsk karkirurgisk register
NNO	Number needed to operate
NNS	Number needed to screen
NOK	Norske kroner
OUS	Oslo universitetssykehus
PICO	Population Intervention Comparator Outcome
POP	Planned and ongoing projects
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
RHF	Regionale helseforetak
RR	Relativ risiko
SEK	Svenske kroner
SF-36	Short Form health survey - 36
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SVS	Society for Vascular Surgery
USPST	United States Preventive Services Taskforce

Innledning

Abdominalt aortaaneurisme

Et abdominalt aortaaneurisme (AAA) er en utvidelse av bukdelen av hovedpulsåren med minst 50 % økt diameter tilsvarende en diameter på minst 30 mm eller mer (14, 15). Aneurismene er stort sett asymptomatiske. Dersom AAA sprekker (ruptur), er tilstanden livstruende og krever akutt operasjon. Jo større et AAA er, jo større er sjansene for ruptur (16). Ruptur av AAA er årsak til 1–2 % av dødsfallene i den vestlige verden (17, 18). Omtrent 1 % av alle dødsfall blant menn over 65 år skyldes AAA-ruptur i Norge (19). Ved AAA-ruptur er dødeligheten omtrent 75 % og halvparten dør før de rekker frem til sykehus. Blant dem som rekker sykehus dør 30-50 % (20-25). I tillegg er overlevelse ofte forbundet med betydelig morbiditet, med multiorgansvikt og langvarig intensivopphold.

Etiologien bak utviklingen av aortaaneurisme er ikke endelig kartlagt, men man vet at mange faktorer er involvert. Såkalt degenerative aortaaneurismer utgjør over 90 % (20-25). Mindre hyppige årsaker er infeksjoner, arvelige bindevevslidelser, arteritter, traumer og pseudoaneurismer etter tidligere aortakirurgi eller aortadisseksjon. Høy alder, mannlig kjønn, røyking, hypertensjon, hjerte- og karsykdom og familiehistorie med AAA er faktorer assosiert med økt risiko for utvikling av AAA (19, 26-29).

De fleste aneurismer øker i størrelse, og de store aneurismene har størst årlig vekstrate (24). Vekstraten er ca. 10 % per år for aneurismer < 4 cm i diameter, men det er betydelige individuelle variasjoner. De fleste AAA er asymptomatiske, noe som vanskeliggjør diagnosen. Diagnosen blir oftest stilt tilfeldig i forbindelse med at det blir utført bildediagnostiske undersøkelser for lidelser i abdomen eller hofte/rygg.

Forekomst av abdominalt aortaaneurisme og rupturer

Tall fra AAA-screeningprogrammer viser at i Sverige er forekomsten 1,5 %, i Danmark 2,6 % og i Storbritannia er prevalensen 1,3 % blant menn i alder 65 år (30-32). For Norge er prevalensen vanskelig å vurdere ettersom det ikke er gjort noen nasjonale studier, men på bakgrunn av data fra NORKAR antas forekomsten å være på ca. 2,5 % (33). I Oslo var prevalensen på 2,7 % i 2017 og 2,6 % i 2019 (34). På bakgrunn av tallmateriale fra NPR har man estimert insidensen i Norge til å være 16,6 rumperte AAAer

(AAAs som har punktert/sprukket) per 100 000 person-år hos pasienter over 50 år, men det er store regionale forskjeller: fra 7,7 til 26,8 (35, 36).

Hos kvinner er forekomsten mellom en sjettedel og en fjerdedel av forekomsten hos jevnaldrende menn, og utviklingen av AAA skjer 5-10 år senere i livet (37-39), men dødeligheten ved elektiv (planlagt) eller akutt behandling er lik eller høyere hos kvinner sammenliknet med menn (40-45). Kvinner med AAA har høyere risiko for ruptur og den gjennomsnittlige diameteren når det skjer ser ut til å være 5 mm mindre enn hos menn (46-49). Kvinner har høyere risiko for å ikke å bli behandlet ved ruptur og høyere komplikasjonsfrekvens og dødelighet ved behandling sammenliknet med menn (25, 41-43, 45, 47, 50, 51).

AAA-screening og behandling

AAA kan enklest detekteres og måles ved en ultralydundersøkelse. Målet er å oppdage og behandle pasienten før pulsåren sprekker. Risikoen for ruptur er avhengig av diameterstørrelse og diametervekst per år. Det er i dag konsensus om at AAA lik eller større en 55 mm hos menn, og 50 mm hos kvinner, bør behandles da risikoen for ruptur og mortalitet er større enn mortaliteten ved planlagt operasjon (27, 52-57).

Ultralyd for å detektere AAA er en ikke-invasiv undersøkelse som er meget sensitiv med en sensitivitet på 97,5–100 % og en diagnostisk spesifisitet på oppunder 100 % (58). Screening for AAA har som mål å identifisere individer med høy risiko for AAA-ruptur. De som får påvist høy risiko blir tilbudt en preventiv (elektiv) operasjon for å redusere risikoen for ruptur. Operasjonen foregår enten ved åpen operasjon eller ved innvendig armering av åren (behandling med stentgraft).

I Norge er antall operasjoner (akutte og elektive) rundt 700-800 per år (22, 59). Det er ca. 2 % 30-dagers dødelighet hos dem som er operert elektivt (enten ved åpen kirurgi: 3 % eller endovaskulært, dvs. ikke-invasivt: 0,5-1,5 %), mens dødeligheten forblir høy (30-40 %) hos dem som blir operert grunnet sprukket aorta (basert på tall fra Norsk karkirurgisk register (NORKAR) for årene 2015 til 2018).

Andelen av endovaskulær behandling (EVAR) de seneste årene har vært ca. 50 % for intakte aneurismer (asymptomatiske og symptomatiske), mens det for rumperte aneurismer har vært økende andel til ca. 30 % (59). Denne andelen forventes å øke noe, ettersom EVAR anbefales for rumpert AAA.

Det viser seg at mellom 11 og 30 % av pasientene som ankommer sykehus med rumpert AAA har tidligere vært diagnostisert med AAA (60, 61). I noen tilfeller kan dette skyldes at pasienten har falt ut av kontrollsystemet. En mer vanlig årsak er at pasienten er vanskelig tilgjengelig for operasjon grunnet komorbiditet eller tidligere operasjoner, slik at forebyggende kirurgi virker for risikabelt. Om pasienten så kommer inn med ruptur og liten blødning (klinisk stabilt), slik at operasjonen fortsatt er mulig, så blir risikovurdering en helt annen, og operasjon kan være riktig.

AAA-screening i Norge

AAA-screening av 65 år gamle menn i Oslo ved OUS ble igangsatt i mai 2011 (62). Ved hjelp av Folkeregisteret blir menn som fyller 65 år det aktuelle året tilsendt en skriftlig invitasjon for å delta i prosjektet. Det blir kun sendt én invitasjon og ingen påminnelser. Dedikerte sykepleiere og radiografer er opplært til ultralydundersøkelse, og dataene fra pasientene blir fortløpende registrert. Screeningundersøkelsen inkluderer intervju av deltager (med fokus på familiær disposisjon, tidligere sykdommer, risikofaktorer og medikamentbruk), ultralydundersøkelse av bukaorta der diameter måles fra yttervegg til yttervegg og måling av ankel-arm-indeks (AAI). Dette er en undersøkelse der blodtrykket i ankel sammenlignes med blodtrykk i arm, som sier noe om sirkulasjonen til beina.

Basert på resultatet av ultralydundersøkelsen blir personene klassifisert i fire grupper:

- 1) Diameter lik eller større enn 55 mm tilbys i utgangspunktet behandling.
- 2) Diameter 45-54 mm følges opp med ultralyd ved karavdelingen ved OUS.
- 3) Diameter 30-44 mm følges opp med årlig ultralyd administrert via fastlegen.
- 4) Ved diameter 25-29 mm anbefales ultralyd om 5 år, administrert ved fastlegen.

På sikt planlegges screeningen å også inkludere en biobank for nærmere å kunne kartlegge aneurismesykdommen (62).

Manuskript om resultatene fra AAA-screeningen i Oslo er under utarbeidelse. Det har vært økende oppmøte over tid, det vil si 65-70 % i perioden mai 2011 til september 2019. De siste årene har oppmøtet vært ca. 70 % (63). Resultater fra screeningen er blitt presentert på en ESVS-konferanse i 2017 (1). Per 21. juni 2017 hadde 9 764 menn i alder 65 år i Oslo blitt screenet. Antall som hadde AAA > 30 mm var 267, tilsvarende en prevalens på 2,7 %. Distribusjon i forhold til diamestermål var 211 menn med diameter 30-39 mm (79,0 %), 36 med diameter 40-49 mm (13,5 %), 4 med diameter 50-54 mm (1,5 %), 6 med diameter 55-59 mm (2,2 %), 3 med diameter 60-69 mm (1,1 %) og 6 med diameter ≥ 70 mm (2,2 %). Nitten menn (7,1 %) hadde altså en diameter ≥ 50 mm. Blant disse ble 17 operert åpent og 2 ble observert videre på grunn av komorbiditet.

AAA-screening i Sverige

I Sverige anbefaler Socialstyrelsen AAA-screening for alle menn i alder 65 år (64). Nasjonalt AAA-screeningprogram er gradvis blitt innført i Sverige siden 2006. Programmet dekker alle de svenske 21 län siden 2015 (32, 65). Rundt 60 000 svenske menn i alder 65 år inviteres årlig til å ta en ultralydundersøkelse. Protokoll, prosedyrer og grenseverdier er tilnærmet samme som beskrevet for AAA-screening ved OUS.

I 2014 var 302 957 menn blitt invitert til ultralyd i Sverige. Deltakelsen var på 84 %, og prevalensen av AAA blant de screenede mennene var 1,5 %. Resultatene viser at etter

gjennomsnittlig 4,5 år var 29 % av pasientene med AAA operert, med en 30-dagers dødelighet på 0,9 % (1,3 % etter åpen kirurgi og 0,3 % etter endovaskulær behandling, $p<0,001$). Antallet som måtte screenes (NNS) og opereres (NNO) for å forhindre 1 prematurt dødsfall var henholdsvis 677 og 1,5 (32, 65, 66).

Med en populasjon på 9,5 millioner i Sverige i 2014 reddet det nasjonalt screeningprogrammet 90 menn fra å dø av AAA og antall vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs) var 577. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen var estimert til å være 7 770 EURO per QALY (32). Sensitivitetsanalyser viser at AAA-screening forblir kostnadseffektivt ned til prevalens på 0,5 % (67).

Klinisk effekt

METODE

For vurdering av klinisk effekt har vi valgt å oppdatere funnene i notatet fra september 2018 (6) ved å formidle den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet.

Inklusjonskriterier

I møtet med arbeidsgruppen i januar 2019 avklarte vi forskningsspørsmålet og avtalte PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome). Søk etter systematiske oversikter var basert på følgende:

P – alle menn i alder 65 år

I – populasjonsbasert systematisk screening (med ultralyd) for abdominalt aortaaneurisme (AAA)

C – ikke-populasjonsbasert AAA-screening / ingen screening

O – AAA-relatert dødelighet; generell dødelighet; AAA-ruptur; AAA-operasjoner; 30-dagers dødelighet pga. AAA-operasjon; livskvalitet

Litteratursøk

Vi gjorde litteratursøk i til sammen ni databaser etter pågående og fullførte systematiske oversikter, metodevurderinger og randomiserte kontrollerte studier. Siden vi allerede kjente til en systematisk oversikt, Ali 2016 med litteratursøk datert april 2015 (5), avgrenset vi vårt søk til artikler publisert fra 2015 og fremover. For vurdering av klinisk effekt har vi valgt å oppdatere funnene i Folkehelseinstituttets notat fra september 2018 (6) ved å formidle den nyeste identifiserte systematiske oversikten av høy kvalitet. Hvis vi ikke hadde funnet en tilstrekkelig oppdatert systematisk oversikt av høy nok metodisk kvalitet, ville vi sett nærmere på eventuelle randomiserte kontrollerte studier med resultater publisert etter 2015.

En informasjonsspesialist (EH) utarbeidet søkestrategien og strategien ble så fagfelle-vurdert av en kollega (IH) ved Folkehelseinstituttet før søkene ble kjørt. EH gjennomførte litteratursøk i november 2018, med oppdatering november 2019 i følgende databaser: Epistemonikos (Epistemonikos Foundation), Ovid MEDLINE, Embase (Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley), Web of Science (Clarivate Analytics). Vi søkte også i registre for pågående forskningsoppsummeringer (EUnetHTA

POP-database og PROSPERO International prospective register of systematic reviews (Centres for Reviews and Dissemination, University of York, UK), og studieregistrene ClinicalTrials (U.S. National Institutes for Health) og International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP (World Health Organization). Vi søkte også blant publikasjoner på nordiske og andre internasjonale HTA-organisasjoners nettsider.

Med utgangspunkt i inklusjonskriteriene beskrevet ovenfor, ble strategiene bygget opp av emneord (hvis tilgjengelig i databasen) og synonymer og varianter av fritekstord for henholdsvis populasjon (P) og intervensjon (I). Vi tilpasset strategiene var til innhold og søkefunksjonalitet i den enkelte database, blant annet med filter for studiedesign i noen av basene. Søkestrategier og logg gjengis i sin helhet i vedlegg 1.

Artikkelutvelging, kvalitetsvurdering og dataekstraksjon

Basert på inklusjonskriteriene (PICO) gjennomgikk en medarbeider (KF) alle titler og sammendrag fra referanselisten. Relevante referanser som kunne tyde på var systematiske oversikter ble lest i fulltekst. Den nyeste systematiske oversikten vurdert av høy kvalitet skulle inkluderes for å oppdatere (eller bekrefte) effektestimaterne formidlet i notatet fra september 2018 (6). Kvalitetsvurdering av inkluderte systematiske oversikter ble gjort ved bruk av sjekklisten for systematiske oversikter basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews (68). Kvalitetsvurderingen og dataekstraksjon fra den systematiske oversikten ble utført av én medarbeider og verifisert av en annen medarbeider (GS).

RESULTATER

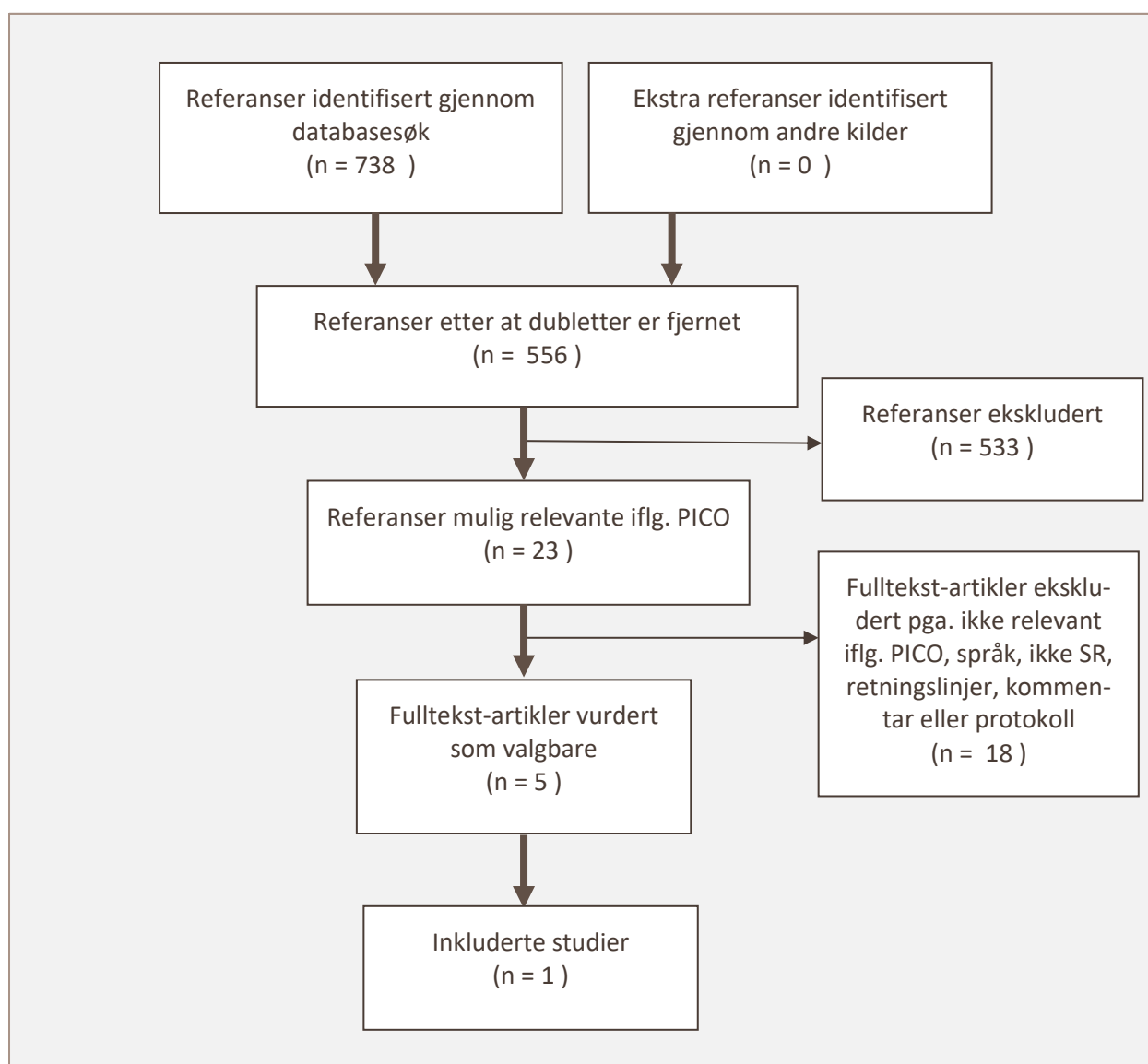
Resultat av litteratursøket

Inkluderte studier

Som vist i figur 1, ga litteratursøket 556 treff etter fjerning av dubletter. Utvelgelse av artikler på bakgrunn av relevans (PICO), publikasjonstype (systematisk oversikt) og publikasjonsdato (den nyeste) resulterte i inklusjon av én systematisk oversikt (8) som vi vurderte til å være av høy kvalitet. Dersom vi ikke hadde identifisert en oppdatert oversikt at høy metodisk kvalitet, ville vi oppdatert Ali 2016 med eventuelle nye randomiserte kontrollerte studier (5). Kvalitetsvurderingen av Ali et al 2018 er vist i vedlegg 1.

Den inkluderte systematiske oversikten var utarbeidet av den samme forskningsgruppen som den systematiske oversikten formidlet i notatet fra Folkehelseinstituttet (5). I likhet med oversikten fra 2016, hadde Ali et al. 2018 som mål å støtte Canadian Task Force on Preventive Health Care med å oppdatere anbefalingene om screening av menn for abdominalt aortaaneurisme fra 1991 (69).

Figur 1. Flytdiagram av referanser som ble vurdert og selektert



Ali et al. 2018 oppdaterte litteratursøket de hadde gjort i sin forrige oversikt frem til april 2017. Dette førte til inklusjon av de samme fire store RCTene, det vil si MASS (7, 70), Chichester (71), Viborg (72) og Western Australia (73), med til sammen 125 576 deltakere, men nå med oppdaterte estimater om langtidseffektene av screeningen (8). Tre av studiene inkluderte bare menn (7, 70, 72, 73), mens Chichester-studien hadde både menn og kvinner (71). Ali et al. 2018 oppsummerte bare effekt hos menn (8). Deltakerne i de fire studiene var mellom 64 og 83 år, og vurderte utfall var AAA-relatert dødelighet, generell/total dødelighet, AAA-ruptur, 30-dagers postoperativ dødelighet grunnet AAA-operasjon (pga. alle operasjoner, elektive og akutte operasjoner) og antall AAA-operasjoner (alle, elektive og akutte). For livskvalitet valgte vi å gjengi funnene fra notatet fra 2018, det vil si fra Ali et al. 2016 (5, 6).

Vi utførte ingen egne analyser eller kvalitetsvurderinger av effektestimaterne, men gjenga estimatene fra metaanalysene og kvalitetsvurderingene gjort i den inkluderte systematiske oversikten ved bruk av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE (74). I GRADE vurderes studiebegrensninger, direkthet, konsistens, presisjon, og rapporteringsskjevhet, sterke sammenhenger mellom tiltak og utfall, dose-responseeffekter, og forvekslingsfaktorer (75).

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen defineres slik:

Høy kvalitet ⊕⊕⊕⊕: Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Middels kvalitet ⊕⊕⊕○: Vi har middels tillit til effektestimater: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav kvalitet ⊕⊕○○: Vi har begrenset tillit til effektestimater: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

Svært lav kvalitet ⊕○○○: Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Ekskluderte studier

Tabell med ekskluderte studier med årsaker til eksklusjon er vist i vedlegg 1.

Effekter av AAA-screening

AAA-relatert dødelighet

AAA-screening ved ultralyd resulterte i statistisk signifikant reduksjon i dødeligheten forårsaket AAA ved både ved 3-5 års oppfølging og etter 13-15 år (tabell 1). AAA-relatert dødelighet ble redusert med 43 % ved 3-5 års oppfølging. RR var 0,57 (95 % KI 0,44 til 0,72) og NNS=796. Effekt vedvarte etter 13-15 år (34 % reduksjon), hvor RR var 0,66 (95 % KI 0,47 til 0,93) og NNS=311. Tiltro til effektestimaterne var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Tabell 1. Oversikt over resultatene om effekt av én-gangs AAA-screening av menn målt etter 3-5 års- og 13-15 års oppfølging – Summary of Findings (SoF)

Utfall	RCT (N)	Absolutt antatt effekt		RR (95 % KI)	ARR/ARI* %	NNS/NNO** (95 % KI)	GRADE
		Screening (95 % KI)	Kontroll				
AAA-relatert dødelighet (3-5 år)	4 125 576	1639 per 1 000 000 (1285-2091)	2896 per 1 000 000	0,5661 (0,4439- 0,7221)	0,13	796 (621- 1242)	Moderat ⊕⊕⊕○ ¹
AAA-relatert dødelighet (13-15 år)	4 124 929	6202 per 1 000 000 (4378-8786)	9413 per 1 000 000	0,6589 (0,4651- 0,9334)	0,32	311 (199- 1595)	Moderat ⊕⊕⊕○ ¹
Generell dødelighet (3-5 år)	4 125 576	119 573 per 1 000 000 (110 828-129 013)	126 545 per 1 000 000	0,9449 (0,8758- 1,0195)	-	-	Lav ⊕⊕○○ ^{1,2}

Generell dødelighet (13-15 år)	4 124 929	456 553 per 1 000 000 (451 187-461 920)	462 613 per 1 000 000	0,9869 (0,9753- 0,9985)	0,61	164 (88- 1441)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
AAA-ruptur (3-5 år)	4 125 576	1820 per 1 000 000 (1205-2748)	3469 per 1 000 000	0,5247 (0,3475- 0,7922)	0,16	606 (442- 1387)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
AAA-ruptur (13-15 år)	4 124 929	7009 per 1 000 000 (5553-8846)	10 789 per 1 000 000	0,6496 (0,5147- 0,8199)	0,38	264 (191- 515)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall AAA-operasjo- ner (3-5 år)	4 125 576	8661 per 1 000 000 (7289-10290)	4010 per 1 000 000	2,1600 (1,8179- 2,5663)	0,47*	215 (159- 305)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall AAA-operasjo- ner etter 13-15 år	4 124 929	22 318 per 1 000 000 (19 266-25 853)	16 472 per 1 000 000	1,3549 (1,1696- 1,5695)	0,58*	171 (107- 358)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall elektive AAA- operasjoner (3-5 år)	4 125 576	8387 per 1 000 000 (5501-12786)	2578 per 1 000 000	3,2535 (2,1341- 4,9603)	0,58*	172 (98-342)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall elektive AAA- operasjoner (13-15 år)	4 124 929	22 105 per 1 000 000 (15 626-31 272)	12 070 per 1 000 000	1,8314 (1,2946- 2,5909)	1,0*	100 (52-281)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall akutte AAA- operasjoner (3-5 år)	4 125 576	712 per 1 000 000 (412-1231)	1432 per 1 000 000	0,4971 (0,2875- 0,8595)	0,07	1389 (980- 4975)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall akutte AAA- operasjoner (13-15 år)	4 124 929	2282 per 1 000 000 (1863-2795)	4402 per 1 000 000	0,5183 (0,4232- 0,6348)	0,21	471 (394- 622)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
30-dagers dødelighet pga AAA-operasjoner (3-5 år)	3 722	57 252 per 1 000 000 (36 492-89 810)	185 520 per 1 000 000	0,3086 (0,1967- 0,4841)	12,83	8** (7-10)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
30-dagers dødelighet pga AAA-operasjoner (13-15 år)	3 2240	70 135 per 1 000 000 (48 761-100 878)	126 461 per 1 000 000	0,5546 (0,3856- 0,7977)	5,63	18** (13-39)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
30-dagers dødelighet pga elektive AAA- operasjoner (3-5 år)	4 667	40 942 per 1 000 000 (21 009-79 798)	80 247 per 1 000 000	0,5102 (0,2618- 0,9944)	3,93	25** (17-2227)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
30-dagers dødelighet pga elektive AAA- operasjoner (13-15 år)	3 1932	35 542 per 1 000 000 (22 667-55 733)	44 444 per 1 000 000	0,7997 (0,5100- 1,2540)	NA	NA	Lav ⊕⊕OO ^{1,2}
30-dagers dødelighet pga akutte AAA-ope- rasjoner (3-5 år)	3 109	277 per 1000 (153-501)	414 per 1000	0,6678 (0,3686- 1,2098)	NA	NA	Lav ⊕⊕OO ^{1,2}
30-dagers dødelighet pga akutte AAA-ope- rasjoner (13-15 år)	3 353	414 400 per 1 000 000 (315 733-543 924)	380 952 per 1 000 000	1,0878 (0,8288- 1,4278)	NA	NA	Lav ⊕⊕OO ^{1,2}

ARR=absolute risk reduction; ARI=absolute risk increase; NNS= number needed to screen; NNO= number needed to operate; NA=not applicable because the 95% CIs include the null value; hence ARR or ARI and NNO could not be estimated.

¹ Nedgradert pga alvorlig for systematiske skjevheter ved bruk av Cochrane Risk of Bias Tool (76)

² Nedgradert grunnet unøyaktighet ifølge kriteriet «imprecision» i GRADE-vurderingen (74)

Generell dødelighet (alle årsaker)

AAA-screening reduserte generell dødelighet etter 3-5 års oppfølging med RR=0,94 (95 % KI 0,88 til 1,02) ifølge metaanalysen av de fire RCTene (tabell 1), men effekten var ikke statistisk signifikant. Effekten var signifikant etter 13-15 års oppfølging, hvor RR var 0,987 (95 % KI 0,975 til 0,999) og NNS=164. Tiltro til disse to effektestimaterne var henholdsvis lav og moderat ifølge GRADE-vurderingen.

AAA-ruptur

AAA-screening medførte til 48 % reduksjon i hyppighet av AAA-rupturer sammenlignet med kontrollgruppene ifølge metaanalysen av de fire RCTene vurdert etter 3-5 år, hvor RR var 0,52 (95 % KI 0,35 til 0,79) og NNS=606 (tabell 1). Effekten vedvarte, det vil si at screening førte til 35 % reduksjon ved 13-15 års oppfølging. Her var RR 0,65 (95 % KI 0,51 til 0,82) og NNS=264. Tiltro til effektestimatene var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

AAA-operasjoner

Sammenlignet med kontrollgruppen var AAA-screening forbundet med statistisk signifikant flere (over dobbelt så mange) AAA-operasjoner ifølge metaanalyse av de fire RCTene (tabell 1). RR var 2,16 (95 % KI 1,33 til 1,65) og NNS=215 etter 3-5 års oppfølging. Etter 13-15 år var RR 1,35 (95 % KI 1,17 til 1,57) og NNS=171. Tiltro til effektestimatene var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Det var en signifikant økning av elektive AAA-operasjoner (over en tredobling) hos deltakerne som var screenet. RR var 3,25 (95 % KI 2,13 til 4,96) og NNS=172 etter 3-5 års oppfølging, mens etter 13-15 års oppfølging var RR 1,83 (95 % KI 1,29 til 2,59) og NNS=100 (tabell 1). Tiltro til estimatene ifølge GRADE-vurderingen var moderat.

Akutte AAA-operasjoner var signifikant redusert (halvert) med screening. RR var 0,50 (95 % KI 0,29 til 0,86) og NNS=1389 etter 3-5 år, mens RR var 0,52 (95 % KI 0,42 til 0,63) og NNS=471 etter 13-15 års oppfølging (tabell 1). Tiltro til effektestimatene var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Tretti-dagers dødelighet forbundet med AAA-operasjon

Tretti-dagers postoperativ dødelighet grunnet AAA-operasjoner ved begge oppfølgingsperiodene var signifikant redusert hos de screenede deltakerne (tabell 1). Dette resultatet var basert på metaanalyse av tre av de fire RCTene med til sammen 722 deltakere etter 3-5 år og 2240 deltakere etter 13-15 år, som var AAA-opererte. RR var 0,31 (95 % KI 0,20 til 0,48) og NNO=8 etter 3-5 års oppfølging, tilsvarende en reduksjon på 69 %, mens etter 13-15 år var RR 0,55 (95 % KI 0,39 til 0,80) og NNO=18, tilsvarende en reduksjon på 45 %. Tiltro til estimatene ifølge GRADE-vurderingen var moderat.

Tretti-dagers dødeligheten forbundet med elektiv operasjon var marginalt signifikant redusert ved 3-5 års oppfølging (tabell 1). Dette resultatet var basert på metaanalyse av alle fire RCTene med til sammen 667 deltakere som var AAA-opererte. RR var 0,51 (95 % KI 0,26 til 0,99) og NNO=25. Men etter 13-15 års oppfølging var forskjellen ikke lengre signifikant. Dette var basert på metaanalyse av tre av de fire RCTene med til sammen 1932 deltakere som hadde vært operert for AAA. Da var RR 0,80 (95 % KI 0,51 til 1,25). Tiltro til estimatet var moderat for 3-5 års oppfølgingsperioden, mens den var lav for 13-15 års oppfølgingsperioden.

Det var ingen signifikante forskjeller mellom screening og ikke-screening armene på 30-dagers dødelighet forårsaket av de akutte AAA-operasjonene ved noen av oppfølgingsstidsperiodene. Dette resultatet var basert på metaanalyse av tre av de fire RCTene med til sammen 109 AAA-opererte deltakere etter 3-5 år og 353 AAA-opererte deltakere etter 13-15 år. RR var 0,67 (95 % KI 0,37 til 1,21) etter 3-5 år, mens RR var 0,95 (95 % KI 0,69 til 1,31) etter 13-15 års oppfølging. Tiltro til estimatene ifølge GRADE-vurderingen var lav.

Livskvalitet

I den systematiske oversikten formidlet i notatet fra Folkehelseinstituttet i 2018 hadde Ali et al. 2016 inkludert fire studier for å undersøke effekter av AAA-screening på livskvaliteten ved bruk av SF-36 spørreskjemaet (7, 77-79). Tre av disse studiene lot seg sammenstille i en metaanalyse (77-79). Metaanalysen viste ingen forskjell mellom AAA-screenede menn som var screenet positive og menn som enten var screenet negative eller som ikke hadde AAA. MD (mean difference) var -1,15 (95 % KI -3,93 til 1,63). MASS-studien (som ikke kunne sammenstilles i metaanalysen) oppga kun post-screening data ved bruk av SF-36 og rapporterte heller ingen forskjell mellom gruppene (7). (Det er verdt å merke seg at sammenlikning av gruppene vil først og fremst være drevet av forskjeller i levetid. Derfor vil det være vanskelig å vise signifikante funn. Det betyr ikke at det ikke er forskjeller, men at studiene ikke var dimensjonert for å finne forskjeller).

Helseøkonomisk evaluering

METODE

Generelt

Proessen

Den helseøkonomiske modellen er utviklet av Sverker Svensjö og medarbeidere (67). Den ble anvendt i vår svenske HTA-søsterorganisasjon SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) sin rapport om screening av 65-årige menn med AAA i 2015 (10, 80). Gjenbruk av modellen ble anbefalt av Rebekka Hultgren, medlem i vår referansegruppe sammen med Sverker Svensjö og Anders Wanhainen, som også var med i referansegruppen i SBU-rapporten. Skandinavisk samarbeid innen kunnskapsoppsummeringer og metodevurderinger er et mål for Folkehelseinstituttet for å dra nytte av hverandres kompetanse og erfaring, men ikke minst for å unngå dobbeltarbeid (81). Etter diskusjon med Svensjö ble vi enige om at det var mest hensiktsmessig at han kjørte modellen i Sverige på grunnlag av inngangsdata skaffet til veie av referansegruppen og de øvrige medlemmene av prosjektgruppen i Norge. Svensjö gjorde rede for modellens forutsetninger og begrensninger før dette arbeidet ble satt i gang.

Analysen

Den helseøkonomiske analysen ble utført ved å tilpasse den eksisterende Markov-modell utviklet i Sverige. Modellens effektdata er hentet fra MASS-studien (70), mens data for epidemiologi og kostnader i all hovedsak er hentet fra Norge.

Den helseøkonomiske analysen er utført fra et helsetjenesteperspektiv. Det er en modellbasert analyse av kostnadseffektiviteten, effekt, totale kostnader og potensiell dødelighetsreduksjon knyttet til å invitere 65-år gamle menn bosatt i Norge til screening for abdominalt aortaaneurisme (AAA) i form av engangsundersøkelse med ultralyd.

Modellen analyserer to strategier for å oppdage og håndtere AAA i populasjonen ved å sammenligne to hypotetiske kohorter av 65-år gamle menn i Norge. I en kohort (screeningstrategien/-kohorten) blir alle 65-år gamle menn invitert til en engangsundersøkelse med ultralyd av den abdominale aorta det året de fyller 65. I den andre kohorten (kontrollstrategien/-kohorten) blir alle 65-år gamle menn gitt standardbehandling i tråd med norsk klinisk praksis. Dette vil si at de først blir fulgt opp for AAA dersom de blir tilfeldig oppdaget, eksempelvis ved undersøkelse for en annen tilstand.

Screening er et forebyggende tiltak, der formålet er å identifisere personer med en gitt tilstand eller økt risiko for en gitt tilstand slik at de kan bli fulgt opp og eventuelt behandlet for tilstanden. Dette fordrer at definisjonen av tilstanden avgrenses. Som beskrevet i innledningen er AAA definert som en abdominal aorta med en diameter på 30 mm eller mer. Dersom vi tar utgangspunkt i en prevalens på 2,5 %, vil det være ca. 700 65-år gamle menn som lever med tilstanden. Etter hvert som aneurismens diameter øker, stiger risikoen for at det skal forekomme ruptur (16). Dermed øker behovet for reparasjon via kirurgisk inngrep. Elektiv kirurgi blir tilbudt pasienten når aneurismen er 55 mm eller større. Pasienter med mindre aneurismer (< 55 mm) som blir oppdaget (enten ved screening eller tilfeldig) blir fulgt opp med ultralydundersøkelse ved regelmessige intervaller for å overvåke veksten. Disse pasientene blir tilbudt kirurgi dersom aneurismen over tid vokser til å bli 55 mm eller større. Ved økt risiko på grunn av kompliserende sykdom som diabetes, lungesykdom, nyresykdom, blir behandlingsgrensen satt til 60 mm.

Modellen følger kohortene over en periode på 40 år (simulert i sykluser av ett års varighet), som i praksis dekker den forventede gjenstående levetid til en 65-år gammel mann i Norge. Den beregner de respektive kohortenes årlige kostnader forbundet med håndtering av AAA samt risikoen for AAA-relaterte hendelser og den alminnelige aldersrelaterte dødelighetsrisikoen. Fordelingen mellom andel åpen versus endovaskulær behandling er 50 % og postoperative kostnader er tatt med i modellen.

Hendelser som kostnader forbundet med screening, ultralydundersøkelser, AAA-kirurgi akkumuleres i modellen etter hvert som de forekommer. Det samme blir kvalitets-justerte leveår. Man bruker såkalte «trackervariable» (tellervariabel) for AAA-hendelser som elektiv kirurgi, ruptur, akutt kirurgi ved ruptur. Ved slutten av den 40-år lange simuleringen blir resultatene fra de to kohortene oppsummert og sammenlignet med hensyn til de forskjellige utfallsmålene. Dette legger til rette for beregning av ICER (differansen i kostnader over differansen i effekt) som uttrykker hvor mye det koster å oppnå en ekstra enhet effekt, det vil si et ekstra kvalitetsjustert leveår.

I tillegg beregner modellen den totale kostnaden og effekten forbundet med hver strategi, samt differansen i disse og viktige hendelser. Dessuten beregner den forventet nedgang i AAA-relatert dødelighet som følge av en eventuell implementering av screening-strategien.

Ved direkte å variere utvalgte inngangsparametre kan man gjennomføre en deterministisk sensitivitetsanalyse for å undersøke effekten av høye eller lave parameterverdier. Dette viser parametrenes relative betydning for modellresultatene, noe som kan reflektere forventede eller potensielle endringer i sentrale parametre i fremtiden.

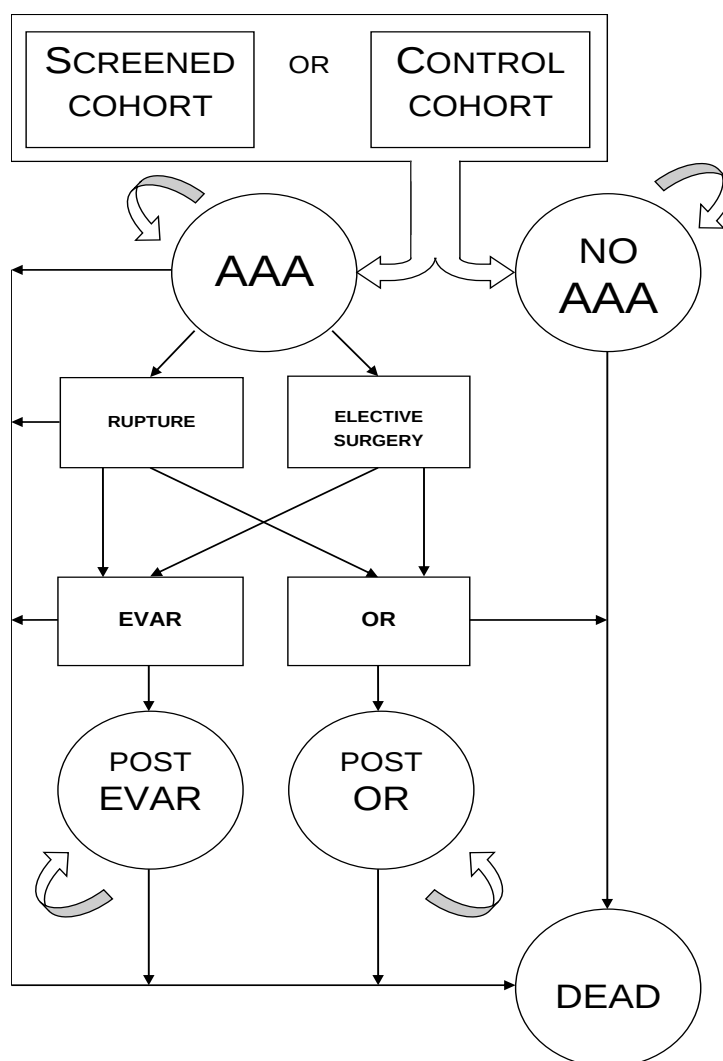
Modellstrukturen

Modellen er en Markov modell med eksklusive helsetilstander som representerer de mulige tilstandene til individene i de to kohortene i simuleringen (figur 2).

Modellen blir analysert som såkalt mikrosummering der gjentatte modellsimuleringer for individuelle pasienter over 40 sykluser blir utført for å representere førsteordens-sikkerhet. I tillegg blir det gjennomført en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) for å fange opp andreordensusikkerhet. Dette er usikkerhet knyttet til henholdsvis variasjonen rundt et parameter og hvilken verdi som utgjør det sanne gjennomsnitt i denne variasjonen eller fordelingen (82).

Modellen er konstruert for å sammenligne to alternative strategier. Alle individer startet i Markov-tilstand «ingen AAA», og ble sendt gjennom modellen basert på overgangssannsynligheter beregnet fra epidemiologiske og kliniske data.

Figur 2. Markov-modellen



(OR= Open Repair EVAR=Endovascular Aneurysm Repair)

Sirklene i figur 2 står for eksklusive helsetilstander og boksene hendelser. De svarte pilene representer mulige forløp for pasientene i modellen. Kurvene med pil representer muligheten for pasientene til å forbli i samme tilstand i neste syklus.

Relevante data om kostnader og effekter blir brukt til å føre modellen som beregnet resultater for den økonomiske evalueringen.

Modellen blir kontrollert av et sett av parametre (risiki, livskvalitetsvektorer, modifikatorer og kostnader) som avgjør utfallet av en enkelt simulering/modellkjøring (tabell 2) for å fange opp andreordensusikkerhet basert på antatte fordelinger rundt parametrene. Disse er til dels basert på anslag fra de kliniske ekspertene og til dels på anslag med utgangspunkt i vitenskapelig litteratur og kostnadskilder (se vedlegg 2).

Norske anslag var tilgjengelig for AAA prevalens blant 65-år gamle menn, kostnader for initiering til screening, kostnader for en abdominal aorta ultralydundersøkelse, kostnader for oppfølging med ultralyd for mindre aneurismer, kostnader for AAA-kirurgi og perioperativ dødelighet knyttet til henholdsvis elektiv og akutt kirurgi (åpen AAA kirurgi eller «open repair» (OR) og endovaskulær AAA kirurgi eller «endovascular aneurysm repair» (EVAR). Vi har lagt til grunn 80 % fremmøte (hentet fra MASS-studien).

Tallene for 30-dagers dødelighet omfatter også kvinner, hvis dødelighet kan være noe høyere enn menn. Dette innebærer at resultatene av modellen påvirkes til fordel for screening, men sannsynligvis i liten grad (se nærmere omtale av temaet i diskusjonskapitlet).

Livskvalitetsdata er basert på det generiske livskvalitetsinstrumentet EQ-5D og hentet fra den svenske studien av Burström og medarbeidere (83). Dataene er justert for alder, men – gitt tilgjengelig evidens - ikke for tilstanden AAA. I MASS-studien blir det rapportert en midlertidig nedgang i livskvalitet når enkeltindivider blir informert om at de har AAA oppdaget ved screening. En nyere systematisk gjennomgang har imidlertid ikke klart å demonstrere noen signifikant reduksjon i livskvalitet i enkeltindivider under oppfølging med ultralyd for AAA (84). Siden antallet rupturer blant screening-oppdagede AAAer er relativt lavt ville en reduksjon i livskvalitet etter ruptur – hvis den hadde vært anvendt i modellen – sannsynligvis ikke ha påvirket resultatene i særlig grad.

Pasientforløp

Ved screening blir de fleste aneurismene oppdaget i en tidlig, asymptomatisk fase. Ettersom aneurismene vokser over tid, blir pasientene fulgt opp ved regelmessige ultralydundersøkelser i etterkant. Frekvensen av ultralydundersøkelser vil avhenge av aneurismens størrelse. Aneurismer mellom 30 og 40 mm følges opp annethvert år, de mellom 40 og 45 mm følges opp årlig, mens aneurismene mellom 45 og 55 mm følges opp hver 6. måned.

Risiko for ruptur øker med diameter. Klinisk klassifisering er asymptomatisk, symptomatisk og rumperte (punkterte/sprukkede). Ved symptomatisk AAA kan pasienten oppleve smerte og ømhet uten at det er kliniske tegn til ruptur, men at dette kan skje i nær framtid (16). Dersom pasienten har en aneurisme på 55 mm eller mer, vil han bli tilbudt elektiv kirurgi. Dette vil også gjelde for menn med tilfeldig oppdagede aneurismer i ikke-screening strategien. Sistnevnte vil bli fulgt opp med ultralydundersøkelser samt kirurgi dersom dette blir aktuelt.

Elektiv kirurgi for AAA er assosiert med relativ lav post-operativ dødelighet. Akutt kirurgi etter ruptur er et betydelig mer ressurskrevende inngrep, med en post-operativ dødelighet 10 ganger så høy som ved elektiv kirurgi. Inngrepet kan innebære blødninger, opphold på intensivavdeling, høyere risiko for alvorlige komplikasjoner og sykkelighet. Følgelig er kostnadene knyttet til akutt kirurgi vesentlig høyere enn kostnadene for elektiv kirurgi (10, 80).

Kirurgi for AAA gjennomføres enten ved åpen kirurgi (OR) eller som endovaskulær kirurgi (EVAR). Valget av kirurgisk metode er knyttet til pasientens vaskulære anatomi (10, 16, 80) og kompetansen til sykehuset pasienten er innlagt på (10, 80).

Selv om modellen har en tidshorisont som innebærer at den følger pasientene livet ut, innebærer ikke dette nødvendigvis at pasientene blir tilbudt kirurgisk behandling uavhengig av alder. Følgende begrensninger er derfor lagt inn i modellen:

- Elektiv kirurgi: Fra 79 års alder avtar sannsynligheten for å bli tilbudt elektiv kirurgi gradvis og når 0 % ved en alder på 90.
- Kirurgi ved ruptur: Fra 79 års alder avtar sannsynligheten gradvis og når 0 % ved en alder på 95 år.
- Modellen reflekterer i tillegg det faktum at noen (relativt sett) yngre pasienter vil bli nektet elektiv kirurgi i og med at MASS-studien ved 0-13 års oppfølging hadde en såkalt «turn-down rate» (avvisningsgrad) på ca. 10 %.

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det.

Screening er et forebyggende tiltak, dermed vil en del av de potensielle besparelsene på helsebudsjett komme på lang sikt. Siden modellen forutsetter 10 års oppfølgingstid, er det derfor vanskelig å beregne de kortsiktige finansielle konsekvensene på grunnlag av denne. Vi anslår imidlertid at det vil koste i størrelsesorden 15-20 millioner NOK per år å invitere og screene en kohort på 28 000 menn (forutsatt 80 % deltagelse). Dette anslaget baserer seg på invitasjons- og ultralydkostnader, mens reisekostnader, samt øvrig klinisk oppfølging er holdt utenfor.

RESULTATER

Standardanalyse

Resultatene fra standardanalysen (base case analysis) er vist i tabellene nedenfor (tabellene 2 og 3). Gjennomsnittlig effekt og kostnader knyttet til screening- og kontrollstrategien er vist i tabell 2. Tabell 2 viser i tillegg forskjellen i nåverdien av kostnader og effekt mellom de to strategiene, samt den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) med tilhørende 95 % usikkerhetsintervall. Både kostnader og effekter er diskutert med 4 %.

Tabell 2. ICER, effekt og kostnader

	Screeningstrategi	Kontrollstrategi	Differanse
Effekt, gj. snitt (QALYs)	10,124	10,112	0,012
Kostnader, gj. snitt (NOK)	4546	2762	1784
ICER (NOK/QALY) [95% UI] 154 450 [98 827- 232 085]			

95% UI: 95% Uncertainty Interval Kontrollstrategi = standard praksis

De mest sentrale akkumulerte hendelsene samt AAA-relaterte dødsfall er presentert i tabell 3. Tallene er basert på forutsetningen om at det bor 28 000 menn i alder 65 år i Norge. Modellen forutsetter videre at 700 menn i aldersgruppen (2,5 %) vil ha AAA. Resultatene viser en forventet økning i antall elektive kirurgiske inngrep, samt noe nedgang i inngrep for ruptur.

Absolutt risikoreduksjon for AAA-relatert dødelighet (ARR) per 10 000 inviterte er beregnet til -22,136 (inviterte vs. ikke-inviterte til screening), mens relativ risikoreduksjon (RRR) er på 39,5 % (inviterte vs. ikke inviterte til screening). For en kohort på 28 000 personer innebærer dette en netto reduksjon i dødsfall på 62.

Tabell 3. Årlig antall AAA-relaterte hendelser (inkl. dødsfall) og totale kostnader*

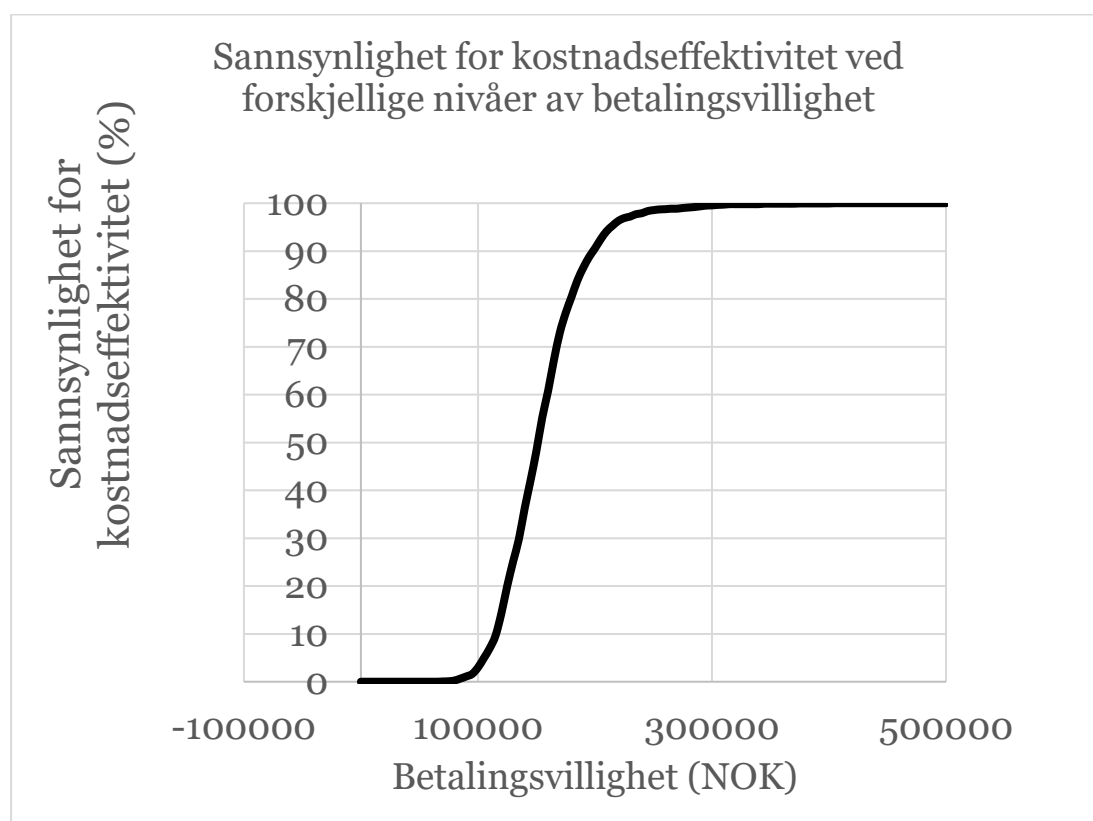
	Screeningstrategi	Kontrollstrategi	Differanse
Elektiv kirurgi	256	120	136
Kirurgi for ruptur	25	61	-36
Rupturer	108	201	-93
AAA-relatert dødelighet	95	158	-62
Døde, ruptur	88	153	-65
Døde, elektiv kirurgi	7	4	3
Totale årlige kostnader (NOK), nåverdi	127 288 000	77 336 000	49 952 000

Sensitivitetsanalyser

I figur 3 viser kostnadsakseptabilitetskurven (cost-effectiveness acceptability curve, CEAC) som uttrykker sannsynligheten for at screeningstrategien er kostnadseffektiv ved forskjellige nivåer for betalingsvillighet for et vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). Kurven viser at det er relativt høy sannsynlighet for at screeningstrategien er kostnadseffektiv ved nivåer av betalingsvillighet (WTP=willingness-to-pay) høyere enn 200 000 NOK.

Figur 3. Akseptabilitetskurve

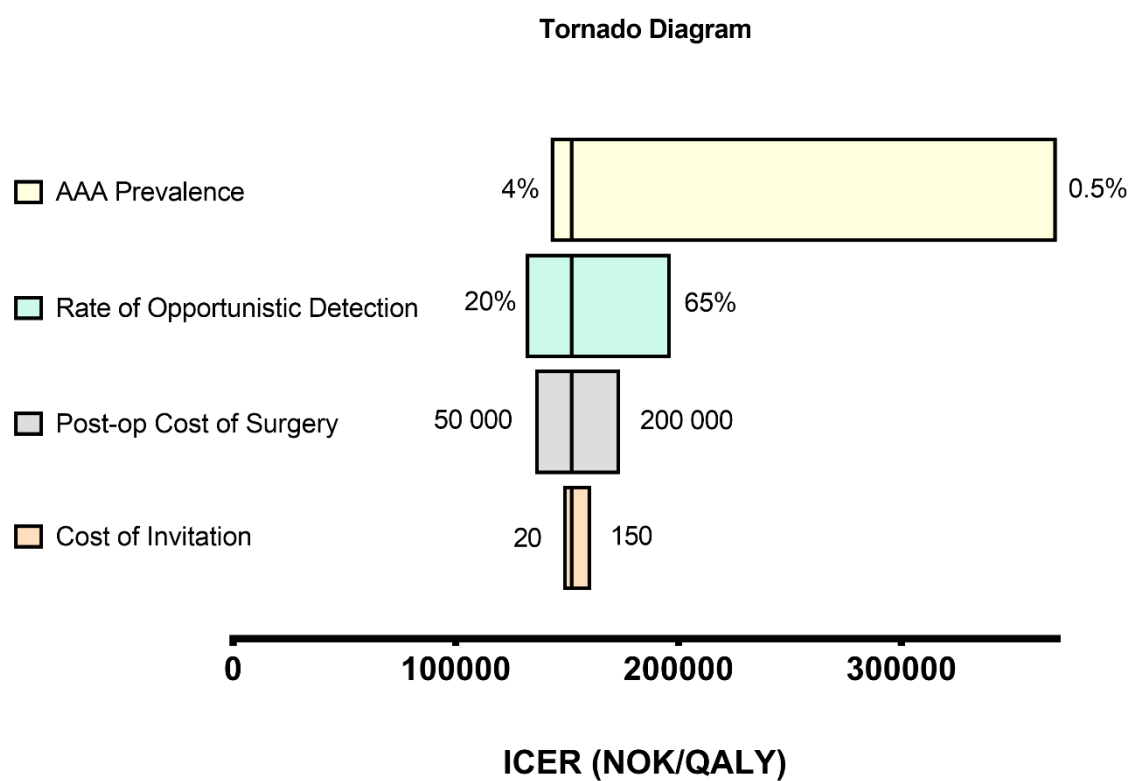
Sannsynlighet (%) for at screeningstrategien er kostnadseffektiv ved forskjellige nivåer av betalingsvillighet (NOK)



Figur 4 viser et tornadodiagram, som reflekterer utvalgte inngangsparametres effekt på ICER i en deterministisk sensitivitetsanalyse. Parametrene hvis betydning er undersøkt er AAA-prevalens, tilfeldig oppdagelse av AAA, invitasjonskostnader samt postoperative kostnader. Variablene som har størst betydning for modellens resultater er AAA-prevalens og andel tilfeldig oppdagede AAA-tilfeller.

Figur 4. Tornado diagram

Resultater fra den deterministiske sensitivitetsanalysen av forskjellige nivåer på AAA-prevalens, tilfeldig oppdagelsesrate i kontrollgruppen, invitasjonskostnader og postoperative kostnader.



Diskusjon

Klinisk effekt

Hovedfunn

For vurdering av klinisk effekt har vi formidlet funnene fra den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet (8). I denne oversikten har forfatterne sammenslått fire RCTer i metaanalyser med til sammen 125 576 deltakere for å vurdere effekten av å screene menn i alderen 64 til 83 år for abdominalt aortaaneurisme (AAA).

Resultatene fra metaanalysene viste signifikant redusert AAA-relatert dødelighet som følge av screeningen, både ved korttidsoppfølging (3-5 år) og langtidsoppfølging (13-15 år), mens generell dødelighet ikke var endret på kort sikt og marginalt redusert på lang sikt (8). Videre førte AAA-screening til en halvering av AAA-rupturer etter 3-5 år og til 35 % reduksjon etter 13-15 års oppfølging. Derimot var antall AAA-operasjoner fordoblet etter 3-5 år, mens antallet hadde økt med 35 % ved 13-15 års oppfølging. Det var markant økning i antall elektive AAA-operasjoner (3 ganger økning etter 3-5 år og nesten 2 ganger økning etter 13-15 år), mens antall akuttoperasjoner ble halvert som følge av AAA-screening.

Tretti-dagers postoperativ dødelighet grunnet AAA-operasjoner ved begge oppfølgingsperiodene var signifikant redusert hos de screenede deltakerne. Reduksjonen var ca. 70 % etter 3-5 år og 45 % etter 13-15 års oppfølging (8). Derimot var 30-dagers dødelighet forbundet med elektiv kirurgi marginalt redusert etter 3-5 år, mens det ikke var noe signifikant forskjell mellom de screenede og ikke screenede etter 13-15 års oppfølging. Det var heller ingen forskjeller med hensyn til 30-dagers dødelighet grunnet akuttoperasjoner verken ved 3-5 års- eller 13-15 års oppfølging.

Ali et al. gjorde en subgruppeanalyse for å undersøke mulige forskjeller i effekt av screening i forhold til alderen på mennene som var screenet (8). I MASS- og Viborg- studiene var gjennomsnittsalderen henholdsvis 69,2 år og 67,7 år (70, 72), mens i Chichester- og Western Australia-studiene var gjennomsnittsalderen henholdsvis 71,8 år og 72,6 år (71, 73). Når studiene ble delt i to grupper (MASS og Viborg < 70 år – Chichester og Western Australia > 70 år) ga det utslag i en signifikant større effekt av screening hos dem under 70 år med hensyn til AAA-relatert dødelighet og AAA-ruptur, en effekt som var enda mer markert ved 13-15 års oppfølging. For AAA-relatert dødelighet var RR 0,48 (95 % KI 0,29 til 0,80) hos deltakere < 70 år, mens RR var 0,91 (95 % KI 0,72 til 1,14) hos dem > 70 år. Med hensyn til antall AAA-rupturer var RR 0,56 (95 % KI 0,49 til

0,65) hos deltakerne < 70 år, mens RR var 0,78 (95 % KI 0,62 til 0,99). Tilsvarende trend ble observert for andre utfall, men da var ikke forskjellene statistisk signifikante. Disse analysene tyder på at effekten av AAA-screening er størst hos menn under 70 år.

Kvaliteten av dokumentasjonen

Vurdering av kvaliteten av dokumentasjonen, det vil si hvilken grad Ali et al. hadde tiltro til estimatene ved bruk av GRADE-verktøyet, var stort sett moderat, med noen få unntak (8). Estimater for generell dødelighet etter 3-5 år ble vurdert til å være av lav kvalitet grunnet unøyaktighet (imprecision) fordi konfidensintervallet inkluderte null effekt, altså $RR=1$ ($RR=0,95$; 95 % KI 0,88 til 1,01). En alternativ forklaring kan være at det ikke finnes noe forskjell mellom screening og ikke-screening for dette utfallet. Videre var estimatet for 30-dagers dødelighet, som følge av akutte AAA-operasjoner ved 3-5 års oppfølging også vurdert til å være av lav kvalitet, grunnet unøyaktighet ($RR=0,67$; 95 % KI 0,37 til 1,21). Men i dette tilfellet var konfidensintervallet mye bredere. Den samme forklaringen gjaldt estimatene for 30-dagers dødelighet som følge av elektive og akutte AAA-operasjoner ved 13-15 års oppfølging, som også ble vurdert av lav kvalitet.

Livskvalitet

Den systematiske oversikten av Ali et al. fra 2016 rapporterte ingen effekt av AAA-screening med hensyn til livskvalitet (5). I en nyere narrativ oversikt, som inkluderte 11 studier, rapporterte forfatterne at livskvaliteten var lavere hos menn som hadde fått påvist AAA sammenlignet med menn uten diagnose eller populasjonen generelt, og at den selvopplevde helsetilstanden ble dårligere over tid (9). Men etter at disse deltakerne var operert, var livskvaliteten gjenopprettet til nivået den var på før de ble screenet. Dog vil de fleste som ved screening får påvist AAA på diameter 30-40 mm gå til kontroll som oftest i mange år. Tiden fram til behandling kan sågar være lenger enn tiden fra behandling til død. Uansett er livskvalitet et viktig utfall i AAA-screening sammenheng, og det er gjort mange studier som har forsøkt å veie nytte opp mot ulemper, men studiene er for heterogene for å kunne trekke noe endelig konklusjon. Men det er viktig, påpeker Ericsson og medarbeidere, at menn med AAA, som eventuelt skulle få problemer med helse og livskvalitet, følges opp nøye og får hjelp med å forbedre deres situasjon (9).

Begrensninger i den inkluderte systematiske oversikten

Ali et al. påpeker at det var betydelig heterogenitet mellom de fire inkluderte RCTene med hensyn til populasjon (alder osv.), populasjonenes størrelse og oppfølgingstidspunkt (8). Det var ikke mulig å gjøre subgruppeanalyser for å finne ut om det var større eller mindre effekt av screening forbundet med underliggende årsaker, som for eksempel alder, kjønn, røyking, AAA-familiehistorikk, aortadiameter og baseline risiko for ruptur. Videre var det ikke tilstrekkelig data for å kunne si noe om en eventuell effekt av økende bruk av EVAR i forhold til åpen kirurgi med tanke på utfall både på kort og lengre sikt. Avslutningsvis påpeker forfatterne at studiene var for få for å kunne utelukke publikasjonsskjevhet.

Hva sier andre systematiske oversikter?

Søket vårt identifiserte en annen systematisk oversikt også publisert i 2018 (85). I tillegg til MASS-, Viborg-, Chichester- og Western Australia-studien, inkluderte Ying et al. VIVA-studien (58). Metaanalyser av de fem studiene ga følgende samlede estimater: for AAA-relatert dødelighet var RR 0,65 (95 % KI 0,48 til 0,89) versus 0,66 (95 % KI 0,47 til 0,93) i Ali et al. 2018; for generell dødelighet var RR 0,97 (95 % KI 0,96 til 0,99) versus 0,99 (95 % KI 0,98 til 1,00) i Ali et al. 2018; for antall elektive AAA-operasjoner var RR 1,94 (95 % KI 1,43 til 2,61) versus 1,83 (95 % KI 1,29 til 2,59) i Ali et al. 2018; for antall akutte AAA-operasjoner var RR 0,64 (95 % KI 0,46 til 0,91) versus 0,52 (95 % KI 0,42 til 0,63) i Ali et al. 2018 (8). Estimaten fra Ying et al. er i helt tråd med estimatene fra vår inkluderte oversikt (85). VIVA-RCTen inkluderte 50 156 danske deltakere hvor intervensjonsgruppen ble screenet ikke bare for AAA, men også for perifer arteriell sykdom og hypertensjon (58). VIVA-studien er den eneste store RCTen som har undersøkt effekt av AAA-screening siden 90-tallet, og det virker hensiktsmessig å kombinere med screening for andre kardiovaskulære tilstander som har økende prevalens i befolkningen. Men denne kombinasjonen av screeninger medførte at deltakerne fikk farmakologisk behandling (aspirin or/eller statiner) ved positivt funn, noe som i seg selv kan ha bidratt til å senke dødeligheten sammenlagt i populasjonen, utover at de ble screenet i utgangspunktet (85). Ying et al. hadde for øvrig dette som hovedankepunkt i sin vurdering av risiko for systematiske skjevheter i VIVA-studien.

Screening av kvinner

I følge den ene av de fire inkluderte RCTene, nemlig Chichester-studien, som undersøkte effekt av AAA-screening på dødelighet blant både menn og kvinner, var det ingen signifikant forskjell mellom screenede og ikke-screenede kvinner for noen av utfallene (71). Drøyt 9 000 kvinner var randomisert og fulgt opp i 10 år. I den screenede gruppen døde 14 kvinner (relatert til deres AAA), mens 9 døde i kontrollgruppen. «Manglende» effekt av AAA-screening kan forklares med at forekomsten av AAA er betydelig lavere hos kvinner. I Chichester-studien var forekomsten hos kvinner rundt en sjettedel av forekomsten hos menn i alderen 65-80 år (1,3 % versus 7,6 %). Selv om denne studien er stor, sammenlignet med andre studier, er den allikevel kraftig underdimensjonert for å kunne bekrefte eller avkrefte effekt av AAA-screening på dødelighet.

Risikofaktorene for å utvikle AAA er de samme hos kvinner som hos menn, nemlig alder, røyking, hypertensjon og familiehistorikk med AAA, men studier kan tyde på at det er tettere assosiasjon mellom AAA og røyking hos kvinner enn hos menn (86), hvilket vil ha betydning dersom man vurderer screening av undergrupper av kvinner (se avsnitt om retningslinjer). Det er mulig at insidensen hos kvinnelige røykere faktisk kan være høyere enn insidensen hos ikke-røykende menn (86). I en svensk studie var forekomsten 0,4 % hos 70-årige kvinner generelt, mens forekomsten var 2,2 % blant de som hadde røykt eller røykte (39). Selv om kvinner har høyere risiko for AAA-ruptur enn menn (87-89), er det ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne støtte eventuell innføring av screening av kvinnene i hele befolkningen.

Screening av risikogrupper

En av RCTene, Viborg-studien (72), så på effektene av AAA-screening i høy- sammenlignet med lavrisikogrupper (5). Høyrisikogruppen var definert som menn med KOLS og kardiovaskulære tilstander/sykdommer, som f. eks. høyt blodtrykk, perifere okklusive arteriesykdommer og tidligere hendelse(r) av hjerteinfarkt eller slag. Subgruppe-analysen påviste ingen forskjeller verken på kort eller lengre sikt.

Det finnes en rekke risikofaktorer for AAA, som for eksempel røyking (står for 75 % av aneurismene ≥ 40 mm), cerebrovaskulære sykdommer, familiehistorikk med AAA og fedme (5). Man burde derfor vurdere disse i forhold til hvilke klinisk fordelaktige effekter AAA-screening vil kunne gi, spesielt siden det dreier om eldre, hvor risikoen for at de lider av andre sykdommer er større (5).

Endringer i forekomst

I Storbritannia, USA og Australia har prevalensen har vært synkende (31, 58), og man tror dette kan være forårsaket av at færre røyker. Røyking øker nemlig vekst-raten av aneurismene og dobler risikoen for ruptur (49). I andre land derimot, er prevalensen økende, som for eksempel i Østerrike, Ungarn, Romania og Danmark (90). Når insidensen synker, minsker også den absolutte nytten av AAA-screening. Allikevel er tiltaket vurdert som kostnadseffektivt i Storbritannia helt ned til en prevalens på 0,35 %, fordi ubehandlet AAA er så dødelig (11). Dog er det ikke noe som tyder på at prevalensen skulle bli så lav som $< 0,5$ %, men om det skulle bli det, så bør man i så fall minske og konsentrere målgruppen til f. eks. de som noensinne har røykt (det foreslår SVS retningslinjene), og/eller alle med hjerte-kar sykdommer, og alle med familiær AAA. Uansett endringer, burde et screeningprogram være dynamisk og kunne forandres / justeres over tid dersom forutsetningene for screeningen endres.

Deltakelse

Tilstrekkelig deltakelse er sentralt for at et screeningprogram skal ha ønsket effekt. Flertallet av de som ble invitert til screening for abdominalt aortaaneurisme velger å delta (75–85 % av de inviterte mennene), men det har vært en litt lavere deltakelsesrate i tilfeller hvor menn screenet i en alder av 70 år sammenlignet med før (91). I screeningen i Oslo inviteres menn én gang og man oppnår (siste årene) ca. 70 % deltakelse (63), mens ved en purring kan man øke deltakelsen til 75-80 % (92). Videre, for at flest mulig skal delta må de også vite noe om AAA og faren ved ruptur. Dette kan oppnås f.eks. ved en informasjonskampanje.

Studier fra Sverige og internasjonalt viser at det hovedsakelig er sosioøkonomiske faktorer, lav inntekt, lavt utdanningsnivå og hvorvidt mennene er enslige som er forbundet med lavere deltakelse. I Sverige har det også vært lavere deltakelse blant nyankomne innvandrere (91, 93, 94). Avstanden til stedet der man skal ta ultralyd har i noen studier vært knyttet til nivå av screeningdeltakelse (93), mens andre studier har ikke har funnet noe kobling (95). Det ser ikke ut til at kostnader for pasienten påvirker valg om deltakelse (96).

I et forsøk på å øke deltakelsen i et svensk ruralt område med lavere deltakelse, ble det utført en informasjonskampanje ved hjelp av profesjonell markedsføring, noe som resulterte i en økning i deltakelsen fra 71 til 78 % (97).

En nyere kohort-studie av Jacomelli et al. har undersøkt AAA-prevalensen og grad av deltakelse i AAA-screeningprogrammer hos menn med lavere sosialøkonomisk status, samt forskjeller mellom ulike etniske grupper (30). Mellom 2013 og 2015 i Gloucestershire i England var til sammen 593 032 menn invitert til AAA-screening hvorav 461 898 stilte opp, det vil si 77,9 %. I gruppen av menn som levde under fattigere kår var det bare 65,1 % som møtte opp, mens blant dem som var bedrestilte var oppmøtet 84,1 %. AAA var dobbelt så vanlig hos de med lavere sosialøkonomisk status. Jacomelli og medarbeidere påpeker betydningen av de lokale settingene og tiltak, som nevnt ovenfor, for å øke antall menn som stiller opp når de inviteres til AAA-screening (30). Faktorer som påvirker deltakelse er også koblet til hverandre. F.eks. er røyking hyppigere blant menn med lavere sosioøkonomisk status, så det er sannsynligvis gruppen som kanskje har mest «å tjene» på screening.

Subaneurismer

Ca. 2 % av alle som screenes får påvist et sub-aortaaneurisme (25-29 mm), som før eller senere utvikles til et «ekte» AAA. Drøyt 20 % av disse blir så store at de må opereres innen 10 år (91). Her finnes det et potensial for å ytterligere øke screening-programmets effektivitet ved å identifisere og følge opp disse pasientene. Halvparten av Sveriges län gjør det, og det anbefales av ESVS retningslinjene (4).

Retningslinjer og screening i andre land

Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS) og engelske NICE (National Institute of Health and Clinical Care Excellence) anbefaler screening (2-4, 48, 89). United States Preventive Services Taskforce (USPST) anbefaler å tilby screening til menn i alderen 65 og eldre, med vekt på de som røyker, samt de som har/har hatt AAA i familien fra 55 år og oppover (98).

Derimot er det ikke konsensus rundt AAA-screening av kvinner, og USPST anbefaler ikke å screene grunnet lav prevalens hos kvinner, selv ikke kvinnelige røykere (99). SVS, derimot anbefaler screening av kvinner som røyker eller har røykt og kvinner med AAA-historikk i familien (3). Per i dag anbefaler Medicare Del 2 engangsscreening bare av kvinner med AAA-hendelse(r) i familien (100).

Per i dag finnes det nasjonale AAA-screening program i Sverige, Tyskland, Storbritannia og USA. I USA, via US SAAVE programmet blant dem som er dekket av Medicare, får menn ≥ 65 år som røyker tilbud om ultralyd (101). Etter det vi vet vurderes nasjonal AAA-screening innført i Canada (5) og AAA-screening er igangsatt i flere europeiske land, deriblant Danmark, Nederland, Spania og Estland (62, 102).

Brukerperspektiv

Aorta Dissektions föreningen Skandinavien meddeler at «Allt pekar på att screening ger resultat, såväl för vården som "slipper" ett antal akutooperationer, men även för patienten som slipper traumat med den akuta insatsen, till detta kommer den ekonomiska fördelen» (103).

Leder i Brukerutvalget ved St. Olavs hospital meddeler at «Generelt for brukerperspektivet, så er alle tiltak som kan redusere farlige hendelser, forhold som kan øke livskvalitet og som øker levealder gode tiltak. Slik jeg forstår det, så er dette screening prosjektet et prosjekt som støtter opp om slike tiltak, og støttes derfor fra brukerperspektivet.» (104).

Pågående studier

Vi søkte etter pågående studier i studieregistrene ClinicalTrials (U.S. National Institutes for Health) og International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP (World Health Organization). Listen av fire pågående observasjonsstudier er vist i vedlegg 1.

Det verdt å nevne pågående legemiddelstudier på små AAAer, som f. eks. MAAAGI studien (105). Mye taler for at man om ikke alt for lenge kan benytte legemidler for å forhindre at små AAAer i å utvikles. Kombinasjon av tidlig deteksjon og medisin kan gjøre at man unngår dyr og risikabel kirurgi.

Helseøkonomi

Hovedfunnene fra den helseøkonomiske evalueringen

Resultatene fra den helseøkonomiske modellen viser at screeningstrategien kan forventes å medføre en kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår på under 200 000 norske kroner.

Kvaliteten på den økonomiske modellen som er brukt

Modellen er utviklet i Sverige og er kvalitetsvurdert i samband med SBU sin helseøkonomiske analyse av screeningprogrammet der (10, 80).

Styrker og svakheter ved den helseøkonomiske evalueringen

Sensitivitetsanalyser viser at modellens resultater synes å være robuste med tanke på variasjon i de mest sentrale parametrene. Noen begrensninger er drøftet under:

Deltagelsesrate, reise- og tidskostnader

Den helseøkonomiske analysen er som tidligere nevnt basert på MASS-studien. Dette innebærer blant annet at deltagelsesraten er antatt å være konstant på 80 %, slik at vi ikke kan variere effekten av at denne går opp eller ned i en sensitivitetsanalyse. Det kan være lokale variasjoner i deltagelsesrate avhengig av hvor tilgjengelig screening-tilbu-

det vil være. Hvordan en deltagelsesandel på under 80 % vil påvirke modellen vil avhenge av sammensetningen av gruppen – med hensyn til helsetilstand - som velger å ikke å møte opp. Vi antar imidlertid at det med for eksempel ved bruk av purring på SMS vil være mulig å få til en relativt høy deltagelsesandel. Reisekostnader som dekkes av spesialisthelsetjenesten er ikke tatt med i analysen. Dette gjelder også pasientens tidsbruk knyttet til undersøkelse og behandling, da dette ikke påføres helsetjenesten. Vi har imidlertid beregnet dette til å koste 156 NOK per pasient (kostet som fritid¹, gjennomsnittlig lønnsinntekt etter skatt 2019).

Kvinneandel i underlagsmaterialet

Tallene for 30-dagers dødelighet er hentet fra rapporten fra NORKAR for (106) og var ikke differensiert etter kjønn. NORKAR rapporten for 2018 (59) viste imidlertid at det er noe forskjell i 30-dagers dødelighet mellom kvinner og menn hva angår operasjon for ruptur, mens den er omtrent den samme for reparasjon av intakt (ikke rumpert) aneurisme (elektiv kirurgi). Dersom vi går ut fra at 25 % av alle opererte for ruptur mellom 2015 og 2017 var kvinner, får vi en gjennomsnittsdødelighet på 30,8 % totalt (49,0 % for kvinner og 26,0 % for menn). Vi kjenner imidlertid ikke til kjønnsfordelingen etter kirurgisk metode.

Stabiliseringstid/steady state

Studier fra Storbritannia og Sverige viser at det tar 10 år før man kan forvente maksimal effekt av AAA-screeningprogrammer med hensyn til unngåtte dødsfall (10, 11) Dette tilsier at man ikke kan forvente å oppnå resultatene som er presentert her før den tid har passert, men at man gradvis vil nærme seg dette nivået i løpet av perioden fram til 2030. Den probabilistiske og deterministiske sensitivitetsanalysen viser at modellen er relativ robust med tanke på fremtidige endringer i modellparametre.

Mulighet for overdiagnostikk

En studie av Johansson og medarbeidere stiller spørsmål om AAA-screening er til mindre nytte enn gagn gitt synkende prevalenstall i Sverige de seneste årene (107). De konkluderer i sin studie at effekten av AAA screening i Sverige er begrenset, på bakgrunn av store reduksjoner i forekomsten av AAA og AAA-relatet dødelighet. Dette har sannsynligvis sammenheng med den betydelige nedgangen i antallet røykere i Sverige i de siste par tiårene. Forfatterne sammenlignet to kohorter av 65 år gamle menn med og uten screening seks år etter at screeningprogrammet i Sverige ble igangsatt. De fant en marginal effekt på AAA-relatert dødelighet med en justert (adjusted) odds ratio aOR= 0,76 (95 % KI 0,38 til 1,51). Dette innebærer to unngåtte AAA dødsfall per 10 000 menn invitert til screening. Forfatterne mener imidlertid at sannsynligheten for overdiagnostikk vil øke med aOR=1,52 (95 % KI 1,16 til 1,99; p=0,002) samt risikoen for

¹ Gjennomsnittslønn timelønn 2019 47 290 (<https://www.ssb.no/arbeid-og-lonn/statistikker/lonnan-satt>), Skatteprosent smitt 2019 (<https://www.smartepenger.no/103-skatt/653-skatteprosjenter-pa-lonnsinntekt>)

elektiv kirurgi med aOR=1,59 (95 % KI 1,20 til 2,10; p=0,001). Johansson og medarbeidere anslår at antall overdiagnostiserte vil utgjøre 49 per 10 000 menn invitert til screening. Resultatene fra Johansson et al. er dog omdiskutert og satt spørsmål ved (66, 108).

Resultater i lys av andre studier

Resultatene av vår helseøkonomiske analyse viser at kostnad per vunnet (kvalitetsjusterte) leveår er vesentlig høyere enn i Sverige som var basert på samme modell (80). Kostnad per QALY var 70 000 SEK i et helsetjenesteperspektiv (ca. 75 000 NOK, 2019). Dette kan forklares med forskjell i svensk og norsk kostnadsnivå i helsesektoren som er på 39 % ifølge OECD Health Price Index fra 2014 (109). Resultatene var imidlertid lavere enn studien til Ehlers et al. fra Danmark (110), noe som ikke kan forklares ut fra kostnadsnivå, men muligens ut fra denne studiens underlagsdata, det vi si litteratur utover MASS-studien (7) og andre forutsetninger i modellen. Kostnad per QALY her var 54 852 EURO (ca. 590 000 NOK, 2019).

I en annen dansk studie, utførte Søgaard og medarbeidere (111) en hypotetisk modellanalyse av screening vs. fravær av screening for 65-år gamle menn. Studien, som hovedsakelig var register-basert, konkluderte med en 92 % sannsynlighet for at screening i en eller annen form ville være kostnadseffektiv gitt en betalingsvillighet på 24 790 EURO (ca. 239 000 NOK i 2019).

Organisering

Innføring av et nasjonalt program for screening av 65-år gamle menn vil få organisatoriske konsekvenser. I innledningen i denne metodevurderingen har vi beskrevet hvordan AAA-screeningen foregår ved OUS. Vi har ikke vurdert ulike scenarier om hvordan et eventuelt nasjonalt AAA-screeningprogram kan organiseres i Norge (det er heller ikke del av bestillingen av denne metodevurderingen).

De organisatoriske aspektene ved et screeningprogram vil nødvendigvis variere fra land til land, fordi helsesystemene og hvordan disse i utgangspunktet er organisert og finansiert er forskjellige, og fordi det er vil være forskjeller i demografisk og geografisk distribusjon av screeningdeltakerne.

Generelle vurderinger rundt organisatorisk «impact» som vil være felles for alle land er gjort i metodevurderingen utarbeidet av det europeiske samarbeidet EUnetHTA (13). Denne metodevurderingen har tatt for seg en rekke grunnleggende spørsmål det vil være viktig å ta stilling til ved en eventuell innføring av AAA-screening. Disse er knyttet til prosess, struktur, ledelse/styring/forvaltning og kultur/holdninger (vist i tabell 4).

Tabell 4. Organisatoriske spørsmål rundt innføring av AAA-screeningprogram

Process-related issues:
What kind of work flow, participant flow and other processes are needed when implementing AAA screening?
What kind of changes are required in existing work processes when implementing AAA screening?

What kind of changes are required in patients pathways when implementing AAA screening?
What kind of quality assurance is needed and how should it be organized?
What kind of involvement has to be mobilized for participants and important others?
What kind of staff, training and other human resources are required?
What kind of co-operation and communication of activities have to be mobilized?
What kind of co-operation and communication of activities does AAA screening require?
Structure-related issues:
How does de-centralization or centralization requirements influence the implementation of AAA Screening?
What consequences will AAA Screening have for de-centralization or centralization?
What kinds of investments are needed (material or premises) when introducing AAA Screening?
Who are responsible for those investments?
What is the likely budget impact of the implementation of AAA Screening for the payers (e.g. government)?
Management-related issues:
What management problems and opportunities are attached to AAA screening?
What kind of monitoring requirements and opportunities are there for AAA screening?
Who decides which people are eligible for AAA Screening and on what basis?
Culture-related issues:
How is AAA screening accepted by clinicians?
How do the patients accept AAA screening?
How do the financial management of the health care organizations accept AAA screening?
How are the other interest groups taken into account in the planning / implementation of the technology?

Noen organisatoriske konsekvenser er spesielt sentrale med hensyn til AAA-screening. Innføring av et screeningprogram vil påvirke karkirurgiaktiviteten, arbeidsbyrden og fylle operasjonssaler. Kvaliteten på screeningen bør sikres ved at det sørges for god nok opplæring av helsepersonell, tilstrekkelig pasientvolum, standardiserte metoder, målinger og prosedyrer og standardisert kalibrering av utstyr. For eksempel må man ha standardisert måling av aortadiameteren, som for eksempel fra yttervegg til yttervegg, og man må ha klare kriterier til grenseverdier for oppfølging.

Det må innføres rutiner for monitorering, og at det monitoreres for ulike utfall, blant annet AAA-relatert morbiditet og dødelighet. Monitorering må gjøres ved bruk av informasjonsteknologi (identifisering og sortering av screeningkohort, administrasjon, screening, henvisningsprosess, registrering av AAA-kirurgi og utfall). Det vil trenge helse- og administrativt personell: klinisk stab (direktør/klinisk leder, ultralydkliniker, ledere av karenheter eller avdelinger), screeningpersonell (ultralydscreeningoperatører, opplæringsansvarlig, sykepleiere og leger), administrativ ledelse og teknisk personell (koordinatore, rådgivere, IT-personell) og styringsorgan/gruppe knyttet til helseforvaltningen og spesialist- og primærhelsetjenesten, lokale screeningsprogram, diagnosetjenester og behandlingstjenester).

Når det gjelder kompetanse i Norge er kompetansen for klinisk gjennomføring allerede på plass i de karkirurgiske miljøene i Norge (63).

Etikk

I likhet med alle andre typer screening av befolkningen har også AAA-screening av menn i alderen 65 år etiske implikasjoner. Disse er diskutert i Folkehelseinstituttets

notat fra 2018 (6). Kort oppsummert fra notatet er de etiske spørsmålene knyttet til overdiagnostisering og overbehandling, unødvendig sykeliggjøring og angst, nytte veid opp mot eventuelle skader og ulemper, viktigheten av tilstrekkelig informasjon om konsekvensene av positivt funn (operasjon med risiko for komplikasjoner, inkludert død). Andre etiske aspekter er knyttet til menneskers rett til å bestemme om egen helse.

I metodevurderingen utarbeidet av Socialstyrelsen og SBU i Sverige poengteres det at screeningen må være akseptabel fra et etisk perspektiv, uavhengig av om det bedømmes å ha helsemessige fordeler som oppveier de negative effektene. AAA-screening må aksepteres av befolkningen og ha en rimelig kostnadseffektivitet (80). Her påpekes det også at man må ta hensyn til eventuelle negative effekter og til menneskers autonomi og integritet. Viktige etiske aspekter er også om programmet kan ha mer langsiktig innvirkning på menneskeverd og likeverd, og om det er berørte grupper hvis verdier og interesser krever spesiell vurdering, selv om programmet i det store og hele er akseptabelt for befolkningen. Videre må man vurdere ut i fra et etisk perspektiv om programmet kan sees på som et uttrykk for en rettferdig fordeling av ressursene i helsevesenet i forhold til andre behandlingsalternativer, om programmet endrer ansvarsfordelingen og rollene mellom helsepersonell og det enkelte individ, og hvordan dette håndteres. Andre etiske aspekter er hvorvidt programmet har en gunstig innvirkning på videre forskning på området, og om det er lover og andre retningslinjer som kan gi veiledning for etisk beslutningstaking i forhold til de momentene som er nevnt i dette avsnittet.

Prioriteringskriteriene

Tiltak i helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier: nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet (115).

- *Nyttekriteriet*: et tiltaks prioritet øker i tråd med den forventede nytten av tiltaket. Den forventede nytten av et tiltak vurderes ut fra om kunnskap tilsier at helsehjelpen kan øke pasientens livslengde og/eller livskvalitet gjennom å gi økt sannsynlighet for bl.a. overlevelse eller redusert funksjonstap. Nytte skal måles som gode leveår. Kvalitetsjusterte leveår (QALY) skal i tråd med dagens praksis brukes som et uttrykk for gode leveår.
- *Ressurskriteriet*: et tiltaks prioritet øker desto mindre ressurser det legger beslag på.
- *Alvorlighetskriteriet*: et tiltaks prioritet øker i tråd med alvorligheten av tilstanden. En tilstands alvorlighet vurderes bl.a. ut fra risiko for død eller funksjonstap. Både nå-situasjonen, varighet og tap av framtidige leveår har betydning for graden av alvorlighet. Graden av alvorlighet øker jo mer det haster å komme i gang med helsehjelp. Alvorlighet skal kvantifiseres gjennom å måle hvor mange gode leveår som tapes ved fravær av den behandlingen som vurderes, dvs. absolutt prognosetap.

I tråd med denne metodevurderingen kan screening av menn i alder 65 år anses å tilfredsstille samtlige kriterier da tiltaket øker antall gode leveår, fremstår som relativt mindre kostbart og at AAA-ruptur er en svært alvorlig tilstand som krever akutt livreddende behandling.

Konklusjon

Forskning viser at AAA-screening kan være gunstig for menn i alder 65 år, da AAA relatert dødelighet reduseres med bortimot ca. 50 % både på kort og lang sikt. Dokumentasjonen viser at AAA-screening kan redusere totaldødelighet på kort sikt, men effekten er ikke statistisk signifikant. Effekten er derimot signifikant på lang sikt. Som følge av AAA-screening reduseres antall akutte operasjoner, mens antall preventive operasjoner øker.

Den helseøkonomiske analysen indikerer at kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår over tid vil være på ca. 154 000 NOK (ICER), dersom man velger å innføre et tiltak med AAA-screening av 65-år gamle menn. For hver kohort som screenes (ca. 28 000 menn), vil man kunne forvente 62 færre AAA-relaterte dødsfall. Samtidig vil de årlige kostnadene kunne komme opp i en størrelsesorden på 20 millioner NOK per år.

Referanser

1. Rabben TB, D.; Sundhagen, J. O.; Jørgensen, J. J. THE AORTA SCREENING PROJECT IN OSLO. A PRELIMINARY REPORT (Abstract ESVS Conference 2017) 2017 Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_030_Forslagsskjema%20nasjonal%20aortascreening.pdf.
2. NICE. (National Institute of Health and Care Excellence) Guidelines 2020 Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng156/chapter/Recommendations>.
3. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. Journal of vascular surgery. 2018;67(1):2-77.e2.
4. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2019;57(1):8-93.
5. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, Warren R, Kenny M, Sherifali D, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. Journal of vascular surgery. 2016;64(6):1855-68.
6. Frønsdal KJ, LK. Hva er effekten av screening for abdominalt aortaaneurisme (AAA) hos menn fra og med 65 år? (Formidlingssak fra Folkehelseinstituttet til Nye metoder: ID2018_030) 2018 Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20aaa-screening%20ID2018_030.pdf
7. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2002;360(9345):1531-9.
8. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Miller J, Raina P, Sherifali D. A systematic review of short-term vs long-term effectiveness of one-time abdominal aortic aneurysm screening in men with ultrasound. Journal of vascular surgery. 2018;68(2):612-23.
9. Ericsson A, Kumlien C, Ching S, Carlson E, Molassiotis A. Impact on Quality of Life of Men with Screening-Detected Abdominal Aortic Aneurysms Attending Regular Follow ups: A Narrative Literature Review. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2019;57(4):589-96.

10. SBU. Screening för bukaortaaneurysm. Hälsoekonomisk analys. 2016 Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2016-6-5-bilaga-2-halsoekonomisk-analys.pdf>.
11. Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme in England. *The British journal of surgery*. 2014;101(8):976-82.
12. Frønsdal KBS, I.; Harboe, I.; Klemp, M.; Fure, B. . Effekt av abdominalt aortaaneurisme screening. Forskningsoversikt. 2014 Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2014/rapport_2014_6_aa_screening.pdf.
13. EUnetHTA. AAA-screening Core HTA 2013 Available from: <https://mek.thl.fi/htacore/106.aspx>.
14. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *Journal of vascular surgery*. 1991;13(3):452-8.
15. Steinberg I, Stein HL. Arteriosclerotic abdominal aneurysms. Report of 200 consecutive cases diagnosed by intravenous aortography. *Jama*. 1966;195(12):1025-9.
16. Vetrhus M, Viddal B, Loose H, Neverdal NO, Nordang E. [Abdominal aortic aneurysms--endovascular and open surgery]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2009;129(21):2248-51.
17. Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilmink AB, Quick CR, et al. Incidence among men of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: estimates from 500 screen detected cases. *Journal of medical screening*. 1999;6(1):50-4.
18. Wilmink TB, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Journal of vascular surgery*. 1999;30(2):203-8.
19. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study : The Tromsø Study. *American journal of epidemiology*. 2001;154(3):236-44.
20. Basnyat PS, Biffin AH, Moseley LG, Hedges AR, Lewis MH. Mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm in Wales. *The British journal of surgery*. 1999;86(6):765-70.
21. Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *Journal of vascular surgery*. 1993;18(1):74-80.
22. Haug ES, Romundstad P, Saether OD, Jørgenvåg R, Myhre HO. Quality of data reported on abdominal aortic aneurysm repair--a comparison between a national vascular and a national administrative registry. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005;29(6):571-8.

23. Samy AK, Whyte B, MacBain G. Abdominal aortic aneurysm in Scotland. The British journal of surgery. 1994;81(8):1104-6.
24. Wesche J. [Epidemiology, investigation and treatment indication in aortic aneurysm]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2009;129(20):2124-6.
25. Zommorodi S, Bottai M, Hultgren R. Sex differences in repair rates and outcomes of patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. The British journal of surgery. 2019;106(11):1480-7.
26. Bengtsson H, Bergqvist D, Sternby NH. Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms. A necropsy study. The European journal of surgery = Acta chirurgica. 1992;158(1):19-23.
27. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Archives of internal medicine. 2000;160(10):1425-30.
28. Verloes A, Sakalihasan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. Journal of vascular surgery. 1995;21(4):646-55.
29. Wanhainen A, Björck M, Boman K, Rutegård J, Bergqvist D. Influence of diagnostic criteria on the prevalence of abdominal aortic aneurysm. Journal of vascular surgery. 2001;34(2):229-35.
30. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. The British journal of surgery. 2016;103(9):1125-31.
31. Oliver-Williams C, Sweeting MJ, Turton G, Parkin D, Cooper D, Rodd C, et al. Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. The British journal of surgery. 2018;105(1):68-74.
32. Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, Holst J, Gottsäter A, Langenskiöld M, et al. Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program. Circulation. 2016;134(16):1141-8.
33. Altreuter M. personlig meddelelse. 2020.
34. Rabben T et al. Manuskript under utarbeidelse. 2020.
35. Brattheim BJ, Eikemo TA, Altreuther M, Landmark AD, Faxvaag A. Regional disparities in incidence, handling and outcomes of patients with symptomatic and ruptured abdominal aortic aneurysms in Norway. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2012;44(3):267-72.
36. Kolh P. Acute abdominal aortic aneurysm: significant regional differences across Norway. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2012;44(3):273.

37. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Annals of internal medicine*. 1997;126(6):441-9.
38. Pleumeekers HJ, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Hofman A, de Jong PT, et al. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. *American journal of epidemiology*. 1995;142(12):1291-9.
39. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Current prevalence of abdominal aortic aneurysm in 70-year-old women. *The British journal of surgery*. 2013;100(3):367-72.
40. SWEDVASC. Årsrapport 2014 Available from: <http://www.ucr.uu.se/swedvasc/>.
41. Hultgren R, Granath F, Swedenborg J. Different disease profiles for women and men with abdominal aortic aneurysms. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2007;33(5):556-60.
42. Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Improved long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation*. 2009;120(3):201-11.
43. Mehta M, Byrne WJ, Robinson H, Roddy SP, Paty PS, Kreienberg PB, et al. Women derive less benefit from elective endovascular aneurysm repair than men. *Journal of vascular surgery*. 2012;55(4):906-13.
44. Norman PE, Semmens JB, Lawrence-Brown M, Holman CD. The influence of gender on outcome following peripheral vascular surgery: a review. *Cardiovascular surgery (London, England)*. 2000;8(2):111-5.
45. Wanhainen A, Bylund N, Björck M. Outcome after abdominal aortic aneurysm repair in Sweden 1994-2005. *The British journal of surgery*. 2008;95(5):564-70.
46. Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, Powell JT, Thompson SG. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *Jama*. 2013;309(8):806-13.
47. Brown PM, Sobolev B, Zelt DT. Selective management of abdominal aortic aneurysms smaller than 5.0 cm in a prospective sizing program with gender-specific analysis. *Journal of vascular surgery*. 2003;38(4):762-5.
48. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2011;41 Suppl 1:S1-s58.
49. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *The British journal of surgery*. 2012;99(5):655-65.
50. Egorova NN, Vouyouka AG, McKinsey JF, Faries PL, Kent KC, Moskowitz AJ, et al. Effect of gender on long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair based on results from the Medicare national database. *Journal of vascular surgery*. 2011;54(1):1-12.e6; discussion 1-2.

51. McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *Journal of vascular surgery*. 2007;45(5):891-9.
52. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Annals of surgery*. 1999;230(3):289-96; discussion 96-7.
53. Cao P, De Rango P, Verzini F, Parlani G, Romano L, Cieri E. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): results from a randomised trial. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2011;41(1):13-25.
54. Filardo G, Powell JT, Martinez MA, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(2):Cd001835.
55. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, Zarins CK. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *Journal of vascular surgery*. 2010;51(5):1081-7.
56. Parkinson F, Ferguson S, Lewis P, Williams IM, Twine CP. Rupture rates of untreated large abdominal aortic aneurysms in patients unfit for elective repair. *Journal of vascular surgery*. 2015;61(6):1606-12.
57. Powell JT, Brown LC, Forbes JF, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Ruckley CV, et al. Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. *The British journal of surgery*. 2007;94(6):702-8.
58. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10109):2256-65.
59. NORKAR Årsrapport 2018 2019 Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/3_arsrapport_2018_norkar_28.11.19.pdf
60. Lo RC, Lu B, Fokkema MT, Conrad M, Patel VI, Fillinger M, et al. Relative importance of aneurysm diameter and body size for predicting abdominal aortic aneurysm rupture in men and women. *Journal of vascular surgery*. 2014;59(5):1209-16.
61. Zomporodi S, Roy J, Steuer J, Hultgren R. High proportion of known abdominal aortic aneurysm in patients with rupture indicates surveillance deficiency. *Journal of vascular surgery*. 2016;64(4):949-55.e1.
62. Jørgensen JJR, T. . Screening fanger opp utvidelse av livpulsåren. 2017 Available from: <https://ekspertsykehusetblog.wordpress.com/2017/11/08/screeningsprosjekt-fanger-opp-utvidelse-av-livpulsaren/>.
63. Rabben T. Personlig meddelelse. 2020.
64. Sosialstyrelsen. Bukaortaaneurysm – screening med engangsundersøkning med ultraljud 2016 Available from: <https://www.sosialstyrelsen.se/regler-och->

65. Wanhainen A, Björck M. The Swedish experience of screening for abdominal aortic aneurysm. *Journal of vascular surgery*. 2011;53(4):1164-5.
66. Wanhainen A, Svensjö S, Holst J, Björck M, Gottsäter A. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10166):27-8.
67. Svensjö S, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men remains cost-effective with contemporary epidemiology and management. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2014;47(4):357-65.
68. Kunnskapssenteret. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2015 Available from: https://www.fhi.no/globalassets/kss/filer/filer/verktoy/khandbok11_vedlegg2_sjekklister.pdf.
69. Periodic health examination, 1991 update: 5. Screening for abdominal aortic aneurysm. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1991;145(7):783-9.
70. Ashton HA, Gao L, Kim LG, Druce PS, Thompson SG, Scott RA. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *The British journal of surgery*. 2007;94(6):696-701.
71. Scott RA, Bridgewater SG, Ashton HA. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *The British journal of surgery*. 2002;89(3):283-5.
72. Lindholt JS, Sørensen J, Sogaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *The British journal of surgery*. 2010;97(6):826-34.
73. McCaul KA, Lawrence-Brown M, Dickinson JA, Norman PE. Long-term Outcomes of the Western Australian Trial of Screening for Abdominal Aortic Aneurysms: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2016;176(12):1761-7.
74. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1490.
75. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
76. Higgins JPTG, S. (Editors). The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. 2011 Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>

77. Lesjak M, Boreland F, Lyle D, Sidford J, Flecknoe-Brown S, Fletcher J. Screening for abdominal aortic aneurysm: does it affect men's quality of life? Australian journal of primary health. 2012;18(4):284-8.
78. Spencer CA, Norman PE, Jamrozik K, Tuohy R, Lawrence-Brown M. Is screening for abdominal aortic aneurysm bad for your health and well-being? ANZ journal of surgery. 2004;74(12):1069-75.
79. Wanhainen A, Rosén C, Rutegård J, Bergqvist D, Björck M. Low quality of life prior to screening for abdominal aortic aneurysm: a possible risk factor for negative mental effects. Annals of vascular surgery. 2004;18(3):287-93.
80. SBU. Screening för bukaortaaneurysm – Vetenskapligt underlag. SBU-rapport nr 244/1. 2015 Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-bereder/screening-for-bukaortaaneurysm-vetenskapligt-underlag/>.
81. Folkehelseinstituttet. Samarbeid med SBU 2020 Available from: <https://www.fhi.no/kk/oppsummet-forskning-for-helsetjenesten/samarbeid-med-sbu/>.
82. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2012;15(6):835-42.
83. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.
84. Lyttkens L, Wanhainen A, Svensjö S, Hultgren R, Björck M, Jangland E. Systematic Review and Meta-Analysis of Health Related Quality of Life and Reported Experiences in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm Under Ultrasound Surveillance. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2020;59(3):420-7.
85. Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. Annals of vascular surgery. 2019;54:298-303.e3.
86. Stackelberg O, Björck M, Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Sex differences in the association between smoking and abdominal aortic aneurysm. The British journal of surgery. 2014;101(10):1230-7.
87. Hultgren R. Abdominal aortic aneurysms-gender aspects on prevalence, treatment, and concurrent aneurysms. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2013;61(1):15-21.
88. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Abdominal aortic aneurysm in women. Journal of vascular surgery. 2001;34(1):122-6.
89. LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2014;161(4):281-90.

90. Sidloff D, Stather P, Dattani N, Bown M, Thompson J, Sayers R, et al. Aneurysm global epidemiology study: public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation*. 2014;129(7):747-53.
91. SBU. Screening för bukaortaaneurysm - Vetenskapligt underlag, Bilaga 1. 2016 Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2016-6-5-bilaga-1-vetenskapligt-underlag.pdf>
92. Hultgren R. Personlig meddelelse. 2020.
93. Linne A, Leander K, Lindström D, Törnberg S, Hultgren R. Reasons for non-participation in population-based abdominal aortic aneurysm screening. *The British journal of surgery*. 2014;101(5):481-7.
94. Zarrouk M, Holst J, Malina M, Lindblad B, Wann-Hansson C, Rosvall M, et al. The importance of socioeconomic factors for compliance and outcome at screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men. *Journal of vascular surgery*. 2013;58(1):50-5.
95. Crilly MA, Mundie A, Bachoo P, Nimmo F. Influence of rurality, deprivation and distance from clinic on uptake in men invited for abdominal aortic aneurysm screening. *The British journal of surgery*. 2015;102(8):916-23.
96. Linné A, Hultgren R, Öhman D, Törnberg S, Elfström KM. Abdominal aortic aneurysm screening attendance: Effect of removing the examination fee. *Journal of medical screening*. 2018;25(4):223-4.
97. Zarrouk M, Gottsäter A, Malina M, Holst J. Academic vascular unit collaboration with advertising agency yields higher compliance in screening for abdominal aortic aneurysm. *Journal of medical screening*. 2014;21(4):216-8.
98. USPST. Final Recommendation Statement Abdominal Aortic Aneurysm: Screening 2019 Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/abdominal-aortic-aneurysm-screening>.
99. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Whitlock EP. Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(5):321-9.
100. Moore KJ. What's new in Medicare preventive benefits. *Family practice management*. 2007;14(2):25-7.
101. Earnshaw JJ, Lees T. Update on Screening for Abdominal Aortic Aneurysm. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2017;54(1):1-2.
102. EUnetHTA POP-databasen Available from: <https://www.eunetha.eu/pop-database/>
103. Aorta Dissektions föreningen Skandinavien Personlig meddelelse. 2020.
104. Leder i Brukerutvalget ved St. Olavs hospital. Personlig meddelelse. 2020.

105. Unosson J. Metformin for Abdominal Aortic Aneurysm Growth Inhibition (MAAAGI) trial - NCT04224051 2020 Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04224051>.
106. NORKAR Årsrapport 2017 2018 Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/3_arsrapport_2017_norkar_1.pdf.
107. Johansson M, Zahl PH, Siersma V, Jørgensen KJ, Marklund B, Brodersen J. Benefits and harms of screening men for abdominal aortic aneurysm in Sweden: a registry-based cohort study. *Lancet* (London, England). 2018;391(10138):2441-7.
108. Wanhainen A, Björck M, Svensjö S, Gottsäter A, Holst J, Hultgren R, et al. [Misleading study in The Lancet on the outcome of the Swedish AAA screening program]. *Lakartidningen*. 2018;115.
109. OECD. Health Price Index 2017 Available from: <https://www.oecd.org/els/health-systems/health-expenditure.htm>.
110. Ehlers L, Overvad K, Sørensen J, Christensen S, Bech M, Kjølby M. Analysis of cost effectiveness of screening Danish men aged 65 for abdominal aortic aneurysm. *BMJ* (Clinical research ed). 2009;338:b2243.
111. Søgaard R, Laustsen J, Lindholt JS. Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ* (Clinical research ed). 2012;345:e4276.
112. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RA. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *The British journal of surgery*. 2012;99(12):1649-56.
113. Kim LG, RA PS, Ashton HA, Thompson SG. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Annals of internal medicine*. 2007;146(10):699-706.
114. Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Similar cost for elective open and endovascular AAA repair in a population-based setting. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2008;15(1):1-11.
115. Melding til Stortinget. Meld. St. 34 (2015-2016). Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering. Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/no/pdfs/stm201520160034000dddpdfs.pdf>

Vedlegg 1

Søkestrategier og logg

Søkelogg

Søkedato: 2019-11-08

Søkeansvarlig: Elisabet Hafstad (EH)

Fagfellevurdering: Ingrid Harboe (IH)

Database	Antall treff
Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)	45
Annet / diverse HTA fra websidesøk	3
MEDLINE (Ovid)	299
Embase (Ovid)	67
Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)	48
Web of Science (Clarivate Analytics)	114
PROSPERO (Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK)	66
EUnetHTA POP Database (EUnetHTA)	1
NIH Clinical Trials (U.S. National Institutes of Health)	51
International Clinical Trials Registry Platform (World Health Organization)	44
Totalt til EndNote	738
Totalt etter dublettkontroll	556

Søkestrategier: publisert oppsummert forskning

Epistemonikos

Søkegrensesnitt: Advanced search – Title/abstract
Publication year 2015-2019

1	(((abdom* OR infrarenal OR infra-renal) AND aort* AND (aneurysm* OR aneurism*)) AND screen*) OR AAA-screening OR "AAA screening")	Broad synthesis: 1 Structured summary: 2 Systematic review: 42
---	---	--

Koder og symboler i Epistemonikos	
*	Trunkeringstegn

Søkestrategier: publiserte artikler fra randomiserte kontrollerte studier

Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 11 of 12, November 2019 Søkegrensesnitt: Advanced search – Search manager Publication Year from 2015 to 2019		
1	[mh ^"Aortic Aneurysm, Abdominal"] OR ([mh ^Aneurysm] AND [mh ^"Aorta, Abdominal"]) OR ((abdom* OR infrarenal OR infra-renal) NEXT aort* AND (aneurysm* OR aneurism*))	1387
2	[mh "Mass Screening"] OR screen*	71897
3	(AAA NEXT screen*)	37
4	(#1 AND #2) OR #3	48

Koder og symboler i Cochrane Library	
[mh xxx]	Angitt term og hierarkisk underordnede termer fra det kontrollerte vokabularet - MeSH
[mh ^xxx]	Term fra databasens kontrollerte vokabular - MeSH
next	Nærhetsoperator – ordene må stå inntil hverandre
*	Trunkeringstegn

- Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 07, 2019
- Embase 1974 to 2019 November 07

Søkegrensesnitt: Advanced search		
1	(Abdominal Aorta Aneurysm/ OR (Aneurysm/ AND Aorta, Abdominal/)) use omezdz OR (Aortic Aneurysm, Abdominal/ OR (Aneurysm/ AND Aorta, Abdominal/)) use ppezv OR (((abdom* OR infrarenal OR infra-renal) ADJ aort*) AND (aneurysm* OR aneurism*)).tw,kf,kw	60181
2	Mass Screening/ use ppezv OR Mass Screening/ use omezdz OR screen*.tw,kf,kw	1763313
3	(AAA ADJ screen*).tw,kf,kw	585
4**	(Randomized Controlled Trial OR Pragmatic Clinical Trial).pt. OR (exp Randomized Controlled Trials as Topic/ OR "Randomized Controlled Trial (topic)" / OR Randomization/ OR Random Allocation/ OR Double-Blind Method/ OR Double Blind Procedure/ OR Double-Blind Studies/ OR Single-Blind Method/ OR Single Blind Procedure/ OR Single-Blind Studies/ OR Placebos/ OR Placebo/) OR (random* OR sham OR placebo* OR ((singl* OR doubl*) ADJ	3462240

	(blind* OR dumm* OR mask*)) OR ((tripl* OR trebl*) ADJ (blind* OR dumm* OR mask*))).ti,ab,hw,kf,kw.	
5	(2015* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019*).dp,dt. use ppezv	6037271
6	(2015* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019*).yr,em. use oemezd	31029373
7	((1 AND 2) OR 3) AND 4 AND (5 OR 6)	366
8	7 use ppezv	67
9	7 use oemezd	299

** [[CADTH RCT-filter for OVID](#)]

Koder og symboler i OVID-databasene	
exp "xxx"/	Angitt term og hierarkisk underordnede termer fra det kontrollerte vokabularet (MeSH eller Emtree)
"xxx"/	Term fra databasens kontrollerte vokabular (MeSH eller Emtree)
ppezv	Kode for deldatabasen av MEDLINE som er søkt
oemezd	Kode for deldatabasen av Embase som er søkt
adjx	Nærhetsoperator hvor x angir antall tillatte ord (-1) mellom to søkeord
*	Trunkeringstegn
.tw	Søk i tittel og sammendrag
.kf	MEDLINE: Søk etter ord i feltet keyword heading
.kw	Embase: Søk etter ord i feltet keyword heading
.ti	Søk i tittel
.ab	Søk i sammendrag
.hw	Søk enkeltord i kontrollert vokabular (MeSH eller Emtree)
.yr	Embase: publikasjonsår ÅÅÅÅ
.em	Embase: første registreringsdato ÅÅÅÅ00 [uketall]
.dp	MEDLINE: publikasjonsdato ÅÅÅÅ MM DD
.dt	MEDLINE: første registreringsdato ÅÅÅÅ/MM/DD

Web of Science Søkegrensesnitt: Advanced search [Indexes=SCI-EXPANDED, ESCI Timespan=2015-2019]		
1	TS((((abdom* OR "infrarenal" OR "infra-renal") NEAR/0 aort* NEAR/4 (aneurysm* OR aneurism*)) AND screen*) OR "AAA screening") AND (random* OR "sham" OR "placebo" OR ((singl* OR doubl*) NEAR/0 (blind* OR dumm* OR mask*)) OR ((tripl* OR trebl*) NEAR/0 (blind* OR dumm* OR mask*))))	114

Koder og symboler i Web of Science	
TS=(xxx)	Topic. Søk i tittel, sammendrag, forfatters nøkkelord samt ord og uttrykk fra siterte artiklers titler (Keywords Plus)
NEAR/x	Nærhetsoperator hvor x angir antall tillatte ord mellom to søkeord
*	Trunkeringstegn

Søkestrategier: pågående forskning

PROSPERO

Søkegrensesnitt: Search PROSPERO		
1	(((abdom* OR infrarenal OR infra-renal) AND aort* AND (aneurysm* OR aneurism*)) AND screen*) OR AAA-screening)	66

EUnetHTA POP-database

Søkegrensesnitt: Search for keywords: all (AND)		
1	screen* aort*	1

Clinical trials

Søkegrensesnitt: Find a study > Other terms		
1	(((((abdominal OR infrarenal OR infra-renal) AND aortic AND aneurysm) AND screening) OR AAA-screening)	51

ICTRP

Søkegrensesnitt: Standard		
1	screening AND aortic AND abdominal OR screening AND aortic AND infrarenal OR screening AND aortic AND infra-renal OR AAA-screening	44

Ekskluderte studier

Ekskluderte studier (22 stk.) etter gjennomlesning i fulltekst er listet opp i tabellen under med forklaring på hvorfor publikasjonen ble ekskludert.

1. Abdominal Aortic Aneurysm Screening [EUnetHTA POP Database - krever innlogging]. Agencia de Qualitat i Avaluació sanitàries de Catalunya.	HTA/SR oppdatert i nyere publikasjon
2. Screening för bukaortaaneurysm: Vetenskapligt underlag: Bilaga 1. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 244/1.	HTA/SR oppdatert i nyere publikasjon
3. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, Warren R, Kenny M, Sherifali D, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. J Vasc Surg 2016;64(6):1855-68.	HTA/SR oppdatert i nyere publikasjon (Ali 2018). Ali 2016 var dokumentasjonsgrunlaget mht klinisk effekt og sikkerhet i formidlingssaken fra sept. 2018, som denne rapporten nå oppdaterer (Ali 2016; Frønsdal og Juvet 2018).
4. Bird AN, Davis AM. Screening for abdominal aortic aneurysm. JAMA - Journal of the American Medical Association 2015;313(11):1156-7.	Sammendrag av amerikanske retningslinjer

5. Collins RE, Lopez LM, Marteau TM. Emotional impact of screening: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2011;11:603.	Alle screeningprogrammer (ikke bare AAA-screening)
6. Cosford P, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(2):CD002945.	HTA/SR oppdatert i nyere publisasjon
7. Cotter AR, Vuong K, Mustelin LL, Yang Y, Rakhmankulova M, Barclay CJ, et al. Do psychological harms result from being labelled with an unexpected diagnosis of abdominal aortic aneurysm or prostate cancer through screening? A systematic review. BMJ open 2017;7(12):e017565.	Ikke PICO (ikke rapportering av spesifikke utfallsmål)
8. Davis M, Harris M, Earnshaw JJ. Implementation of the national health service abdominal aortic aneurysm screening program in England. J Vasc Surg 2013;57(5):1440-5.	Ikke SR/HTA - Beskrivelse av AAA-screening programmet i England
9. DeFrank JT, Barclay C, Sheridan S, Brewer NT, Gilliam M, Moon AM, et al. The Psychological Harms of Screening: the Evidence We Have Versus the Evidence We Need. J Gen Intern Med 2015;30((DeFrank J.T., Jessica_defrank@unc.edu; Barclay C.; Sheridan S.; Brewer N.T.; Harris R.) Research Center for Excellence in Clinical Preventive Services, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, United States):242-8.	Alle screeningprogrammer (ikke bare AAA-screening)
10. Donna Fitzpatrick-Lewis RWMUAMRDSR. Screening for abdominal aortic aneurism: protocol for updating the USPSTF systematic review and meta-analysis	Protokoll fra 2015
11. Eckstein HH, Reeps C, Zimmermann A, Sollner H. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysms: Evidence from randomized controlled trials. English version. Gefasschirurgie 2015;20(Suppl 1):1-12.	SR/HTA oppdatert i nyere publisasjon
12. Ericsson A, Kumlien C, Ching S, Carlson E, Molassiotis A. Impact on Quality of Life of Men with Screening-Detected Abdominal Aortic Aneurysms Attending Regular Follow ups: A Narrative Literature Review. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2019;57(4):589-96.	SR om QoL utfall, men bare narrativ rapportering (i Ali 2016 var dokumentasjonsgrunnlaget mht klinisk effekt, inkludert QoL i formidlingssaken fra sept. 2018, som vi oppdaterer i denne rapporten. Vi

	velger derfor kommentere ved å omtale Ericsson 2019 i diskusjonen.)
13. Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: A best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2005;142(3):203-11.	SR oppdatert i nyere publikasjon
14. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Whitlock EP. Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. Ann Intern Med 2014;160(5):321-9.	SR/HTA oppdatert i nyere publikasjon
15. Hamel C, Ghannad M, McInnes MDF, Marshall J, Earnshaw J, Ward R, et al. Potential benefits and harms of offering ultrasound surveillance to men aged 65 years and older with a subaneurysmal (2.5-2.9 cm) infrarenal aorta. J Vasc Surg 2018;67(4):1298-307.	Ikke relevant PICO
16. Healthcare Improvement Scotland. Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) Screening Standards: Scoping report. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; 2019.	Scoping rapport om standarder for det skotske screeningprogrammet
17. Hirsch C. 2016 - Review: 1-time ultrasonography screening reduces abdominal aortic aneurysm-related mortality and rupture. ACP J Club 2017;166(6):1-.	Konferanseabstrakt eller kommentar
18. IqwiG. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysms (Structured abstract). Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015.	SR/HTA oppdatert i nyere publikasjon
19. Jacob AD, Barkley PL, Broadbent KC, Huynh TTT. Abdominal aortic aneurysm screening. Semin Roentgenol 2015;50(2):118-26.	Oppdatert i nyere publikasjon
20. Patrick Phillips ELEWJM. Identification and evaluation of anxiety measures used in populations undergoing screening to identify appropriate measures for use in populations undergoing abdominal aortic aneurysm screening: a systematic review	Oppdatert i nyere publikasjon
21. Rajiah P, Reiber JHC, Partovi S. Population based ultrasonographic screening of abdominal aortic aneurysms. Int J Cardiovasc Imaging 2016;32(11):1605-7.	Kommentar

22. Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. Ann Vasc Surg 2018.	Alternativ meta-analyse enn Ali 2018 (valgt inkludert) hvor VIVA-studien er inkludert – vi omtaler Ying 2018 i diskusjonen
---	--

Kvalitetsvurdering av inkludert litteratur

Sjekkliste for systematiske oversikter: Vurdering av Ali et al. 2018

Spørsmål	Ja	Uklart	Nei
Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?	x		
Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk?	x		
Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?	x		
Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?	x		
Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?		x	
Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?	x		
Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?	x		
Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?	x		
Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?	x		
Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	HØY		

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

Liste over pågående studier

Status	Studie-ID Land År (start)	Design, populasjon	Studietittel
Recruiting	ISRCTN10945166 Spania 2015	Observational Men 65-74 years, living in Vigo	Abdominal aortic aneurysm screening by ultrasonography in primary care
Enrolling by invitation	NCT01248533 Norway 2011	Observational Men 65 years of age, living in Oslo	Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in 65 Year Old Males in Oslo
Not yet recruiting	NCT03407664 Storbritannia 2018	Observational Men invited into the NHS AAA Screening programme in England in the years 2013-2017	NHS AAA Screening Programme Data Linkage With HES and ONS Datasets

Unknown status	NCT01205945 Korea 2010	Observational Men and women 50-85 years of age living in the Republic of Korea	The Effect of Abdominal Aortic Aneurysm Screening on Mortality in Asian Population

Vedlegg 2

Parametre brukt i den helseøkonomiske vurderingen

Tabell A. Parametre i den helseøkonomiske modellen

ID:	Base Case Value	Distribution							Sensitivity Range		References
		type	Mean	SD	Al-pha	beta	U	Sigm-a	Min	Max	
-	-										
Prevalens	0.025	Beta	0.025	0.008					0.5	4	Norske an-slag
Alder ved Screening	65	Fast									
Antall syk-luser (år)	40	Fast									
Kjønnsfor-delning (% menn)	100	Fast									
Deltagel-serate (%)	80	Fast									(70, 112)
Tilfeldig oppda-gede pasi-enter (%)	42	Fast							20	65	(7, 70)
Årlig sann-synlighet for intakt AAA-repa-rasjon	time-depen-dent	Beta									(7, 70, 112, 113)
Årlig sannsny-lighet for AAA rup-ture	time-depen-dent	Beta									(7, 70, 112, 113)
Amdel reprasjon ved EVAR (intakt og rupturt AAAe) (%)	50										Norske an-slag

30-day mortality, intact AAA, probability	0,025	Beta			20	781					Norske anslag
30-dagers dødelighet, intakt AAA, åpen reparasjon, sannsynlighet	0,035	Beta			12	334					Norske anslag
30-dagers dødelighet, intakt AAA, EVAR, sannsynlighet	0,018	Beta			8	447					Norske anslag
30-dagers dødelighet, ruptert AAA, sannsynlighet	0,28	Beta			28	73					Norske anslag
30-dagers dødelighet, ruptert AAA, åpen reparasjon, sannsynlighet	0,32	Beta			24	51					Norske anslag
30-dagers dødelighet, ruptert AAA, EVAR, sannsynlighet	0,15	Beta			4	22					Norske anslag
Relativ total (all-cause) dødelighet, individer med AAA	1,63	Log-Normal					0,49	0,05			(41)
Relativ total dødelighet, individer med ruptert AAA	1,79	Log-Normal					0,58	0,05			(41)
Livskvalitetsvektler	0,83	Beta	0,83	0,012							(83)

(utilities)s, menn, alder 65-69											
Livskvalitetsvekter (utilities), menn, alder 70-79	0,81	Beta	0,81	0,018							(83)
Livskvalitetsvekter (utilities), menn, alder 80+	0,74	Beta	0,74	0,037							(83)
Total (all-cause) dødelighet, årlig sasnnyl-nlighet mannlig befolkning, 65-105	age-dependent	Life-table									Norske anslag
Invitasjonskostnader (NOK)	90	Gamma	89,5	99,7					12	150	Norske anslag
Kostnader, ultralydundersøkelse (NOK)	587	Gamma	587	146,8							Norske anslag
Kostnader oppfølging ultralyd, gjennomsnitt per år (NOK)	685	Gamma	684,8	448,3							Norske anslag
Kostnd ved intakt AAA-reparasjon (NOK)	325000	Gamma	325000	114905							Norske anslag
Totale postoperative kostnader (NOK)	125000	Gamma	125000	64555					50000	200000	Norske anslag
Andel postoperative kostnader år 1 (%)	70	Fast									(114)
Andel postoperative kostnader år 2 (%)	10	Fast									(114)
Andel postopera-	9	Fast									(114)

tive kostnader år 3 (%)											
Andel postoperative kostnader år 4 (%)	5	Fast									(114)
Andel postoperative kostnader år 5 (%)	3	Fast									(114)
Andel postoperative kostnader år 6 (%)	2	Fast									(114)
Andel EVAR (intakt og ruptur repparasjon) (%)	50	Fast									Norske anslag
Kostnad for rupturert AAA reparasjon (relativ til kostnad for intakt AAA-reparasjon)	1,6	Log-Normal					0,48	0,13			(7)
Diskonteringsrate (%)	4	Fast							0	4	Norske anslag

For nærmere detaljer av modellen slik den er anvendt i Sverige henviser vi til Svensjö og medarbeidere 2014 (67).

Kommentarer til utvalgte parametre

Prevalens: 2,5 %

Ifølge Dr Martin Altreuther (personlig meddelelse) er det vanskelig å anslå prevalens, siden det ikke finnes nasjonale studier som har undersøkt dette. Det er ikke hensiktsmessig å ekstrapolere fra Oslo-studien gitt store regionale variasjoner i forekomsten av AAA rupturer. Tallet antas imidlertid å være høyere sammenlignet med Sverige, basert på data fra NORKAR.

Andel tilfeldig oppdagede i kontrollgruppen: 42 %

Anslaget for tilfeldig oppdagede tilfeller i kontrollgruppen er hentet fra MASS-studien. Siden det ikke finnes norske data for dette, er det usikkerhet knyttet til dette anslaget og det er dermed variert fra mellom 25 % og 65 % i analysen.

Tabell B. Estimer 1-års relative overlevelse og dødelighet, alle rAAA pasienter, 2017 (Source: NORKAR 2017/expert opinion)

	N	1 year survival	N mrtality cases/year	1 year mortality
Innlagt, operert	100	72 %	28	28 %
Innlagt, ikke operert	50	0	50	100 %
Ikke innlagt	50 - 100	0	50 - 100	100 %
Totalt	200 - 250	29 - 36 %	128 - 178	64%-71%

Dødelighetstall hentet fra Statistisk sentralbyrå:

Statistics Norway, Table 3, Age-adjusted morality for men and women, 2017 (SSB Tabell 3 aldersjustert dødelighet for men og kvinner, 2017): <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell#content>

Invitasjonskostnader

Anslaget er gjort med utgangspunkt i pilotstudien til Eline Aas om kostnader knyttet til kolorektalscreening fra 2013. Invitasjonskostnader for fleksibel sigmoidoskopi var på 20 NOK i 2013 per invitasjon (porto, SMS purring etc.), ca. 23 NOK i 2018 priser. Administrasjonskostnader, lønn etc. /inkl. noe forskning) ble allokert og estimert til 149 NOK per invitasjon i 2013 priser, noe som gir en total kostnad på NOK 169 NOK i 2013 (174 NOK in 2018). Siden anslagene er relativt gamle og også volum-avhengige har vi antatt et noe lavere gjennomsnitt på 150 NOK med en variasjon fra 100 til 200 NOK. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/tarmkreft-screening/kostnadsanalyse_pilot_screening_tykk-endetarmskreft.pdf

Kostnader ultralyd

NOK 597

Tabell C. Radiologitakster, 2018

<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2007-12-19-1761?q=forskrift%20poliklinik>

UL3	88,8
-----	------

egenandelt	250
sum (rep 40% av ressursbruk use)	338,8
ressursbruk (100%)	847
egenandel	250
Kostnader, helsetjenesten	597

Kostnader, elektiv AAA-kirurgi

Estimat baseret på "expert opinion"

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2020

Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no

Referat fra møte med Referansegruppen til Nye metoder

Sted: Skype - møte

Tidspunkt: Onsdag 03.06.2020 kl. 12:30 – 14:00

Deltakere: Arnfinn Aarnes, Funksjonshemmedes fellesorganisasjon (FFO)
Anita Lyngstadaas, Legeforeningen
Daniel Heinrich, Legeforeningen
Anne-Mari Samskott, Fagforbundet
Eva Lisa Piiksi, NITO
Stine Bergliot Høibak-Nissen, Kreftforeningen
Guri Wilhelmsen, Norges farmasøytiske forening
Tove Ofstad, helseøkonomiske utvalget / Melanor
Henriette Ellefsen Jovik, Melanor
Line Hasund, Norsk Sykepleierforbund
Line Walen, LMI
Audun Ohna, Roche / LMI
Kristin Svanqvist, Amgen / LMI
Gunn Signe Jacobsen, Oslo Universitetssykehus
Jan Frede Unhjem, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet
Ingrid Espe Heikkilä, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet
Anne Marthe Ringerud, Sykehusinnkjøp HF, LIS
Tommy Juhl Nielsen, Sykehusinnkjøp HF, LIS
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Anette Grøvan, Statens legemiddelverk
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Gloria Traina, Helse- og omsorgsdepartementet
Nils Olav Refsdal, Helse- og omsorgsdepartementet
Gunhild Hagen, Folkehelseinstituttet
Øyvind Melien, Folkehelseinstituttet
Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF
Linda Midttun, Helse Midt-Norge RHF (Sak 3)
Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF
Sabrina Johannessen, Helse Vest RHF
Michael Vester, Helse Sør-Øst RHF
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örtthagen, Sekretariatet Nye metoder
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Referent: Ellen Nilsen v/Sekretariatet Nye metoder

Følgende tema ble presentert og diskutert i møtet:

1. Velkommen
2. Kort informasjon v/ *Sekretariatet for Nye metoder*
3. Revurdering av behandlingsmetoder v/ *Linda Midttun, Helse Midt-Norge RHF*
Midlertidig innføring og persontilpasset medisin v/ *Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF*

NYE METODER

4. Evaluering av Nye metoder – informasjon v/ *Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet*
5. Fullstendige metodevurderinger i Nye metoder v/ *Gunhild Hagen, FHI*
 - Hva er en fullstendig metodevurdering
 - Hensikten med slike metodevurderinger
6. Verktøystøtte for Nye metoder – status prosjekt v/ *Helene Örthagen og Barbra Frisvold, Sekretariatet Nye metoder*
7. Status brukermedvirkning i Nye metoder v/ *Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder*
8. Beslutninger ved manglende dokumentasjon m.m. i bestilte metodevurderinger i Nye metoder
9. Eventuelt

Alle presentasjonene vedlegges referatet.

1. Velkommen og presentasjonsrunde

Det var ingen saker til eventuelt.

2. Kort informasjon fra Sekretariatet for Nye metoder

Informasjon fra de administrerende direktørene i RHF-ene at Nye metoder skal prioriteres under koronapandemien og møtene i Bestillerforum RHF og Beslutningsforum for nye metoder har vært gjennomført til planlagt tid, men på Skype.

Helse Sør-Øst RHF har hatt hjemmekontor for sine ansatte siden 12. mars. Lokalene ble delvis åpnet fra 25. mai.

All fysisk møteaktivitet i Helse Sør-Øst RHF sine lokaler/ møtesentra skal begrenses til det som er strengt nødvendig, og fysiske møter (særlig med eksterne) begrenses til så få som mulig, og kun etter avklaring med leder.

Dette gjør at møte i Referansegruppen denne gangen er på Skype.

3. Revurdering av behandlingsmetoder

Linda Midttun, Helse Midt-Norge RHF informerte om status for prosjektet «Revurdering av behandlingsmetoder».

Prosjektet om revurdering ble også presentert i referansegruppens møter i juni 2019 og januar 2020. Det er koblinger til Nye metoder som system og viktig at referansegruppen til Nye metoder er godt kjent med prosjektet og involveres aktivt når det er hensiktsmessig.

Prosjektet er nå satt på vent pga. situasjonen med Covid-19 pandemien. Det er ikke ønskelig å forsere arbeidet slik at sentrale deltagere ikke kan delta på grunn av arbeid med Covid-19.

Sekretariatet for Nye metoder kan legge til at en del av prosjektarbeidet har bestått av å vurdere om noen av de 17 kirurgiske prosedyrene som England har definert som aktuelle for revurdering/eventuell utfasing, også er i bruk i den norske spesialisthelsetjenesten, og om

NYE METODER

det dermed kunne være aktuelt å se nærmere på disse i Norge. Arbeidet i prosjektet har resultert i at det er identifisert fem metoder som skal gå som piloter i Nye metoder. Det er utarbeidet et metodevarsel til tre av metodene til behandling i Bestillerforum RHF i mai og juni (se ID2020_021, ID2020_022 og ID2020_032).

Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF informerte om delprosjektet «Utrede og implementere ordninger for midlertidig innføring og reevaluering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten». Selv om prosjektet om «Revurdering av behandlingsmetoder» er satt på vent, så vurderes nå muligheten for å starte dette delprosjekt på utredning og implementere ordninger for midlertidig innføring og revurdering.

Gunn informerte om at det vil legges frem en sak til interregionalt fagdirektørmøte 22. juni. Interregionalt fagdirektørmøte + tillitsvalgte vil være styringsgruppe for prosjektet.

Det skal være en arbeidsgruppe, og arbeidet planleggs delt opp i fire arbeidsstrømmer. Prosjektet ønsker å bruke referansegruppen til Nye metoder / deler av referansegruppen inn i prosjektet.

Innspill fra Referansegruppen:

- Stine Høibak-Nissen: Når er det planlagt å starte opp prosjektet?
Gunn: Planen i forslaget til interregionalt fagdirektørmøte er oppstart ca. 20. august, og arbeid litt ut i 2021.
- Anne Mari Samskott: Blir dette prosjektet sett i sammenheng med evalueringen som skal starte?
Gunn: Det ligger ikke i oppdraget vårt. (Se også svar fra Nora Gams/HOD i punktet under)

4. Evaluering av Nye metoder

Nora Gamst fra HOD informerte om evalueringen som skal gjøres av Nye metoder etter vedtak av Stortinget i forbindelse med Prop. 55 L.

Det er regjeringen som er oppdragsgiver. Oppdraget for arbeidet ble utlyst 14.05.2020. Planen er at firmaet som får evalueringsoppdraget skal kunne starte arbeidet i månedsskifte oktober/november 2020. Firma som skal gjøre evalueringen får et år på seg til å utføre oppdraget med frist 31. oktober 2021.

Innspill fra Referansegruppen:

- Anne Mari Samskott: Vil prosjektet om midlertidig innføring og persontilpasset medisin inngå i evalueringen?
Nora: Dette prosjektet skal ikke direkte inn i evalueringen.

- Henriette Jovik: Hvordan skal referansegruppen til Nye metoder brukes i evalueringen? Skal det være en referansegruppe med i prosjektet, hva er denne referansegruppens rolle?
Nora: Det er ikke bestemt ennå hvordan referansegruppen til Nye metoder skal brukes. Det som er bestemt er at det skal være en referansegruppe som skal komme med innspill under evalueringen. Det er oppdragstaker som vil sette opp referansegruppen. Det kan være at det blir medrepresentanter fra deler av Nye metoder sin referansegruppe, men det må avklares i dialog med oppdragstaker.
Guri Wilhelmsen: Hvor på departementets nettsider finner vi innspillene som er kommet inn til mandatet?
Nora: Se under «siste innspill»
- Henriette Jovik: Innspillsrunden i mars var til utforming av mandatet? Det blir vel en innspillrunde også til selve arbeidet?
Nora: Tidligere var det innspill til selve mandatet. Nå er konkurransen utlyst. Ja, det vil være mulighet for innspill til selve evalueringen gjennom referansegruppen for evalueringen.

5. Fullstendige metodevurderinger i Nye metoder

Gunhild Hagen fra Folkehelseinstituttet informerte om fullstendige metodevurderinger i Nye metoder. Hva er en fullstendig metodevurdering og hva er hensikten med slike metodevurderinger. Presentasjonen er vedlagt referatet.

En hurtig metodevurdering ser ofte på ny teknologi og sammenlikner med en annen behandling (ingen behandling eller dagens praksis). Metodevurderingen baserer seg på innsendt dokumentasjon fra produsent og gjøres ofte ved lansering av produktet.

En fullstendig metodevurdering inkluderer, i tillegg til klinisk effekt, sikkerhet og helseøkonomisk evaluering, også andre aspekter som etikk og jus. Tidslinjen er ca. 365 dager fra oppstart – det dobbelte av en hurtig metodevurdering.

En fullstendig metodevurdering kan ha ulike elementer som sammenliknes og gjøres gjerne på et større tema. Hvilket av de tilgjengelige alternativene er mest effektiv, mest kostnadseffektiv? Hva er andre virkninger (etikk, jus++)? En slik metodevurdering gjøres ofte senere i livssyklusen til produktet(ene).

En kan derfor få ulike typer svar fra de to typene metodevurdering.

Ved en fullstendig metodevurdering har utrederinstans mer kontroll og kjenner kvaliteten på det som inngår av data i analysene. Er her ikke avhengig av innsendt dokumentasjon fra produsent. Fagekspertene konsulteres ofte på mail mens fagekspertene i fullstendige metodevurderinger inngår i en prosjektgruppe som har flere møter, kommuniserer via mail og får rapporten til gjennomlesning.

Bestillerforum RHF bestilte de første fullstendige metodevurderingene i 2014. Disse bestillingene var nok noe premature (det var nytt for både FHI og Bestillerforum RHF), men Folkehelseinstituttet har fortsatt å få oppdrag. Virker, sett fra Folkehelseinstituttet sin side, som om oppdragsgiver har oppfattet de senere metodevurderingene som mer nyttige og at de er blitt brukt i anbud og forhandlinger (f.eks. MS).

Det er uklart for Folkehelseinstituttet hva som skal være bruksområdet for fullstendige metodevurderinger fremover. Skal det være forskjell på legemidler og andre metoder?

Folkehelseinstituttet ser at en fullstendig metodevurdering fungerer bra når:

- Når det ikke finnes en produsent/produsenter som kan levere dokumentasjonspakke (for eks. PFO og organdonasjon)
- Gjennomgang av hele terapiområder til bruk i anbud, retningslinjer og revurdering

Innspill fra Referansegruppen:

- Daniel Heinrich: Fullstendig metodevurdering egner seg ikke for legemidler. Når metodevurderingen er ferdig er legemidlet utdatert og nye mer effektive legemidler er kommet til. Dette gjelder spesielt innenfor kreftområdet. Det er også vanskelig å slutte å bruke noe når det først er tatt i bruk.
Gunhild: Folkehelseinstituttet bestiller ikke sine egne oppdrag om metodevurderinger. Mange av oppdragene har kommet for sent til oss.
Øyvind Melien: Her bør man se på mulighetene opp mot utviklingen av Nye metoder. I startfasen var det et hovedfokus på helt nye metoder. Det er et økende fokus på å se på en teknologi ikke bare ved lansering men også etter en tids bruk (bruke kliniske data, registre etc.). Dette for at de som beslutter skal kunne se metoder i sammenheng og se ulike teknologier opp mot hverandre. Det er nå et økende fokus på hele livssyklusen – både på legemidler og andre metoder. Behov også for å gjøre reevalueringer etc. Reflekteres for eksempel også av oppdrag (det vil si revurderingsprosjektet) som er gitt fra HOD, som er omtalt tidligere i møtet. Kan være vi ser en utvikling mot mer fullstendige metodevurderinger, men det er rom for forbedring. Spiller en større og større rolle i et livssyklusperspektiv.
- Kristin Svanqvist: Utfordringen er ikke fullstendig metodevurdering i seg selv, men bestillingen og formålet med dem. Oppfordring til Bestillerforum RHF om å ha et tydelig og veldig spisset formål til hvert oppdrag. Viktig at oppdragene er godt gjennomtenkt.
Øyvind Melien: Helt riktig tenkt – metodevurderingene kan da gå mye raskere.
Anne Mari Samskott: Henviser til nettsidene til Nye metoder hvor det står at det er viktig å rigge et system slik at vi kan ta de gode og riktige valgene og slik at pasientene står i sentrum. Her er det flere kulepunkter som det er viktig å gå tilbake til med jevne mellomrom for å se på formål (f.eks. trygghet for at de metoder som innføres er vurdert mht effekt og sikkerhet, demonstrere merverdien av nye metoder, etc). Står ikke så mye om hensyn til produsentene.

Øyvind Melien: Jo mer presise spørsmål, desto raskere og nyttigere kan prosessen være. Det er viktig at oppdragene som gis er godt gjennomtenkt og at relevante innspill som er kommet inn er fanget opp. Alle kan gi innspill til metoder som blir vurdert for og er i Nye metoder. Viktig at alle tar alle muligheter de har i bruk. Det vil effektivisere prosessen hvis det er gjort et grundig arbeid ved utforming av oppdragene, og at relevansen og at oppdragene kommer til rett tid.

Audun Ohna: En sak er hvordan leverandører involveres i arbeidet med de fullstendige metodevurderingene hos Folkehelseinstituttet. Bør tenke på hvordan leverandør kan involveres mer. De sitter på mye data som kan brukes inn i metodevurderingen.

Gunhild: Folkehelseinstituttet prøver å involvere produsentene. Det kan være krevende. Det kan f. eks. være ulike interesser og noe informasjon som involverte firma ikke ønsker skal deles med andre firma som er med. Vi har gått ut aktivt for å oppsøke produsent og har fått dokumentasjon fra de fleste vi har henvendt oss til. Det er muligheter for å engasjere produsentene bedre inn mot prosessen.

Øyvind: Kan informere om at vi har gått aktivt ut for å få innspill i tilknytning til oppdragene på test/diagnostikk (persontilpasset medisin), og har eksempler på fin respons der.

6. Verktøystøtte for Nye metoder – status prosjekt

Helene Örtthagen fra sekretariatet for Nye metoder informerte om status for prosjektet om verktøystøtte for Nye metoder.

Prosjektet (konseptfase) hadde ansatt to konsulenter (prosjektleder og arkitekt) som startet opp samme uken som Norge ble stengt ned pga Covid-19. Prosjektet måtte dessverre utsettes da en er avhengig av deltagelse og innspill fra mange. Det er ikke hensiktsmessig å gjennomføre alt arbeidet digitalt og det er uvisst når prosjektet kan starte opp igjen. Sekretariatet vil holde referansegruppen informert og, som avtalt på forrige møte, ta kontakt med referansegruppen for å få innspill til brukerperspektivet når vi starter opp.

7. Status brukermedvirkning i Nye metoder

Karianne Mollan Tvedt fra sekretariatet for Nye metoder informerte om status for brukermedvirkning i Nye metoder.

Rekruttering av brukerrepresentant til Bestillerforum RHF fra de regionale brukerutvalgene i RHF-ene startet i februar. Det er kommet forslag om kandidat som brukerrepresentant fra de regionale brukerutvalgene. Denne representanten vil bli presentert i møtet i Bestillerforum RHF i juni og forhåpentligvis delta i møtene fra august / september. Mandat er skrevet og skal opp i Bestillerforum i juni-møtet. Mandatet publiseres når det er godkjent.

Seminar for pasientorganisasjoner som vi hadde tenkt å arrangere til høsten er utsatt inntil videre grunnet usikkerheten som har vært rundt Covid-19 situasjonen. Vi vil ta opp planleggingen igjen i midten av august.

8. Beslutninger ved manglende dokumentasjon m.m. i bestilte metodevurderinger i Nye metoder

Beslutningsforum for nye metoder ga i sitt møte 30.03.2020 de regionale fagdirektørene i fellesskap fullmakt til å ta beslutning i de sakene fra Bestillerforum RHF, der det ikke kan fremskaffes tilstrekkelig dokumentasjon for videre saksbehandling til Beslutningsforum for nye metoder. Dette gjelder også der produktet ikke skal markedsføres i Norge. Beslutningene skal refereres i Beslutningsforum for nye metoders møte.

Daniel Heinrich: Hvordan skal denne fullmakten omsettes i praksis. Er det egentlig bare en fullmakt til å si NEI eller tenker man at man også kan få raskere JA uten store analyse og byråkrati i tilfeller der små pasientgrupper er berørt og det å generere masse data for en HTA vil ta lang tid. Ser at fullmakten også strekker seg på medikamenter som ikke engang har markedsføringstillatelse i Norge. Så da er jo spørsmålet hva dette betyr for eventuell compassionate use.

Sekretariatet:

Dette handler om å «rydde» i innmeldte saker der det ikke kan fremskaffes tilstrekkelig dokumentasjon for videre saksbehandling til Beslutningsforum for nye metoder. Dette handler ikke om at det skal sies raskere ja, men generelt vil det å ta ned sakomfanget i Nye metoder kunne frigi kapasitet.

Elisabeth Bryn: Utgangspunktet har vært å «rydde» blant oppdrag der hvor legemiddelfirmaer ikke har sendt inn dokumentasjon. Handler ikke om at det skal sies et "raskere ja". Anbefaler å lese sakspapirene til Bestillerforum RHF sitt januarmøte hvor det ligger litt mer informasjon.

Generell diskusjon: Det er nyttig med en presisering av hvordan fagdirektørene skal benytte denne fullmakten. Det er lurt å skrive mer om dette på nettsiden. Kan også være en ide å ta det til Beslutningsforum og be de presisere ytterligere hva denne fullmakten betyr. Sekretariatet følger opp tråden med å synliggjøre bedre saksgang fra de interregionale fagdirektørmøtene (inkl. søknader om unntak, sakspapirer og referater).

Sekretariatet undersøker om det er mulig å få en litt nærmere presisering fra beslutningstakerne om hvordan ordningen er tenkt praktisert. Sekretariatet arbeider videre, som også tidligere er diskutert i referansegruppemøtene, med å få etablert en praksis slik at informasjon (referater og sakspapirer) fra de interregionale fagdirektørmøtene i saker som vedrører Nye metoder kan publiseres på nyemetoder.no.

9. Eventuelt

Det var ingen innmeldte saker under eventuelt.

Sekretariatet for Nye metoder informerte om at rapporten fra workshopen om mini-metodevurdering: Innføring av nye metoder i sykehus – Er mini-metodevurdering nyttig? ble tatt opp i Bestillerforum RHF sitt møte 27.04.2020.

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