

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

- Sted:** Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen
- Tidspunkt:** Mandag 27. august. Kl. 16:15-18:15
- Deltakere:** Helse Vest RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Nord RHF v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Avdelingsdirektør Erik Hviding
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottesen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
- Kopi:** Michael Vester, Helse Sør-Øst RHF
Thomas Blix Grydeland, Helse Vest RHF
Sabrina Johannessen, Helse Vest RHF
Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF
Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF
Hege Bue, Statens legemiddelverk
Camilla Hjelm, Statens legemiddelverk
Eva Friberg, Statens strålevern
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Ingrid Dirdal, fagdirektørsekretariatet, Helse Vest RHF
Randi Midtgard Spørck, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Hanna Eikås Klem, Sekretariatet Nye metoder
Lilly Shi, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem

Sak 99-18 Referat fra møte 11. juni 2018. *Til orientering. (Side 4-22).*

NYE METODER

- Sak 100-18 Forslag ID2018_049_Blodprøvebasert test ved preeklampsi til bruk hos gravide. *Til drøfting. (Side 23-34).*
- Sak 101-18 Metodevarsel ID2018_050_Automatisert utskifting (aferese) av røde blodceller (Spectra Optia Alpheresis) til behandling av pasienter med sigdcelleanemi. *Til drøfting. (Side 35-38).*
- Sak 102-18 Metodevarsel ID2018_051_Fettsuging (lipektomi) ved kronisk lymfødem. *Til drøfting. (Side 39-50).*
- Sak 103-18 Metodevarsel ID2018_052_Laser system (GreenLight XPS) for behandling av forstørret prostata (benign prostatahyperplasi). *Til drøfting. (Side 51-53).*
- Sak 104-18 Metodevarsel ID2018_053_Elektrisk feltterapi (Optune, TFF) i behandling av glioblastom. *Til drøfting. (Side 54-57).*
- Sak 105-18 Metodevarsel ID2018_054_Kunstig bukspyttkjertel (automatisk blodsuktermåler og hormonpumpe) i behandling av type 1 diabetes. *Til drøfting. (Side 58-62).*
- Sak 106-18 Metodevarsel ID2018_055_Utskriving på operasjonsdagen etter innsetting av total hofteprotese (THP). *Til drøfting. (Side 63-67).*
- Sak 107-18 Metodevarsel ID2018_056_Nedbrytbar beskytter (SpaceOAR Hydrogel) for å unngå skade på rektum ved strålebehandling av prostata *Til drøfting. (Side 68-78).*
- Sak 108-18 Forslag ID2018_058_Regorafenib (Stivarga) til behandling av kolorektalkreft. *Til drøfting. (Side 79-90).*
- Sak 109-18 Metodevarsel ID2018_060_Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon. *Til drøfting. (Side 91-95).*
- Sak 110-18 Metodevarsel ID2018_061_Eltrombopag (Revolade) til førstelinjebehandling av alvorlig aplastisk anemi. *Til drøfting. (Side 96-98).*
- Sak 111-18 Metodevarsel ID2018_062_Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polyneuropati. *Til drøfting. (Side 99-102).*
- Sak 112-18 Metodevarsel ID2018_063_Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) for ny-diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML). *Til drøfting. (Side 103-106).*
- Sak 113-18 Metodevarsel ID2018_064_Avacopan til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA). *Til drøfting. (Side 107-109).*
- Sak 114-18 Metodevarsel ID2018_065_Patisiran (Onpattro) til behandling av arvelig transtyretin amyloidose (hATTR). *Til drøfting. (Side 110-112).*
- Sak 115-18 Metodevarsel ID2018_066_Emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII. *Til drøfting. (Side 113-116).*
- Sak 116-18 Metodevarsel ID2018_067_Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III. *Til drøfting. (Side 117-119).*

NYE METODER

- Sak 117-18 Metodevarsel ID2018_068_Certolizumab pegol (Cimzia) til behandling av plakkpsoriasis. *Til drøfting. (Side 120-123).*
- Sak 118-18 Metodevarsel ID2018_069_Rituximab (MabThera) til behandling av pemfigus vulgaris. *Til drøfting. (Side 124-126).*
- Sak 119-18 Forslag ID2018_071_177Lu-PSMA basert behandling av prostatakreft. *Til drøfting. (Side 127-139).*
- Sak 120-18 Forslag ID2018_073_Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI). Revurdering. *Til drøfting. (Side 140-148).*
- Sak 121-18 Forslag ID2018_074_Daratumumab, pomalidomide og dexamethasone som kombinasjonsterapi til behandling av myelomatose pasienter <70 år som har fått minst to tidligere behandlinger. *Til drøfting. (Side 149-157).*
- Sak 122-18 Forslag ID2018_075_Carfilzomib, pomalidomide og dexamethasone som kombinasjonsterapi til behandling av myelomatose pasienter <70 år som har fått en eller flere tidligere behandlinger. *Til drøfting. (Side 158-166).*
- Sak 123-18 Informasjon vedrørende to bestilte metodevurderinger. Notat fra Statens legemiddelverk. *Til orientering. (Side 167).*
- Sak 124-18 Overføring av legemidler mot sjeldne sykdommer i 2019. Oppfølging av Sak 94-18 (Bestillerforum RHF 11.06.2018). Notat fra Sykehusinnkjøp HF (unntatt offentligheten). *Til drøfting. (Side 168).*
- Sak 125-18 Eventuelt

Referat fra møte i Bestillerforum RHF

Sted: Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen
Tidspunkt: Mandag 11. juni. Kl. 16:40-18:10.
Deltagere: Helse Vest RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Nord RHF v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottesen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Spesialrådgiver Thomas Blix Grydeland
Helse Nord RHF v/ Medisinsk rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Helse Vest RHF v/ Seniorrådgiver Ingrid Dirdal
Fagdirektørsekretariatet Helse Nord RHF v/ Randi Midtgard Spørck
Sekretariatet Nye metoder v/Spesialrådgiver Hanna Eikås Klem
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Ellen Nilsen

Referent: Hanna Eikås Klem og Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem ønsket velkommen.

- Sak 74-18 Referat fra møte 14. mai 2018.
Tatt til orientering. Referatet er godkjent og publisert tidligere.
- Sak 75-18 Forslag ID2018_030_Nasjonalt aortascreening av 65-årige menn i Norge.
Forslagsstiller: Karavdelingen Aker, Oslo universitetssykehus

Informasjon fra forslaget:

- Bruker ultralyd til å undersøke bukaorta hos menn over 65 år, for påvisning av abdominalt aortaaneurisme (AAA).
- AAA forekommer hos ca. 5% av 65-årige menn, og er fire ganger hyppigere blant menn enn hos kvinner (ref. internasjonal litteratur).
- Metoden har vært gjennomført på Oslo Universitetssykehus som et forskningsprosjekt siden mai 2011. Foreløpige funn av screeningen har vist en

prevalens av AAA på 2,9% (194 av 6672 inkluderte 65 år gamle menn per sommeren 2015).

- Ønsker en vurdering av kostnadene knyttet til metoden sammenlignet med kostnadene ved ruptur av bukaorta.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Kunnskapssenteret utarbeidet i 2014 en rapport om screening for AAA. Rapporten er basert på et samarbeid med EUnetHTA. Rapporten omfatter dokumentasjon om klinisk effekt og sikkerhet, men ikke helseøkonomiske eller andre konsekvensanalyser av å gi et tilbud om AAA screening.
- Det foreligger relevant oppsummert forskning i flere publikasjoner, blant annet en systematisk oversikt gjennomført for å understøtte kanadiske retningslinjer for AAA-screening.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst fire RCTer.
- Metoden kan være aktuell for fullstendig metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Ingen faglige innspill. Eventuelt en fullstendig metodevurdering.
- Helse Nord RHF: Faglig innspill om at det bør utvises varsomhet ved innføring av et screeningprogram for aortaaneurismer slik forslagsstillerne har fremlagt. Et eventuelt screeningprogram bør forutgå av et forskningsprosjekt der deltagere randomiseres til screening eller ikke screening. Det er betydelige etiske sider ved screening etter sykdom hos i utgangspunktet friske individer. Det finnes gode argumenter som både taler for og imot metoden. Det stilles også spørsmål ved om beslutning om nasjonal screening ikke burde ha vært en politisk avgjørelse. Metodevurdering anbefales.
- Helse Sør-Øst RHF: Faglig innspill om at metoden har klinisk relevans og interesse, og tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en metodevurdering, men usikker på prioritet. Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet manglet når innspill ble gitt.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen faglige innspill. Er Nye Metoder rett forum for å beslutte nasjonale screeningprogrammer? Innspill fra Folkehelseinstituttet manglet når innspill ble gitt.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Forslagsskjema er relativt mangelfullt utfyllt og begrunnet. Det mangler henvisning til sentrale publikasjoner og forskningsresultater. Forslaget henviser til en pågående studie i Oslo som grunnlag. Vi foreslår at forslaget sendes tilbake til forslagstiller der de bes om å komme med mer utfyllende informasjon om kunnskapsgrunnlaget – inkludert sentrale publikasjoner.

Finansieringsdivisjonen: Ingen innspill

Diskusjon og/eller kommentarer i møtet:

- Ber Folkehelseinstituttet lage et notat som bør inneholde følgende punkter: Hva finnes av oppdatert dokumentasjon, hvordan ta saken videre, etiske problemstillinger samt informasjon om hva andre land anbefaler. Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet lage et notat med følgende punkter: Hva finnes av oppdatert dokumentasjon, hvordan ta saken videre, etiske problemstillinger samt informasjon om hva andre land anbefaler.

Sak 76-18 Forslag ID2018_038_Donor-transplantasjon av frisk brusk til behandling av ankelartrose.

Forslagsstiller: Privatperson

Informasjon fra forslaget:

- Transplanterer frisk brusk fra donor til behandling av pasienter med slitasjeområder i ankelleddet.
- Metoden er ikke tatt i bruk i Norge, forslagsstiller nevner i forslaget at ifølge professor Årøen, Ahus, er det gjort forsøk på å etablere metoden i Norge. Forsøket strandet av flere forhold, blant annet donorsystemet i Norge.
- Dagens behandlingsalternativ for fremskreden artrose er stiving/låsing av ledd. Metoden fører til smertefrihet, men gangfunksjon blir betydelig redusert.
- Ønsker en vurdering av metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativer.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Metoden brukes i Norge for lokaliserte bruskskader i kne.
- Vi kjenner ikke til om metoden er tatt i bruk i Norge for bruskskader i ankelledd generelt eller ankelartrose spesielt.
- Det foreligger flere mulig relevante internasjonale forskningsoppsummeringer.
- Ikke identifisert studier hvor populasjonen er pasienter med ankelartrose.
- Metoden er egnet for vurdering i sykehusene.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Faglig innspill om at det bør komme mer fakta på bordet før det brukes tid på dette. Slike metodeforslag bør kanskje vurderes best av Norsk ortopedisk forening. Finnes det tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å utføre en metodevurdering? Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet manglet når innspill ble gitt. Bør ikke prioriteres for nasjonal metodevurdering.

- Helse Nord RHF: Ikke mottatt faglige innspill. Metodevurdering anbefales om fagfolk finner grunnlag for å gjøre det.
- Helse Sør-Øst RHF: Faglige innspill om at metoden som forslagsstiller fremmet (ostechondrale allograft) brukes ved en annen indikasjon (større osteochondrale skader) og er derfor ikke aktuell for behandling av ankelartrose. Anbefaler ikke å prioritere forslaget for nasjonal metodevurdering.
- Helse Midt-Norge RHF: Ingen faglige innspill. Liten pasientgruppe. Usikker på om metodevurdering skal prioriteres.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om metodevurdering på donor-transplantasjon av frisk brusk til behandling av ankelartrose. Dersom metoden skal tas i bruk bør den inngå i en forskningsstudie.

Sak 77-18 Forslag ID2018_040_Elotuzumab ved behandling for myelomatose. Oppdatering av tidligere metodevurdering.

Forslagsstiller: Ivana Hollan (privatperson, lege ved Revmatismesykehuset, Lillehammer)

Informasjon fra forslag:

- Metoden har MT i Norge for bruk i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandlingserfarne myelomatose pasienter.
- Hurtig metodevurdering fra 2016 foreligger.
- Beslutningsforum besluttet å ikke ta metoden i bruk i 2016, da kostnad ikke sto i rimelig forhold til nytte.
- Langtidsoverlevelsedata fra den aktuelle studien (Eloquent-2) har blitt oppdatert i ettertid av metodevurderingen.
- Aktuell for oppdatert hurtig metodevurdering.

Egnethetsvurdering fra Legemiddelverket:

- Kost-nytte analyse vil by på en rekke utfordringer grunnet begrenset dokumentasjonsgrunnlag for de relevante pasientene og sammenligningsalternativene.
- Anser metoden som aktuell for forenklet metodevurdering. Dette for å kartlegge aktuelle pasienter i senere behandlingslinjer som kan ha størst nytte/behov for metoden.
- Vurderingen bør inkludere en sammenligning av legemiddelkostnader ved behandling av elotuzumab med dagens behandlingsalternativer, og budsjettkonsekvenser.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Ingen faglige innspill. Hurtig metodevurdering støttes.

- Helse Nord RHF: Ikke mottatt faglige innspill. Oppdatering av metodevurdering anbefales. Siden forrige metodevurdering er finansieringsansvaret overført til spesialisthelsetjenesten (1/5-2017). Vurderes som kombinasjonsbehandling med andre aktuelle midler?
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen faglige innspill. Hurtig metodevurdering støttes.
- Helse Midt-Norge RHF: Faglig innspill om at en ny vurdering på kost/nytte bør gjøres da oppdatert overlevelsesdata foreligger. Forenklet metodevurdering anbefales.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Etter en totalvurdering og etter innspill fra direktoratets faggruppe som oppdaterer handlingsprogrammet, konkluderer vi med at det ikke er behov for en nasjonal metodevurdering på dette tidspunktet

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Behandling er infusjon, forskrives ikke på h-resept.

Diskusjon og/eller kommentarer i møtet:

- Statens legemiddelverk spilte inn at de kan gjøre en forenklet vurdering; en oppstilling av kostnader for de ulike legemidlene.
- Sykehusinnkjøp HF, LIS kan se på forhold knyttet til forhandlinger.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk, i samarbeid med Sykehusinnkjøp HF, LIS, om å gjøre en forenklet vurdering av elotuzumab ved behandling for myelomatose.

Sak 78-18 Forslag ID2018_041_Dabrafenib (Tafinar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner som er tidligere ubehandlet.

Forslagsstiller: Innspillsskjema sendt inn av Norsk lungekreftgruppe ved Odd Terje Brustugun.

Informasjon fra forslag:

- Metoden fikk MT i EU og Norge i 2017.
- Forslagsstiller er kjent med at søknad for denne kombinasjonsbehandling til bruk i 2.linje er sendt inn til Legemiddelverket.
- Ønsker en hurtig metodevurdering av metoden til bruk i 1.linje hos behandlingsnaive pasienter.
- Innspillet var oppe i Bestillerforum RHF sitt møte 23. april 2018 (Sak 51-18) hvor Legemiddelverket ble bedt om å gjøre en egnethetsvurdering av metoden i førstelinje, før saken tas opp igjen i Bestillerforum RHF.

Egnethetsvurdering fra Legemiddelverket:

- Legemiddelverket vurderer at evidensgrunnlaget trolig ikke er tilstrekkelig for en hurtig metodevurdering.
- Studiedesignet (enarmet), pasientgrunnlaget (få deltakere), og varighet av studien (behandlingstid = responstid) er noe av faktorene til den overnevnte vurderingen.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Beskjeden pasientgruppe, og samlet kostnad er derfor liten. Det er ønskelig at denne metodevurderingen blir prioritert. Bør prioriteres for hurtig metodevurdering.
- Helse Nord RHF: Ikke mottatt faglige innspill. Hurtig metodevurdering støttes.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen faglige innspill. Hurtig metodevurdering støttes.
- Helse Midt-Norge RHF: Ingen faglige innspill. Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.01.2014. Begge legemidlene er per orale og forskrives på h-resept.

Diskusjon og/eller kommentarer i møtet:

- Det ble presisert at det ikke står spesifisert i sakspapirene at indikasjonen er lungekreft.
- Statens legemiddelverk opplyste at det trolig ikke eksisterer nok dokumentasjon til en hurtig metodevurdering.
- Statens legemiddelverk spilte inn at de kan gjøre en forenklet vurdering; en oppstilling av kostnader for de ulike legemidlene.
- Sykehusinnkjøp HF, LIS kan se på forhold knyttet til forhandlinger.
- Folkehelseinstituttet påpekte at det bør gjennomføres mer forskning på området.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk, i samarbeid med Sykehusinnkjøp HF, LIS, om å gjøre en forenklet vurdering av dabrafenib (Tafinar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner som er tidligere ubehandlet.

Sak 79-18 Metodevarsel ID2018_042_Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av avansert leverkreft.

Informasjon fra metodevarsel:

- Legemiddel for en sjelden sykdom
- Indikasjonsutvidelse

- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- En relevant fase III studie foreligger og er avsluttet i oktober 2017.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Nord RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Sør-Øst RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Hurtig metodevurdering støttes

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHFene siden 01.05.2017. Behandling er per oral og forskrives på h-resept.

Diskusjon og/eller kommentarer fra møtet:

- Statens legemiddelverk undersøker muligheten for å gjøre en hurtig metodevurdering og bestiller dokumentasjon fra leverandør.
- Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk komme tilbake til et senere møte om det ikke er mulig å gjøre en vurdering av kostnadseffektiviteten. Det vil si dersom det blir en forenklet metodevurdering.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kabozantinib (Cabometyx) til behandling av avansert leverkreft.

Sak 80-18 Metodevarsel ID2018_043_Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platiumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.

Dette er duplikat til en tidligere bestilling (ID2017_061). Statens legemiddelverk har allerede startet prosessen og bestilt dokumentasjonspakke fra leverandør.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering er allerede startet hos Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platiumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft. Henviser til ID2017_061_Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon VI.

Sak 81-18 Metodevarsel ID2018_044_Olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi.

Informasjon fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Nytt behandlingsprinsipp i behandling av brystkreft
- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Indikasjonen har MT i USA.
- En relevant fase III studie foreligger og resultater fra studien er forventet ferdig desember 2018.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Nord RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Sør-Øst RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Hurtig metodevurdering støttes

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.07.2015. Behandlingen administreres per oral og er på h-resept.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om metodevurdering.

Sak 82-18 Metodevarsel ID2018_045_Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA).

Informasjon fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Nytt behandlingsprinsipp for granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA).
- Granulomatøs polyangitt (wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) er to former for betennelse i blodårer (vaskulitt) som hovedsakelig påvirker lunger og nyrer, men av og til også andre organer. Det antas at B-celler er involvert i visse typer vaskulitt slik som GPA og MPA.
- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge, EU, eller USA men er under vurdering hos EMA og FDA.

- Tre relevante fase III studier foreligger, to av de er avsluttet og resultater foreligger, den tredje har estimert at resultater vil foreligge i desember 2019.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Nord RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Sør-Øst RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Hurtig metodevurdering støttes

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHFene siden 01.07.2014.

Behandlingen administreres som infusjon, ikke på h-resept.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA).

Sak 83-18 Metodevarsel ID2018_046_Macimorelin til bruk ved diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne.

Informasjon fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff
- Nytt prinsipp for diagnose av veksthormonmangel
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA.
- Macimorelin er en ghrelinagonist som stimulerer sekresjon av veksthormon fra hypofysen. Nedsatt evne til produksjon av veksthormon gjenspeiles av at macimorelin ikke gir den forventede økningen av veksthormon i blodet etter administrering.
- Macimorelin administreres peroralt
- To relevante fase III studier foreligger, begge er avsluttet og resultater foreligger.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Nord RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Sør-Øst RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Hurtig metodevurdering støttes

Finansieringsdivisjonen: Diagnosetest må gjøres på sykehus og følges opp der så finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene. De må beslutte om tablettene skal inn i h-reseptordningen

Diskusjon og/eller kommentarer fra møtet:

- Bestillerforum RHF ønsker å få klarhet i hva som er bruken av legemiddelet og hva det koster; få vite omtrentlig siden ikke vet pris.
- Statens legemiddelverk bestiller dokumentasjon fra firmaet.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk om å gjøre en forenklet vurdering av legemiddelkostnader og budsjettanslag for macimorelin til bruk ved diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne.

Sak 84-18 Metodevarsel ID2018_047_Doravirin til behandling av HIV-infeksjon.

Informasjon fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff
- Doravirin er en nonnukleosid revers transkriptasehemmer.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU, eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Doravirin administreres peroralt
- En relevant fase III studie er identifisert, forventet studieslutt er 2021, primærutfallsdata er fra september 2016.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Nord RHF: Faglig innspill om ingen innvendinger mot å gjøre en metodevurdering. Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Sør-Øst RHF: Hurtig metodevurdering støttes
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Fullstendig metodevurdering støttes

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2018. Behandling er per oral og forskrives på h-resept.

Diskusjon og/eller kommentarer fra møtet:

- Statens legemiddelverk bestiller dokumentasjon fra firma.

- Kan eventuelt være aktuelt med en forenklet analyse som sammenlikner effekt og sikkerhet med relevante komparatorer.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for doravirin til behandling av HIV-infeksjon.

Sak 85-18 Metodevarsel ID2018_048_Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil som kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon.

Informasjon fra metodevarsel:

- Ny kombinasjon med et nytt virkestoff (doravirin).
- Virkestoffene er formulert som fast kombinasjonstablett.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU, eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Administreres peroralt.
- To relevante fase III studier er identifisert, forventet studieslutt henholdsvis 2020 og 2021, primærutfallsdata er fra mars 2017 og februar 2018.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering fra RHF-koordinatorene:

- Helse Vest RHF: Hurtig metodevurdering støttes.
- Helse Nord RHF: Faglig innspill om ingen innvendinger. Hurtig metodevurdering støttes.
- Helse Sør-Øst RHF: Hurtig metodevurdering støttes.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Fullstendig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen: Dette er et HIV-legemiddel som gis peroralt og finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene. Aktuell for h-reseptordning.

De 2 andre virkestoffene i kombinasjonen finnes allerede som enkeltlegemidler. En metodevurdering bør se på muligheten av å ta de 3 virkestoffene som 3 tabletter. Alle kan gis 1 gang daglig og samtidig. HIV-legemidlene bør vurderes for fullstendig metodevurdering.

Diskusjon og/eller kommentarer fra møtet:

- Statens legemiddelverk bestiller dokumentasjon fra firma.
- Kan eventuelt være aktuelt med en forenklet analyse som sammenlikner effekt og sikkerhet med relevante komparatorer.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil som kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon

Sak 86-18 ID2018_009_Donor T-celler ved hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Metoden var oppe i Bestillerforum RHF 09.03.2018 (Sak 22-18) med følgende beslutning: Bestillerforum RHF ber sekretariatet for Bestillerforum RHF om å kontakte / sende brev til Oslo universitetssykehus og Haukeland universitetssykehus for å innhente deres nåværende vurdering av hvor aktuelt det vil være eventuelt å bruke metoden utenom studier.

Begge instanser har svart og mener det er lite sannsynlig at metoden vil brukes utenom studier med det første.

Bakgrunnen er:

- Metoden har så langt ikke MT i USA, EU eller Norge.
- Metoden vil trolig være logistisk utfordrende.
- Metoden vil først og fremst være aktuell ved haploidentisk transplantasjon, noe som ikke utføres ved Haukeland Universitetssykehus ennå.
- Metoden vil være kostbar.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om metodevurdering.

Sak 87-18 ID2018_010_Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) til kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon.

Metoden var oppe i Bestillerforum RHF 09.03.2018 (Sak 23-18) med følgende beslutning: Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk diskutere saken og komme tilbake med et konkret forslag på om det bør gjøres en fullstendig metodevurdering eller hurtig metodevurdering.

Folkehelseinstituttet sin vurdering:

- Enig i at alle nye legemidler som finansieres av det offentlige skal hurtig metodevurderes, slik at beslutninger baseres på prioriteringskriteriene.
- Mest hensiktsmessig at Statens legemiddelverk gjør en hurtig metodevurdering nå for å undersøke hvorvidt prioriteringskriteriene er oppfylt for den aktuelle bestillingen og for å sikre forutsigbarhet i systemet.
- For malignt melanom har Folkehelseinstituttet allerede en helseøkonomisk modell som kan gjenbrukes. Denne indikasjonen kan være aktuell som en pilot for å lage verdibaserte anbud for legemidler. Ved å tenke langt frem og se til neste anbud om 1-4 år når ny anbudsrunde skal gjøres for malignt melanom.

Statens legemiddelverk sin vurdering:

- Vurderer at hurtig metodevurdering vil være mest hensiktsmessig.
- Ser at terapiområdet på sikt vil kunne være aktuelt for en fullstendig metodevurdering, men mener at det ikke er riktig tidspunkt nå.
- Viktig å likebehandle alle firmaer og indikasjoner, og at det er forutsigbarhet for alle parter.

Diskusjon og/eller kommentarer i møtet:

- Statens legemiddelverk spilte inn at det vil bli vanskelig å finne dokumentasjon for å gjøre en ICER.
- Kan gjøre en forenklet vurdering; en oppstilling av kostnader for de ulike legemidlene.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk om å gjøre en hurtig metodevurdering av dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) til kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon.

Sak 88-18 ID2017_111_Clostridium histolyticum (Xiapex) til behandling av voksne menn med Peyronies sykdom

Metoden var oppe i Bestillerforum RHF 18.12.2017 (Sak 191-17) med følgende beslutning: Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk lage et notat som sier hvor mange pasienter det dreier seg om, hva kostnadene for metoden blir samt beskrive konsekvensene.

Kostnader for behandling

Statens legemiddelverk har ikke klart å tallfeste total antall operasjoner som utføres årlig og heller ikke norske kostnader per operasjon. Flere norske sykehus utfører behandlingen i tillegg til mange private klinikker. En metodevurdering utført av det svenske legemiddelverket TLV konkluderer med at graftingkirugi er mest relevant alternativ til Xiapex medikamentell behandling. TLV har også vurdert at relevante pasienter bør ha diagnostisert Peyronies sykdom med kurvaturdeformitet på penis minst 60 grader. TLV antar at en slik operasjon (grafting) koster 86 000 SEK. Statens legemiddelverk har ikke tilgang til opplysninger om hvor mange slike pasienter som opereres i Norge og har heller ikke klart å finne opplysninger om kostnader for en slik operasjon. ISF/DRG kostnader for graftingkirugi er ikke spesifikk definert.

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader (maks AUP inkl. mva):

1 syklus: 8148 NOK X 2 = 16 296 NOK

4 sykluser (8149 NOK X 2) x 4 = 65 192 NOK.

- Det foreligger ikke metodevurderinger av Xiapex for noen av de godkjente bruksområder.

- I egnetthetsvurderingen har Legemiddelverket antydnet at kirurgisk behandling ved Peyronies sykdom sannsynligvis vil være relevant sammenlikningsalternativ.
- Legemiddelverket antar at kostnadsminimering er en aktuell tilnærming for å sammenlikne kostnader av kirurgi med kostnader for medikamentell behandling med Xiapex.

MT-innehaver, Swedish Orphan Biovitrum Internation AB har i mail av 04.06.2018 kommet med tilleggsopplysninger:

- Vi noterer at Legemiddelverket i sitt notat over kostnadene for Xiapex inkluderer 25% moms, noe helseforetakene ikke betaler.
- Vår erfaring er at den kortere, modifiserte protokollen dominerer i norsk klinisk praksis og at hver pasient får mellom 1-3 injeksjoner.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for clostridium histolyticum (Xiapex) til behandling av voksne menn med Peyronies sykdom

Sak 89-18 ID2018_002_Vurdering av aldersgrense for BRCA-testing ved påvist brystkreft. Bør aldersgrensen heves fra 50 til 60 år.

Metoden var oppe i Bestillerforum RHF 09.03.2018 (Sak 16-18) med følgende beslutning: Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet lage et notat som inneholder forslag til hvilke aspekter en metodevurdering minimum må dekke. Notatet skal også inneholde estimater på antall tester, hvor mange man kan regne med å identifisere, samt kostnader.

Diskusjon og/eller kommentarer i møtet:

- Notatet ble laget for å se på behovet for en fullstendig metodevurdering.
- Det er ikke behov for en metodevurdering her og notatet kan sendes til beslutning.

Beslutning:

Notat fra Folkehelseinstituttet med tittel: Vurdering av aldersgrense for BRCA-testing ved påvist brystkreft - bør aldersgrensen heves fra 50 til 60 år sendes til beslutning.

Sak 90-18 Innovative anskaffelser og Nye metoder

Bestillerforum RHF diskuterte i sitt møte 14.05.2018 to konkrete saker som berørte medisinsk utstyr. Under behandlingen av disse sakene ble det diskutert hvorvidt innovative anskaffelser kan sees i sammenheng med metodevurdering.

Kjetil Istad, Sykehusinnkjøp HF informerte i møtet om at Sykehusinnkjøp HF i sitt oppdragsdokument er blitt bedt om å bruke innovative anskaffelser i større grad.

Innovative anskaffelser bør ta utgangspunkt i et uløst behov. Anskaffelsen bør fokusere på å løse behovet, ikke på selve løsningen. Dette vil åpne et handlingsrom, et rom for innovasjon, for leverandørene som svarer på en slik utlysning.

En innovativ anskaffelse er fornuftig hvis en ønsker å anskaffe og ta i bruk nye, innovative løsninger. Sykehusinnkjøp HF vil kunne stille med nødvendig anskaffelseskompetanse for å kunne gjennomføre slike anskaffelser i samarbeid med aktuelt fagpersonell fra helseforetakene.

Der ligger nok et stort potensial med å koble Nye metoder i sterkere grad sammen med innovative anskaffelser. Sykehusinnkjøp HF ønsker å se videre på mulighetene dette gir Nye metoder og norske sykehus, og ser helt klart at et eventuelt arbeid bør kobles tett til Nye metoder for å få gjennomslagskraft.

Saken henger sammen med sak 96-18 om «Behov for samhandling mellom Nye metoder og Sykehusinnkjøp HF innen medisinsk utstyrsområdet» og kan være aktuelt tema for heldagsmøtet 10.09.2018.

Beslutning:

Bestillerforum RHF tar saken til orientering. Et tema som er aktuelt til heldagsmøte i september.

Sak 91-18 ID2018_001_Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi.

Hurtig metodevurdering er ferdigstilt fra Statens legemiddelverk.

MT-innehaver, MSD Norge har i mail av 07.09.2018 informert om følgende:

- Det er blitt en regulatorisk oppdatering vedrørende pembrolizumab (Keytruda)
- Endringen gjelder begrensning i indikasjon for behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi.
- Endringen fikk positiv CHMP opinion 31.05.2018
- Det anbefales at biomarkør benyttes som vil sikre bruk til pasienter med best mulighet for effekt
- Endret indikasjon er som følger: "Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 10

Diskusjon og/eller kommentarer i møtet:

- Bestillerforum RHF ber om en ny metodevurdering i tråd med nye opplysninger.
- Rapporten slik den foreligger sendes ikke til beslutning.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi og hvor tumor uttrykker PD-L1 med en kombinert positiv skår(CPS) ≥ 10 .

Sak 92-18 ID2016_042_Pacemaker uten elektrodeledning

Hurtig metodevurdering er ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet. Bestillerforum RHF har bedt om at rapporten diskuteres i dagens møte. Begrunnelsen er at alvorlighet og en beregning av absolutt prognosetap (ATP) bør være med i rapporten.

Folkehelseinstituttet informerte i møtet om de etterspurte dataene. Beregningene vil nå inkorporeres i rapporten og den kan deretter sendes til beslutning.

Beslutning:

Rapporten sendes til beslutning når Folkehelseinstituttet har lagt inn nye beregninger.

Sak 93-18 Klage vedrørende avslag og sen saksbehandling for kreftlegemiddelet ixazombib (Ninlaro).

Metoden var i Beslutningsforum for nye metoder 18.12.2017 med følgende beslutning: «Ixazomib (Ninlaro) i kombinasjon med deksametason og lenalidomid innføres ikke til behandling av refraktær eller residiv myelomatose».

Det er sendt inn klage fra Finn Helge Qvist vedrørende avslag og sen saksbehandlingstid samt krav om å gjøre en revurdering av metoden.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk:

- Det kan være aktuelt å gjennomføre en forenklet metodevurdering for å kartlegge hvilke pasienter i senere linjer som kan ha størst nytte/behov for ixazomib. Vurderingen bør inkludere en sammenlikning av legemiddelkostnader ved behandling med ixazomib med de alternativene som er innført per i dag, og evt. budsjettkonsekvenser.
- I tillegg til en forenklet analyse kan det være aktuelt å oppdatere tidligere metodevurdering med data fra undergruppen som har fått minst 2 tidligere behandlinger. Statens legemiddelverk sin vurdering er at det ikke kan etableres noe robust cost-utility analyse (CUA) basert på data fra denne undergruppen. Hvilke effektestimater som evt. skal benyttes, og hvordan usikkerheten i estimatene best skal belyses, blir i så tilfelle en viktig del av vurderingen. Mer modne data fra Tourmaline-MM1 studien kan evt. inkluderes.

Diskusjon og/eller kommentarer i møtet:

- Det ble presisert at en stor del av forsinkelsene skyldes sen levering av dokumentasjon fra leverandør.
- Statens legemiddelverk spilte inn at her er det best med en forenklet metodevurdering.

- Se på ulike behandlingsalternativer og hva det koster.

Beslutning:

En forenklet vurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ixazomib (Ninlaro) i kombinasjon med deksametason og lenalidomid for behandling av refraktær eller residiv myelomatose.

Sak 94-18 Overføring av legemidler mot sjeldne sykdommer i 2019.

Finansieringsdivisjonen i Helsedirektoratet informerte om at finansieringsansvaret for legemidler mot sjeldne sykdommer, MS og veksthormonforstyrrelse vil bli overført fra folketrygden til RHFene i 2019. Helsedirektoratet har laget en overføringsplan i samarbeid med de enkelte RHF-ene, Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF.

Det er ønskelig at Bestillerforum RHF gir oppdrag til Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF om å utarbeide en prioritert liste for vurdering av legemidlene som er foreslått overført. Kriteriene foreslås å være basert på egnethet for metodevurdering, utgifter per pasient og totalutgifter og om det kommer nye legemidler på samme/ lignende indikasjon. Målet er å kunne identifisere opplagte kandidater for vurdering på Bestillerforum RHF sitt møte 27. august.

Det må i tillegg besluttet kriterier for bruk (finansiering) av legemidlene etter overføring og frem til en eventuell metodevurdering foreligger. Forslag ligger i notat i saklisten til møtet 11 juni.

Diskusjon og/eller kommentarer i møtet:

- Helsedirektoratet er koordinator for prosessen med overføringen, og ønsker innspill for videre arbeid. Hver enkelt aktør må sørge for at oppgaver de har ansvar for i forbindelse med overføringen blir håndtert på en god måte, jfr. oppdrag fra HOD.
- Plan for videre prosess med vurderinger av disse legemidlene
- Statens legemiddelverk nevner at spesialistgrupperingene må tungt inn. De er positive til å gå inn i arbeidet som et samarbeid med kliniske eksperter.
- Innspill fra Bestillerforum RHF om at det er behov for å vite hva det p.t. gjøres metodevurderinger av.
- Det dreier seg i stor grad om kostbare medikamenter, og det kan dukke opp etiske problemstillinger.

Beslutning:

Sykehusinnkjøp HF lager en prioritert liste over legemidlene i samarbeid med Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet. Saken tas så opp igjen på møtet til Bestillerforum RHF i august.

Sak 95-18 Utvikling av metodevurdering ved Folkehelseinstituttet

Områdedirektør Trygve Ottersen fra Folkehelseinstituttet informerte om arbeidet de gjør mot mer effektive og nyttige metodevurderinger. Folkehelseinstituttet har utarbeidet utkast til en utviklingsplan for metodevurderinger.

Bestillerforum RHF tok saken til orientering. Saken kan være aktuell som tema på heldagsmøte i Bestillerforum RHF i september.

Sak 96-18 Behov for samhandling mellom Nye metoder og Sykehusinnkjøp HF innen medisinsk utstyrsområdet

Saken var oppe i Bestillerforum RHF 09.03.2018 (Sak 30-18) med referanse til behovet for å utvikle samhandlingen mellom Nye metoder og Sykehusinnkjøp HF innen feltet medisinsk utstyr.

Bestillerforum RHF ga i sitt møte i mars tilslutning til at saken kunne følges videre som foreslått. På denne bakgrunn inviterte Sekretariatet for Nye metoder Sykehusinnkjøp HF og alle aktører i Nye metoder til felles møte den 24.04.18 for gjennomgang og drøfting av problemstillingene. På forhånd hadde sekretariatet sendt ut skjema for kartlegging av eksisterende aktiviteter på medisinsk utstyrsområdet til Sykehusinnkjøp HF og alle aktører.

Sekretariatet for Nye metoder foreslo at sekretariatet kan følge opp saken videre og kommer tilbake til Bestillerforum RHF til høsten; eventuelt blir det en sak på heldagsmøte i september.

Sak 97-18 Anmodning til Beslutningsforum om å foreta en fornyet vurdering av beslutningen vedrørende spinraza til SMA-pasienter over 18 år.

Beslutningsforum for nye metoder har mottatt brev fra advokatfirmaet Lippestad AS vedørende anmodning om å foreta en ny vurdering av beslutningen vedrørende spinraza til SMA-pasienter over 18 år. Saken ble oversendt til Bestillerforum RHF da det gjelder spørsmål om fornyet vurdering. Pasientforeningen via advokatfirma har lagt frem et brev fra Stanford University, USA som redegjør for foreløpige funn fra behandling av voksne med SMA.

Diskusjon og/eller kommentarer i møtet:

- Brevet fra Stanford er et brev og ikke en vitenskapelig artikkel, og ikke engang et abstrakt.
- Det er få pasienter, kort observasjonstid og det mangler mye informasjon.
- Dokumentasjonen er ikke egnet til å foreta en ny metodevurdering.

Saken besvares av Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 98-18 Eventuelt

Sekretariatet for Bestillerforum RHF informerte om to saker:

1. Det blir heldagsmøte i Bestillerforum RHF 10. september 2018.
2. Firma har trukket MT-søknad for ID2018_036_Masitinib til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS). Oppdraget om hurtig metodevurdering blir derfor avbestilt.

Saksnummer 100-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_049 Blodprøvebasert test ved preeklampsi (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: Roche Diagnostics Norge As
- Blodprøvebasert test som måler to biomarkører; sFlt-1 og PIGF. En ratio mellom de to biomarkørene brukes til å anslå sannsynligheten for utvikling av svangerskapsforgiftning innen de neste 1-4 ukene.
- Testen tilbys kvinner i tredje trimester med mistanke om økt risiko for utvikling av svangerskapsforgiftning, forslagsstiller estimerer at dette omfatter 7-10% av alle gravide kvinner.
- Dagens tilbud til gravide med forhøyet blodtrykk og protein i urin (risikogruppen) består av tett poliklinisk oppfølging på sykehus. Behov for eventuell innleggelse vurderes.
- Svangerskapsforgiftning er en uforutsigbar tilstand både når det gjelder tidspunkt for når symptomene starter og forløper (tekst fra FHI). Forslagsstiller hevder at ved å benytte seg av deres blodprøvebaserte test vil man kunne unngå unødige innleggelser, da testen kan si med høy sikkerhet sannsynlighet for utvikling av svangerskapsforgiftning. Testingen vil også kunne gi økt trygghet til kvinner med klinisk mistanke om svangerskapsforgiftning.

Egnethetsvurdering fra FHI (hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- Det foreligger en systematisk oversikt av metoden og liknende metoder fra andre produsenter i forbindelse med utarbeidelse av engelske retningslinjer fra 2016.
- Det foreligger relevante kliniske studier.
- Metodens mulige nytte er knyttet til færre sykehusinnleggelser uten endret risiko i form av færre uønskede hendelser inkludert mødredødsfall og dødfødsler.
- Metoden kan potensielt påvirke sikkerhetsprofilen knyttet til akuttinnleggelser, mødredødsfall og dødfødsler.
- Metoden vil gi økte kostnader knyttet til laboratorieanalyser, men disse vil kunne være små ifht reduserte kostnader knyttet til sykehusinnleggelser.
- Metoden vil kunne påvirke anbefalinger om oppfølging av pasienter referert i nasjonale retningslinjer for svangerskapskontroller.
- Metoden er egnet for mini-metodevurdering, den bør ikke prioriteres for vurdering på nasjonalt nivå. Et argument *for* det vil være å sikre likeverdig praksis.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det kan være nyttig med en nasjonal metodevurdering, men det bør presiseres mer hvem man skal bruke den på. Kvinneklubben er usikre på om det egentlig blir ressursbesparende som produsenten hevder, spesielt med tanke på konsekvensene i forhold til innleggelse (Tenk da spesielt på de kvinner som er kommet forbi uke 34, med behov for BT behandling/ evt. klinikk som oftest styrer behov for innleggelse. Ikke hvorvidt en test gir en lav eller høy sannsynlighet for preeklampsiutvikling i løpet av en uke). En test som kan brukes fra 2. trimester ville nok hatt mer nytteverdi. En test, som slikt beskrevet, bør ses på i lys av kost-nytte effekt».

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering: Usikkert om metodevurdering bør prioriteres slik forslaget foreligger nå.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: *Anbefaling: imøteser en metodevurdering på dette feltet, der kost-nytte vurderes. Metoden har klinisk relevans og interesse.* I tillegg til screening bør også bruken av disse morkakeassosierte proteinene vurderes ved bruk av kompliserte svangerskap. Der det ikke alltid er lett å konkludere om det er økende morkakesvikt og preeklampsi-forverring eller om det er forverring av grunntilstanden (slik som hos nyresyke): Konsekvensen for behandlingen er viktig. Klinikere vil gjerne ha disse testene inn i prøverepertoaret utenom forskning også for (etablert) preeklampsi-vurdering.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen av sakene gis samlet vurdering, men drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Anslaget 7-10% av gravide kvinner med økt risiko for preeklampsi som har nytte av testen i tredje trimester er udokumentert. Innføring av metoden vil ikke redusere liggedøgn eller spare ressurser i spesialisthelsetjenesten. Metoden har lite klinisk mereffekt da screeningen i tredje trimester anses som for sent til å forebygge preeklampsi.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering prioriteres ikke.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Det er behov for en metodevurdering. Nice anbefaler en liknende test, mulig det finnes mange slike tester.

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 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☒

Kontaktinformasjon:

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

Roche Diagnostics Norge AS

Navn på kontaktperson:

Tove Ofstad

Telefonnummer:

91339331

E-postadresse:

tove.ofstad@roche.com

Dato og sted:

10.mai 2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

En enkel blodprøve for økt trygghet for gravide med mistanke om preeklampsi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Dette er en blodprøve, hvor man analyserer to biomarkører, sFlt-1 og PIGF, og angir en ratio. Denne blodprøve tilbys gravide kvinner i tredje trimester hvor det foreligger mistanke om utvikling av preeklampsi. Ratioens størrelse vil kunne si noe om sannsynligheten for utvikling av preeklampsi innen de neste 1-4 ukene.

Er ratio under 38, kan med 99,3% sikkerhet utelukke utvikling av Preeklampsi neste 7 dager, og med 94,3% sikkerhet utelukke utvikling av preeklampsi de neste 4 uker.

De aller fleste sykehus i Norge i dag, har instrumenter på sykehuslaboratoriet som kan utføre denne testen, innføring av testen medfører derfor ingen stor investeringskostnad.

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?)

Gravide med forhøyet blodtrykk, evt proteinuri etc, vil bli fulgt opp poliklinisk på sykehus. Dette kan være uspesifikke symptomer. Ved utviklet preeklampsi, er forløsning den endelige løsning for å sikre overlevelse av mor, samt barn. Kvinner med økt risiko for preeklampsi følges tett opp, og ved mistanke om utvikling av preeklampsi, vil man vurdere innleggelse for observasjon. Noen av disse innleggelsene er ikke nødvendige. Ved å benytte ratioen i tillegg til dagens praksis tredje trimester, kan man med høy sikkerhet sende kvinner hjem som har en lav verdi ratio <38. Disse vil ikke utvikle preeklampsi de neste 7 dagene.

4. Hva gjelder forslaget?	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 tatt i bruk i klinisk praksis?	☐	☒
Hvis ja – metode 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: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

"Aid in diagnosis and short term prediction"

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

En blodprøve som tas poliklinisk når kvinnen likevel er inne til oppfølging, screening av gravide kvinner med forhøyet blodtrykk, proteinuri hvor man mistenker mulig utvikling av preeklampsi.

6. Metodens bruksområde:

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

Blodprøven forslås brukt hos gravide i tredje trimester med klinisk mistanke om utvikling av preeklampsi for å kunne utelukke dette hos en del av kvinnene.

7. Finansieringsansvar Ja Nei

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

Polikliniske tester, sykehus laboratorier vil i hovedsak utføre disse testene.
Spesialisttjenesten har finansieringsansvar for eventuell innleggelse som ved bruk av testen kan unngås hos den delen av kvinnene som har en ration < 38-.

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

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?))

Gravide kvinner i tredje trimester, hvor det er klinisk mistanke om utvikling av preeklampsi (forhøyet blodtrykk, proteinuri etc)

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, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

Bedre pasienthåndtering, derav unngå unødvendig innleggelse (besparelse av liggedøgn), pasientsikkerhet: trygghet for kvinnene og klinikere som kan sende pasienten hjem i 7 dager uten bekymring.

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

Denne testens ratio vil kunne gjøre gravide kvinner og deres behandlede lege trygge på status for utvikling av preeklampsi, da ratio <38 gir en visshet om at de med 99,3% sikkerhet ikke vil utvikle preeklampsi neste 7 dagene. Dette medfører trygget og reduserer behovet for unødvendige innleggelser. Kvinner som ellers ville vært lagt inn, vil kunne være hjemme med familien.

Laboratoriet vil ikke ta i bruk en slik test uten at klinikken etterspør. Og nye metoder vil ikke bli tatt i bruk uten metodevurdering. En minimetodevurdering gir kun beslutningsgrunnlag for et HF om innføring. Preeklampsi er alvorlig for alle gravide kvinner som blir rammet, og dette bør innføres nasjonalt som et «screeningstilbud» til de 7-10% av gravide kvinner i tredje trimester hvor man klinisk mistenker preeklampsiutvikling.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Høy

Forventet effekt

Bedre pasient håndtering av gravide i tredje trimester. Trygghet for klinikere og kvinner.
Færre liggedøgn.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Testen vil kunne gi øket sikkerhet for gravide kvinner. Det foreslås å innføre en enkelt blodprøve hos gravide kvinner på et tidspunkt hvor det klinisk mistenkes utvikling av preeklampsi, slik at kvinnene på dette tidspunkt, uansett er under tett oppfølging av spesialisthelsetjenesten.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

7-10% av alle graviditeter, knapt 6000 av i alt 60 000 gravide kvinner

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Kvinner som ellers ville blitt lagt inn til observasjon, vil trygt kunne sendes hjem, derfor redusert ressursbruk i helsetjenesten

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

Dette vil gjelde gravide kvinner i tredje trimester hvor det foreligger mistanke om preeklampsi. Disse er allerede på kontroll poliklinisk på sykehuset, og i den forbindelse kan man enkelt ta denne blodprøven. Ingen stor revisjon, kun et tilleggspunkt.

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.)

<https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>

<https://www.nice.org.uk/guidance/dg23/resources/nice-diagnostics-adoption-support-for-plgfbased-testing-to-help-diagnose-suspected-preeclampsia-insights-from-the-nhs-pdf-3385449084661>

Zeisler, H. et al. (2016). *N Engl J Med* 374, 13-22.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zeisler%2C+H.+et+al.+2016.+N+Engl+J+Med+374%2C+13-22>

Verlohren, S. et al. (2010). *Am J Obstet Gynecol* 202(2), 161.e1-161.e11.

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Verlohren%2C+S.+et+al.+2012.+Am+J+Obstet+Gynecol+202\(2\)%2C+161.e1-161.e11](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Verlohren%2C+S.+et+al.+2012.+Am+J+Obstet+Gynecol+202(2)%2C+161.e1-161.e11)

Stepan et al. (2015). *Ultrasound Obstet Gynecol* 45, 241-246

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369131/>

Levine RJ, et al. 2004. *N Engl J Med* 350, 672–683;

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Levine+RJ%2C+et+al.+2004.+N+Engl+J+Med+350%2C>

Klein E, et al. 2016. *PLoS One* 11, e0156013;

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Klein+E%2C+et+al.+2016.+PLoS+One+11%2C+e0156013>

Verlohren S, et al. 2012. *Am J Obstet Gynecol* 206, e1–8;

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000672>

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

Roche Diagnostics

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

CE IVD godkjent

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

Helseøkonomiske publikasjoner fra Italia og UK:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1242122>

Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 765–771. M Vatish

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ultrasound+Obstet+Gynecol+2016%3B+48%3A+765%E2%80%93771>

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.)

Er ansatt i Roche Diagnostics som er produsent av denne type tester.

Blodprøvebasert test (Elecsys Preeklampsi sFlt-1 & PIGF) ved mistanke om svangerskapsforgiftning (preeklampsi)

Type metode	Utstyr; Diagnostikk
Område	Gynekologi og obstetikk
Generisk navn	SFlt-1 og PIGF ratio ved mistanke om svangerskaps forgiftning
Produktnavn	Elecsys sFlt-1 & PIGF
Produsent	Roche Diagnostics Norge AS
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er tilgjengelig i Norge nå, men er ikke tatt i omfattende bruk. Analyseinstrumenter for metoden er i bruk ved flere sykehus i Norge (1). Metoden er CE merket, men så vidt vi kjenner til, foreløpig ikke godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i USA. Det foreligger andre leverandører av liknende tester (2), dette metodevarselet er avgrenset til Elecsys sFlt-1 & PIGF.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er basert på en immunologisk analyse (immunoassay) av en blodprøve, hvor forholdet (ratio) mellom to biomarkører, løslig fms-lik tyrosinkinase 1 (sFlt-1) og placentalt vekstfaktor (PIGF), måles. Forholdet mellom markørene vil benyttes til å anslå sannsynligheten for utvikling av svangerskapsforgiftning (preeklampsi) innen de neste 1 til 4 ukene. Indikasjon for metoden er gravide i tredje trimester hvor det foreligger mistanke om utvikling av svangerskapsforgiftning (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Svangerskapsforgiftning er en tilstand hvor gravide får forhøyet blodtrykk og økt proteinnivå i urinen. Ved alvorlige tilfeller kan man få hevelse i hender, føtter og ansikt. Ved svangerskapsforgiftning vokser ikke morkaken som den skal. Barnet kan få for lite næring, og cellene i morkaken sender ut kjemiske forbindelser i blodstrømmen som påvirker moren. Svangerskapsforgiftning følges nøye opp på grunn av risikoen for utvikling av alvorlige tilstander som HELLP syndrom og eklampsi. HELLP syndrom kjennetegnes av svært høyt blodtrykk og nedbryting av røde blodceller (HEmolyse), forhøyet leverfunksjon (Elevated Liver Function) og lave blodplater (Low Plateletes). Som oftest foreligger symptomer på svangerskapsforgiftning ved HELLP syndrom. Eklampsi arter seg som krampeanfall og er en svært farlig tilstand for mor og barn (3,4). Svangerskapsforgiftning øker også faren for andre komplikasjoner ved svangerskap og fødsel og er den vanligste årsaken til at kvinner dør under svangerskap i Norge (3,4). Ved mild svangerskapsforgiftning, er det ofte bare behov for noen flere svangerskapskontroller. Sykehusinnleggelse kan i alvorlige tilfeller være nødvendig inntil barnet er født. Noen ganger må barnet forløses før termin.

Vi har ikke hentet inn informasjon om antall pasienter med mistanke om svangerskapsforgiftning eller antall sykehusinnleggelser grunnet svangerskapsforgiftning. Forslagsstiller angir at testen kan være aktuell for 7 til 10 % av de gravide, dvs ca 6000 pasienter per år. Basert på tall fra Medisinsk fødselsregister ble det i 2015 påvist 1563 tilfeller av preeklampsi i Norge, noe som tilsvarer en forekomst på 26,5 per 1000 gravide. Antall tilfeller eklampsi var 22 (0,4 per 1000 gravide). Antall tilfeller av HELLP var 81 (1,4 per 1000 gravide). I gjennomsnitt er forekomsten av mædredødsfall forbundet med svangerskap og fødsel i Norge per år ca 5 per 100 000 fødsler. Alvorlig svangerskapsforgiftning i form av HELPP eller eklampsi utgjør 30 % av disse. Andelen svangerskap hvor fødselen ble igangsatt på grunn av svangerskapsforgiftning var 20 % i perioden 1991-2003. I samme periode var antall dødfødsler ved svangerskapsforgiftning i gjennomsnittet 0,6 mot 0,4 i svangerskap uten svangerskapsforgiftning (4).

Dagens tilbud

Alle gravide i Norge har tilbud om svangerskapskontroll hvorav blodtrykk, blodprosent og urinprøver utføres ved hver kontroll. Svangerskapsforgiftning påvises i dag på bakgrunn av disse prøvene og symptomer (6). Gravide med mistanke om svangerskapsforgiftning følges opp av spesialisthelsetjenesten (7). Blodprøver for påvisning av svangerskapsforgiftning er ikke omfattet av nasjonale anbefalinger (6), men noen sykehus har tatt dette i bruk for oppfølging ved mistanke om svangerskapsforgiftning.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Metoden og liknende metoder fra andre produsenter er vurdert i en systematisk oversikt utarbeidet i forbindelse med engelske retningslinjer fra 2016 (2). Det foreligger også andre oppdaterte systematiske oversikter som kan være aktuelle (ikke vist).

Kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av flere kliniske studier, de antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen nedenfor. Vi har også identifisert andre studier (ikke vist) og flere studier er nevnt av forslagsstiller. Vi har ikke undersøkt studiene i detalj, men publiserte data er antageligvis avgrenset til testens prediktive verdier. Vi har identifisert en pågående randomisert kontrollert studie (NCT03231657) identifisert med kliniske utfallsmål (se under).

Populasjon (N=antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
1270 gravide	Elecsys Flt1/P1GF ratio	Ingen kontrollgruppe	Prediktive verdier	PROGNOSIS	Publiserte resultater foreligger og studien er vurdert (2)
2536 gravide med mistanke om preeklampsi	sFlt1/P1GF ratio	Vanlige rutine uten test	Uønskede hendelser (kompositt skår) inkludert bl.a: prematur placenta løsning og dødfødsler	EuroPE NCT03231657	Første data analyse 2020, antatt avsluttet 2021

*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til færre sykehusinnleggelser uten endret risiko i form av færre uønskede hendelser inkludert mødredødsfall og dødfødsler. I tillegg bør pasienttilfredshet vektlegges. Testens prediktive evner til å utelukke svangerskapsforgiftning er surrogater for kliniske utfallsmål.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metoden kan potensielt påvirke sikkerhetsprofilen knyttet til akuttinnleggelser, mødredødsfall og dødfødsler.
Kostnader / Ressursbruk	☒	Metoden vil gi økte kostnader knyttet til laboratorieanalyser, men disse vil kunne være små ifht reduserte kostnader knyttet til sykehusinnleggelser.
Kostnadseffektivitet	☐	Det er sannsynligvis ikke behov eller godt nok dokumentasjonsgrunnlag for en kostnadseffektivitetsanalyse.
Organisatoriske konsekvenser	☐	Metoden har ikke store organisatoriske konsekvenser som må beskrives spesielt.
Etikk	☐	Metoden har ingen store etiske utfordringer som må beskrives spesielt, men brukerperspektivet knyttet til å kunne være hjemme og samtidig føle trygghet bør tillegges vekt i vurderingen.
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Metoden vil kunne påvirke anbefalinger om oppfølging av pasienter (6) referert i nasjonale retningslinjer for svangerskapskontroller (5).

Hva slags metodevurdering kan være aktuell (Egnethetsvurdering for Nye Metoder utført av Folkehelseinstituttet)

Vurdering gjennom Nye metoder	☒	Metoden er beregnet for oppfølging av pasienter i spesialisthelsetjenesten, det foreligger relevant klinisk forskning og metoden er egnet for vurdering gjennom Nye metoder.
Mini-metodevurdering	☒	Metoden er egnet for vurdering i sykehusene. Kostnader vil kunne variere avhengig av investeringsbehov i analyseutstyr.
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Tilbudet oppfattes ikke som screening siden det er tiltenkt oppfølging av pasienter med mistanke om svangerskapsforgiftning. Vi vurderer at metoden ikke skårer høyt for vurdering på nasjonalt nivå, men metodens introduksjon kan være variabel og metoden kan påvirke nasjonale anbefalinger. Et argument for vurdering på nasjonalt nivå er å sikre likeverdig praksis.
Hurtig metodevurdering	☒	Metoden har kommersielle produsenter som vil kunne sende inn dokumentasjon og kostnadsanalyser, det foreligger flere produsenter av liknende metoder som kan ha ulikt dokumentasjonsnivå. Det bør avklares om det er behov for å vurdere metoden på gruppenivå eller enkeltvis.
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Formidling og oppdatering av eksisterende systematiske oversikter kan være aktuelt.

Hovedkilder til informasjon

1. Blodprøvebasert test ved preeklampsi, Forslagskjema NyeMetoder ID2018_049 Hentet 08.08 fra <https://nyemetoder.no/metoder/blodprøvebasert-test-ved-preeklampsi>

2. [*PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia \(Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio\)*](#). (2016). (Diagnostics guidance [DG23]). London: National Institute for Health and Care Excellence.
3. Helsenorge.no, Svangerskapsforgiftning. Hentet 08.08.2018 fra <https://helsenorge.no/gravid/svangerskapsforgiftning>.
4. Folkehelsinstituttet, Fakta om svangerskapsforgiftning (preeklampsi). Hentet 08.08.2018 fra: <https://www.fhi.no/fp/gravide-og-fodende-kvinner-helse/fakta-om-svangerskapsforgiftning/>
5. Helsenorge.no, Svangeskapskontroller Hentet 08.08.2018 fra: <https://helsenorge.no/gravid/svangerskapskontroller>
6. [*Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen*](#). (25. juni 2018). Oslo: Helsedirektoratet.
7. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi (Pasientinformasjon 2016) Hentet 08.08.2018 fra <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/Hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/>

Første varsel 08.09.2018

Siste oppdatering 08.09.2018

Saksnummer 101-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_050 Automatisert utskifting (afereze) av røde blodceller (Metodvarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter automatisert utskifting (afereze) av røde blodceller i behandling av sigdcelleanemi.
- Metoden (Spectra Optia Apheresis) ble første gang CE merket i 2007 som klasse IIb medisinsk utstyr. Den nyeste versjonen ble FDA godkjent i 2018. Metoden er tilgjengelig i Europa, men vi vet ikke hvor omfattende bruken er.
- En afereze- maskin, som består av programvare og engangsrør for sortering, sorterer ut syke røde blodceller og tilbakefører plasma og andre celler tilbake til pasienten.
- Behandlingen kan sammenlignes med transfusjon, men er automatisert, gjøres på kortere tid og lengre mellomrom mellom hver behandling.
- Dagens behandling har som mål å forebygge infeksjon og å lindre akutte, og etterhvert kroniske, følgesykdommer. Behandling omfatter blant annet bruk av antibiotika, blodtransfusjoner, hydroksyurea og allogen stamcelletransplantasjon.
- En internasjonal metodevurdering fra 2016 er under oppdatering, ny vurdering er planlagt ferdigstilt i 2019. I 2016 forelå det over 30 kliniske studier, ingen var randomiserte kontrollerte studier, men seks studier sammenliknet metoden med manuell utskifting av røde blodceller.
- Metodens forventet nytte ligger i færre og raskere transfusjonsbehandlinger. Det er kostnader knyttet til innkjøpt og drift.
- Metoden er egnet for mini-metodevurdering, men siden metoden dekker et umøtt behov hos en liten gruppe pasienter kan det være aktuelt med nasjonale anbefalinger - hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: *Anbefaling: en metodevurdering kan være verdt å gjøre.* Metoden har klinisk relevans og interesse, særlig fordi den implementeres flere steder i Norge, og vi må anta at pasienttilfanget vil stige. I dag behandles pasientene med hydroxyurea, en evidens-basert behandling. Ikke alle pasienter tåler dette medikamentet og det er kontraindisert ved svangerskap samt hos kvinner og menn med barneønske.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen av sakene gis samlet vurdering, men drøftes i møtet.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Usikker på behovet for metoden da aktuell pasientgrunnlag dreier seg trolig om et fåtalls personer.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering prioriteres ikke.

Innspill fra Helsedirektoratet: Ingen innspill.

Automatisert utskifting (aferease) av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

Type metode	Utstyr
Område	Blod
Generisk navn	automatisert aferese
Produktnavn	Spectra Optia Apheresis System
Produsent	Terumo BCT https://www.terumobct.com/spectra-optia
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden (Spectra Optia Apheresis) ble første gang CE merket i 2007 som klasse IIb medisinsk utstyr. Den nyeste versjonen ble FDA godkjent i 2018. Metoden er tilgjengelig i Europa, men vi vet ikke hvor omfattende bruken er. Spectra Optia har også CE merke for andre indikasjoner (1).

Vi kan ikke utelukke at det finnes liknende metoder fra andre produsenter.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter automatisert utskifting (aferease) av røde blodceller i behandling av sigdcelleanemi. Aferese eller terapeutisk hemaferese betegner behandling blod fra en giver blod hvor enkeltkomponenter blir trukket ut av blodet før blodet (uten komponentene) gis tilbake til giveren. I dette tilfelle blir syke røde blodceller erstattet av friske røde blodceller. Systemet består av en aferese-maskin, programvare og engangsrør for sortering. Sorteringen baserer seg på en optisk deteksjonsteknologi som registrerer cellene, og selekterer og fjerner de blodkomponenter ved kontinuerlig-flyt-sentrifugering. Plasma og andre celler blir tilbakeført pasienten. Behandlingen kan sammenlignes med transfusjon, men er automatisert, gjøres på kortere tid og med lengre mellomrom mellom hver behandling.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sigdcelleanemi er en **recessivt (vikende) nedarvet** blodsykdom som er karakterisert ved at de røde blodcellene (**erytrocyttene**), som normalt er skiveformede, blir sigdformede når de avgir oksygen. Formen på blodcellene kan føre til små blodpropper i blodårene og hindre oksygentransport til vev. Dette kan skape betennelse, arrvev og dårlig organfunksjon. Følgesykdommer er derfor mange og varierer i alvorlighetsgrad.

Sigdcelleanemi finnes hovedsakelig i sentrale deler av Afrika, hvor det i enkelte områder kan være nesten 40 % av befolkningen som er rammet. I Norge er dette en sjelden sykdom som i 1997 tilsvarte 15 tilfeller (1). Etterhvert som Norge får et større innslag av ulike etniske grupper, vil vi forvente en økt prevalens av sykdommen. Vi har ikke funnet informasjon om dagens prevalens.

Dagens behandling

Behandlingen er fokusert på forebygging av infeksjon og lindring av akutte, og etterhvert kroniske, følgesykdommer. Behandling omfatter blant annet bruk av antibiotika, blodtransfusjoner, hydroksyurea og allogen stamcelletransplantasjon (2,3). Aferese for sigdcelleanemi eller automatisert aferese er ikke spesifikt beskrevet i den nasjonale veilederen for blodtransfusjon (4).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Metoden ble vurdert i mars 2016 ved oppdatering av en engelsk veileder om metoden, veilederen er under oppdatering og en ny vurdering er planlagt ferdigstilt i 2019 (6).

Kliniske studier

Det forelå i 2016 over 30 kliniske studier, ingen var randomiserte kontrollerte studier, men seks studier sammenliknet metoden med manuell utskifting av røde blodceller (6).

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Forventet nytte ligger i færre og raskere transfusjonsbehandlinger
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Uklart, men klasse IIb utstyr
Kostnader / Ressursbruk	☒	Innkjøp og drift
Kostnadseffektivitet	☒	I vurdering for engelske anbefalinger inngår det en kostnadseffektivitets analyse

Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Vi utelukker ikke at det finnes annet lignende utstyr

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☒	Metoden er egnet for vurdering i sykehusene, men siden metoden
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	dekker et umøtt behov hos en liten gruppe pasienter kan det være aktuelt med nasjonale anbefalinger
Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Det kan være aktuelt å formidle resultatene i eksisterende kunnskapsgrunnlag.

Hovedkilder til informasjon

- (1) Græsdal mfl Talassemi og sigdcellesykdom i Norge Tidsskr Nor Legeforen 121: 678-80 2001
<https://tidsskriftet.no/2001/02/klinikk-og-forskning/talassemi-og-sigdcellesykdom-i-norge>
- (2) [Handlingsprogram for pasienter med sigdcelleanemi - Legeforeningen](http://legeforeningen.no/PageFiles/5783/Handlingsprogram%20for%20sigdcelleanemi%20%202016v3.pdf) Lastet ned fra <http://legeforeningen.no/PageFiles/5783/Handlingsprogram%20for%20sigdcelleanemi%20%202016v3.pdf>
- (3) Sigdcellesykdom helsenorge.no Oppdatert 21.10.2016, Lastet ned fra: <https://helsenorge.no/sykdom/blod-og-lymfe/sigdcellesykdom> 15.05.2018
- (4) Veileder for transfusjonstjenesten i Norge utgave 7.3 017 Helsedirektoratet
<https://www.giblod.no/portals/GiBlod/Dokument/Veiledninger/Veileder%20for%20transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20versjon%207.3%20mars%202017.pdf>
- (5) [Spectra Optia for automatic red blood cell exchange in patients with sickle cell disease](#). (mars 2016). (Medical technologies guidance [MTG28]). [London]: National Institute for Health and Care Excellence.
- (6) [Spectra Optia Apheresis System for automated red blood cell exchange in patients with sickle cell disease: External Assessment Centre report](#). (2015). Newcastle upon Tyne: Newcastle upon Tyne Hospitals; York Health Economics Consortium External Assessment Centre.

Første varsel 15.05.2018

Siste oppdatering 15.05.2018

Saksnummer 102-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_051 Fettsuging (lipektomi) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden er å betrakte som kirurgisk prosedyre. CE merking av utstyr spesifikt for denne indikasjonen er antageligvis i liten grad prioritert av produsenter. Metoden tilbys til utvalgte lymfødempasienter i England, og er trolig til ikke tatt i bruk i Norge.
- Metoden innebærer bruk av sug for å fjerne væskeansamling og overflødig fettvev i lemmer affisert av lymfødem. Først gjøres noen snitt i lemmen, og kanyler som er koblet til en vakuumpumpe settes inn i snittene. Deretter fjernes ødematøs fettvev ved vakumsug rundt og langs hele lemmen. Prosedyren gjøres vanligvis under generell anestesi, men regional nerveblokkering er også mulig. Pasienten er innlagt i tre til syv dager etter prosedyren. Det benyttes skreddersydde kompresjonsplagg som revideres tre til fire ganger ilt det første året. Kompresjonsplagg brukes til ødemvolumet er redusert så mye som mulig, og en stabil tilstand er nådd.
- Lymfeødem er utfordrende å behandle og det finnes ingen kurativ behandling. Ved utvikling av lymfeødem er det viktig å iverksette tiltaket raskt. Komplette fysikalske lymfødembehandling tilbys. Behandlingsmetodene består gjerne av manuell lymfedrenasje og kompresjonsbehandling (for eksempel bandasjering og/eller strømpetilpasning). Andre behandlingsmetoder som brukes er pulsator, nøye hudpleie og øvelser. Ved infeksjoner gis antibiotika.
- Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt fra 2017 og en engelsk veileder med tilhørende kunnskapsgrunnlag.
- Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som nedsatt sykkelighet, økt livskvalitet og økt pasienttilfredshet og endret risikoprofil målt som færre lymfeødem assosierte alvorlige komplikasjoner.
- Metoden er forbundet med høy risiko.
- Pasienter som tilbys metoden bør vurderes av et spesialisert team.
- Metoden er egnet for mini-metodevurdering og annet. Se utfyllende kommentarer fra FHI.

Innspillskjema og uttalelse fra Norsk Plastikkirurgisk Forening (vedlagt).

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: *Anbefaling: Ja, en metodevurdering er ønskelig.* Det finnes noe publisert materiale på dette. Det er ikke en etablert behandling i Norge, og det er omdiskutert hvor nyttig behandlingen er. Den som har mest erfaring i Norden er Haakan Brorson (Sverige). Det har definitivt

NYE METODER

klinisk relevans og interesse da gruppen er stor og det er begrenset behandlingstilbud per dags dato.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen av sakene gis samlet vurdering, men drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Det ses ikke et behov for en nasjonal metodevurdering.

1. Ved tilstanden "kronisk lymfødem" er det i tillegg til evt. fettsuging også aktuelt å gjøre kirurgisk behandling med mikrokirurisk teknikk og anastomose mellom lymfekar og vene for å gjenopprette drenasjen av lymfeveske. Det er et prosjekt ved OUS (<https://www.sthf.no/helsefaglig/forskning-og-innovasjon/forskningsprosjekter/inngrep-mot-lymfodem#om-studien>).
2. Ved lidelsen "lipødem" (som er en annen tilstand med annen etiologi) kan det være aktuelt med fettsuging. Det er startet med dette så vidt ved UNN. Direktoratet har et oppdrag om dette med frist 1.12.

Ved begge tilstander må kirurgi med fettsuging evt. kombineres med konservative metoder pre- og postoperativt.

Fettsuging (lipektomi) ved kronisk lymfødem

Type metode	Annet; Prosedyre
Område	Blod; Kirurgi
Generisk navn	Fettsuging (lipektomi)
Produktnavn	Ikke relevant
Produsenter	Ikke relevant
Finansiering	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er så vidt vi kjenner til ikke tatt i bruk i Norge.

Metoden er å betrakte som kirurgisk prosedyre. Det finnes flere produsenter av relevant utstyr, en produsent leverte dokumentasjon ved oppdatering av engelske retningslinjer (1). CE merking av utstyr spesifikt for denne indikasjonen er antageligvis i liten grad prioritert av produsenter. Metoden tilbys til utvalgte lymfødempasienter i England.

Beskrivelse av den nye metoden

Fettsuging (lipektomi) ved kronisk lymfødem innebærer bruk av sug for å fjerne væskeansamling og overflødig fettvev i lemmer affisert av lymfødem. Først gjøres noen snitt i lemmen, og kanyler som er koblet til en vakuumpumpe settes inn i snittene. Deretter fjernes ødematøs fettvev ved vaksug rundt og langs hele lemmen. Prosedyren gjøres vanligvis under generell anestesi, men regional nerveblokkering er også mulig. Antibiotika blir vanligvis foreskrevet etter det kirurgiske inngrepet. En kompresjonsbandasje påføres lemmen umiddelbart etter fettsuging for å kontrollere blødning, og for å forhindre postoperativt ødem. Pasienten er innlagt i tre til syv dager etter prosedyren, hvor lemmet er opphøyd. Omtrent to uker etter prosedyren blir skreddersydde kompresjonsplagg brukt. Dette plagget må revideres tre eller fire ganger i løpet av det første året, til ødemvolumet er redusert så mye som mulig, og en stabil tilstand er nådd (1).

Det foregår også studier der

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfødem er en kronisk sykdom som skyldes redusert transportkapasitet i lymfesystemet. Dette medfører at lymfevæske vil sive ut i vevet og gi væskeansamling og hevelse. Det skilles mellom to typer lymfødem, primær og sekundær, hvorav sistnevnte er den største gruppen (1). Primær lymfødem kan være arvelig og kan oppdages ved fødsel, tidlig barneår, eller dukker ofte opp i forbindelse med pubertet, eller ved andre hormonelle endringer. I ca. 30 % av tilfellene skyldes primær lymfødem medfødte defekter i lymfeårene. Sekundær lymfødem oppstår på grunn av underliggende sykdom, når lymfesystemet blir påført en skade ved operasjon eller lignende. Som oftest oppstår dette etter fjerning av lymfeknuter som følge av en kreftoperasjon (for eksempel brystkreft eller livmorhalskreft) og/eller ved strålebehandling (2,3,4). 15 til 20 % av alle som fjerner lymfeknuter i armhulen etter brystkreft utvikler lymfødem (3). Alle deler av kroppen kan rammes, oftest armer og ben. Hevelse i den kroppsdelen som er rammet er det viktigste symptomet på lymfødem. Andre symptomer på lymfødem kan være ubehag, prikking, tyngdefølelse, smerte eller stivhet. Lymfødem kan kompliseres ved gjentatt infeksjon, som ytterligere ødelegger lymfekarene og forverrer tilstanden (1). I Norge er det ca. 10 000 pasienter med lymfødem, og 85 % er kvinner (5). Ved utvikling av lymfødem er det viktig å iverksette tiltak raskt, da ubehandlet lymfødem over lengre tid er vanskelig å redusere.

Dagens behandling

Lymfødem er utfordrende å behandle og det finnes ingen kurativ behandling. Komplette fysikalske lymfødembehandling består av to faser. I første fase er målet blant annet å forbedre lymfesirkulasjonen i de gjenværende lymfebanene, som igjen kan redusere hevelse, smerte og ubehag. I andre fase jobbes det med å bevare og forbedre resultatet fra fase en (1). Tradisjonelt har fysioterapeuter, ofte med spesialkompetanse, utført behandlingen (3). Behandlingsmetodene består gjerne av manuell lymfedrenasje og kompresjonsbehandling (for eksempel bandasjering og/eller strømpetilpasning). Andre behandlingsmetoder som brukes er pulsator, nøye hudpleie og øvelser. Ved infeksjoner gis antibiotika (1,5).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen oppdaterte relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert. Det ble identifisert en mini-metodevurdering om «Lymfovenøs bypass» (se [ferdigstilte mini-metodevurderinger](#)) som representerer et annet kirurgisk tilbud under utprøving til utvalgte pasienter med lymfødem.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt fra 2017 (6) og en engelsk veileder (1) med tilhørende kunnskapsgrunnlag (7).

Kliniske studier

Vi kjenner ikke til publiserte data fra randomiserte kontrollerte studier. Vi har ikke identifisert pågående randomiserte kontrollerte studier, men kan ikke utelukke at dette er igangsatt. Det foreligger publiserte data fra pasientserier (6,7) med totalt over 600 pasienter. I noen av studiene er metoden kombinert med mikrokirurgi. Utfallsmål omfatter blant annet volum reduksjon etter 1 år (6 studier) og etter tre år (1 studie), tilbakevendende ødem (1 studie), infeksjon (3 studier), bruk av kompresjonsplagg etter ett år (1 studie) og livs kvalitet (1 studie), blod tap (1 studie), blod transfusjon (2 studier).

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som nedsatt sykkelighet, økt livskvalitet og økt pasienttilfredshet
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metoden er forbundet med høy risiko Metodens mulige nytte er knyttet en endret risikoprofil målt som færre lymfødem assosierte alvorlige komplikasjoner
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Pasienter som tilbys metoden bør vurderes av et spesialisert team (1)
Etikk	☒	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☒	Metoden er egnet for vurdering i sykehusene
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	Metoden dekker et umøtt behov
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Formidling av eksisterende/pågående metodevurdering er aktuelt. Det kan være behov for en randomisert kontrollert studie for å avklare metodens effekt. Det er usikkert om en slik studie vil finansieres av produsenter av utstyr.

Hovedkilder til informasjon

- (1) [Liposuction for chronic lymphoedema](#). (2017). (Interventional procedures guidance [IPG588]). [London]: National Institute for Health and Care Excellence.
- (2) Om lymfødem. (2017). Norsk lymfødem- og lipødemforbund. <http://nllf.no/>
- (3) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. \(2017\). \(IS-2669\). Oslo: Helsedirektoratet.](#)
- (4) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. \(2016\). \(IS-2462\). Oslo: Helsedirektoratet](#)
- (5) Lymfødem — årsak og behandling. Norsk Lymfødemklinikk. <http://www.norsklymfodemklinikk.no/l2/lymfodem.php>
- (6) Carl HM, et al. (2017). [Systematic Review of the Surgical Treatment of Extremity Lymphedema](#). *J Reconstr Microsurg*. 33(6), 412-425
- (7) [Interventional procedure overview of liposuction for chronic lymphoedema \[IPG588\]](#). [London]: National Institute for Health and Care Excellence

Første varsel 15.05.2015

Siste oppdatering 15.05.2015

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): x

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2018_051
Metodens tittel:	Fettsuging (lipektomi) ved kronisk lymfødem

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Kjersti Ausen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norsk Plastikkirurgisk Forening
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	kjerstiausen@gmail.com

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/Nei
Hvis metoden er i bruk: Metoden er pr d.d. ikke tilbudt i Norge, men den bør være en del av et helhetlig behandlingstilbud for kronisk lymfødem.	
Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk:	
Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk:	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Hos pasienter med kronisk lymfødem som har utviklet øket fettvev i affisert arm/ben som følge av sitt lymfødem så er fettsuging eneste behandlingstilbud. For pasienter som kun har symptomer i form av øket væske men ikke øket fett, kan kirurgisk korreksjon av lymfedrenasje være en alternativ behandlingsmåte. Uansett må begge pasientgrupper ha tilbud om livslang kompresjonsbehandling med gode nok kompresjonsplagg.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Pasienter med kronisk lymfødem må ha tilgang til helhetlig behandlingstilbud som inkluderer fettsuging ved behov og på riktig indikasjon, samt også vurdering for eventuelle andre behandlingsformer. Norge trenger enheter hvor plastikkirurg,

fysioterapeut, ergoterapeut og evt sosionom kan sette utredning og behandlingstilbud til lymfødempasienter i system.

4. Øvrige kommentarer

Vi vedlegger en lengre redegjørelse fra plastikkirurgisk ståsted angående kronisk lymfødem og behandling av dette, da det er en del uklarheter rundt tilstander og behandlingsmuligheter. Plastikkirurgisk kompetanse er essensiell i behandling av kronisk lymfødem, både mht fettsuging samt lymfekorrigerende kirurgi. Det er meget viktig at fagmiljøet inkluderes i utarbeidelse av behandlingstilbud. Vi vedlegger også informativ artikkel som ikke var inkludert i metodeforslaget.

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: Norsk Plastikkirurgisk Forening er klar over det manglende behandlingstilbudet til denne pasientgruppen i Norge og har lenge ønsket å sette dette på agendaen. Vi er glade for innspillet som har kommet via Nye Metoder og mener at denne saken ikke kan drøftes uten tung plastikkirurgisk deltakelse.

Uttalelse fra Norsk Plastikkirurgisk Forening angående «Fettsuging av ekstremitet som behandling ved kronisk lymfødem»

Folkehelseinstituttet foreslår bruk av metoden «Fettsuging ved kronisk lymfødem» i Metodevarsel ILM nr 00518

Fettsuging som behandlingstilbud ved kronisk lymfødem er ikke etablert i Norge, og et slikt tilbud bør definitivt etableres. Samtidig må man være klar over at fettsugingen kun er ett aspekt ved adekvat behandling av kronisk lymfødem. Vi er glade for at Folkehelseinstituttet tar tak i dette, og støtter et forslag om å etablere et helhetlig behandlingstilbud for denne pasientgruppen.

Kortversjon vurdering fra Norsk Plastikkirurgisk Forening:

Vi mener at målsettingen for Norge må være å tilby en helhetlig og tilstrekkelig behandling av kronisk lymfødem. Primærbehandling inkluderer tilgang til **tilstrekkelig** kompresjonsbehandling i form av **gode nok kompresjonsplagg** som man får **skiftet ut et tilstrekkelig antall ganger pr år**. Gitt tilstrekkelig kompresjonsbehandling av lymfødem vil det ikke oppstå behov for fettsuging. Et dårlig behandlet kronisk lymfødem vil kunne utvikle øket mengde fettvev i den syke ekstremiteten. I slike tilfeller kan fettsuging være en nødvendig tilleggsbehandling. Slik behandling tilbys pr d.d ikke i Norge, men dette er en del av et helhetlig behandlingstilbud. Fettsugingen kurerer ikke grunntilstanden, men etter fettsuging i kombinasjon med optimal bruk av kompresjonsplagg vil man kunne hode hevelsen i ekstremiteten i sjakk og symmetrisk med den friske ekstremiteten. For enkelte pasienter kan også forsøk på reparasjon av lymfesystemet være aktuelt og dermed også forbedring av grunntilstanden. Dette er meget avansert behandling som involverer såkalt super-mikrokirurgi.

Vi anbefaler absolutt at Norge oppretter et adekvat tilbud til denne pasientgruppen. Tilbud om helhetlig vurdering og behandling av kronisk lymfødem må forankres i en eller flere plastikkirurgiske avdelinger, da både fettsuging og den relevante mikrokirurgi er plastikkirurgiske metoder. Frem til et tilbud er opprettet i Norge, bør utvalgte lymfødempasienter med store plager ha tilbud om behandling i utlandet.

Vi gjør oppmerksom på at lymfødem må skilles fra lipødem, som er en genetisk predisposisjon til å få øket fettansamling på bena. Vår anbefaling for rett til adekvat behandling inkludert fettsuging og lymfereparasjon gjelder for kronisk lymfødem. Fettsugingstilbudet kan imidlertid også benyttes for behandling av ekstremtilfeller av lipødem dersom det offentlige ønsker å utvikle et behandlingstilbud for denne gruppen.

Grundigere redegjørelse:

Vi ser av forslaget fra Folkehelseinstituttet at det trengs litt mer informasjon om både sykdom og behandlingsmetode.

Bilder i redegjørelsen under er hentet fra vedlagte artikkel «Liposuction normalizes- in contrast to other therapies - lymphoedema-induced adipose tissue hypertrophy» av dr Håkan Brorson ved Skåne Universitetssykehus i Malmö, som har drevet med fettsuging av fettkomponent i kronisk lymfødem siden 1987. Dr Brorson mottar pasienter fra hele verden. Norske pasienter har imidlertid aldri fått offentlig støtte til å henvise dit, hvilket også har vært etterlyst flere ganger av Dr Brorson. En norsk plastikkirurgisk avdeling som er villig til å opprette et tverrfaglig tilbud, har stående invitasjon om å

komme på hospitering til enheten i Malmø for opplæring. Et alternativ er at norske pasienter får tilbud om behandling i Malmø.

Lymfødem er opphopning av lymfevæske i en ekstremitet (arm eller ben). Dette skyldes oftest sykdom eller skade på lymfesystemet, oftest fjerning/bestråling av lymfekjertler etter kreft. Dette er stort sett ensidig og kalles da sekundært lymfødem, da det har oppstått sekundært til skade. Noen få har en medfødt misdannelse i sine lymfekar og har da et primært lymfødem. Et lymfødem i prinsippet ikke varig kureres. Det overmåte viktig at dersom en pasient utvikler lymfødem, som f eks etter fjerning av lymfeknuter i armhule eller i lyske etter brystkreft/føflekk-kreft, så må pasientene **raskt** få **tilstrekkelig** kompresjonsbehandling, evt gjennomgå forsøk på reparasjon av lymfesystemet.



Fig. 1 a A 74-year-old woman with a non-pitting arm lymphedema for 15 years. Preoperative excess volume was 3 090 mL. b Postoperative result.

Pitting - gropdannelse

Man påviser væske i en ekstremitet med en såkalt «Pitting-test», hvor man trykker hardt med tommelen på huden i det hovne området i ett minutt. Dersom tommelen da etterlater seg en tydelig grop, så er det væske i vevet som kan klemmes bort – med kompresjonsbehandling.

Kompresjonsbehandling kan foregå på flere måter, og her er det noe uenighet mellom fsioterapi-miljøet og plastikkirurgi/fettsugingsmiljøet. For begge «skoler» gjelder god bevissthet om hudpleie og bruk av fuktighetskremer.

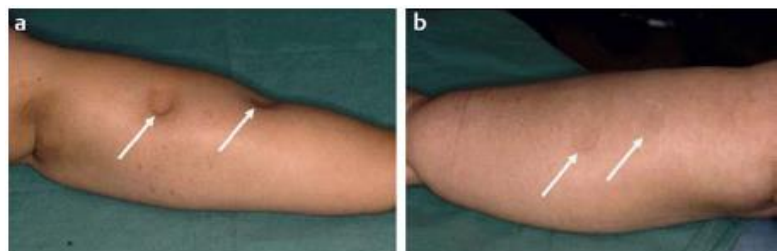


Fig. 8 a Marked lymphedema of the arm after breast cancer treatment, showing pitting several centimeters in depth (grade I edema). The arm swelling is dominated by the presence of fluid, i.e., the accumulation of lymph. b Pronounced arm lymphedema after breast cancer treatment (grade II edema). There is no pitting in spite of hard pressure by the thumb for 1 min. A slight reddening is seen at the 2 spots where pressure has been exerted. The "edema" is completely dominated by adipose tissue. The term "edema" is improper at this stage since the swelling is dominated by hypertrophied adipose tissue and not by lymph. At this stage, the aspirate contains either no, or a minimal amount of lymph.

CDT – Complex Decongestive Therapy. Ved oppstått lymfødem foreligger det væske i ekstremiteten, og denne kan gradvis fjernes/»klemmes ut» ved manuell lymfeterapi, øvelser med aktiv bruk av muskelpumpen, samt ved å legge på kompresjonsbind. Dette vil kreve hyppig kontakt med fysioterapeut/ergoterapeut som da gradvis får tømt ekstremiteten for væske. Når man så har klemmt ut så mye væske som mulig – i praksis når pitting-test ikke lenger gir noen grop i vevet, og omkretsen er som på den motsatte friske ekstremiteten, bør man ta mål og få skreddersydd kompresjonsplagg tilpasset denne størrelsen som pasienten må lære å ta på seg selv. Dersom pasienten ikke bruker tilstrekkelig kompresjonsplagg kontinuerlig så vil væske og hevelse komme tilbake- og prosessen med på tømme ekstremiteten for lymfe må gjentas. Mange pasienter setter stor pris på hyppig kontakt med fysioterapeut, men fra plastikkirurgisk side vil vi påstå at den tilnærmet daglige kontakten man da får behov for er ekstremt ressurskrevende og unødvendig kan skape «yrkespasienter». For de fleste vil tilbakefall unngås dersom de kontinuerlig bruker tilstrekkelig stramme kompresjonsplagg, se CCT under.

CCT – Controlled Compression Therapy. Dersom en pasient med lymfødem etter tilstrekkelig CDT bruker tilstrekkelig stramme kompresjonsplagg **hele tiden**, så vil ikke hevelsen kunne øke. Imidlertid mister plagg sin elastisitet, og det er **nødvendig at pasienten får to sett med tilstrekkelig stramme kompresjonsplagg minst tre til fire ganger årlig** for å hindre økende hevelse. Samfunnsøkonomisk er dette absolutt billigst, da pasienten ikke trenger å oppsøke fysioterapeut mer enn 1-2 ganger i året for justering av størrelser i forhold til kroppsvekt forøvrig, og pasienten selv står for sin egen behandling ved at kompresjonsplaggene holder det hele i sjakk.

Noen pasienter med lymfødem har helt lettgradig lymfødem som spontant kommer og går, og som bare trenger lettgradige kompresjonsstrømper periodisk. Dersom noen utvikler et lymfødem hvor arm eller ben gradvis øker i diameter og ikke går spontant tilbake til normal størrelse, så har disse behov for permanent kompresjon. Dette betyr at de må bruke kompresjonsplagg hele tiden på dagtid eller gå hyppig til CDT, se over.

Internasjonalt forskes det også på reparasjon av lymfesystemet, såkalt lymfeanastomosering og lymfeknute-transplantasjon. Resultater av disse metodene er ikke helt entydige men for lymfødem som er i tidlig fase og hovedsakelig består av væske (og ikke fett), kan slike metoder potensielt ha stor verdi hos utvalgte pasienter. Slik metode kan utvikles og tilbys ved plastikkirurgisk avdeling i Norge med god erfaring med mikrokirurgi.

Dersom pasienter med lymfødem er for dårlig behandlet, og dermed går med kronisk øket mengde lymfevæske i arm eller ben, så dannes det med tiden en øket mengde fettvev i denne ekstremiteten. Dermed øker ekstremiteten i størrelse, og selv med optimal CDT vil man ikke klare å få diameteren i ekstremiteten ned til «normal». Selv om man har tømt vevet helt for overskuddsvæske, så man ikke lenger får noen grop ved «pitting-test», så vil ekstremiteten fremdeles være forstørret på grunn av den økede mengde fettvev som har annet seg på grunn av det kroniske for dårlig komprimerte lymfødemet. Dette fettet kan bare fjernes med fettsuging. ***Det er disse pasientene som er kandidater for fettsuging av ekstremitet ved kronisk lymfødem dersom fettkomponenten gir vesentlig funksjonelle problemer og vektbelastning, medfører gjentatte hudinfeksjoner som erysipelas eller vesentlige problemer med bekleddning.***

Når man har fettsuget overskuddsfettet, så har likevel pasienten sin grunntilstand som før: Tendensen til lymfødeme og økende hevelse vil være den samme, og fettsuging tilbys bare dersom:

1) Pasienten må ha gjennomgått optimal forbehandling med kompresjon, slik at det ikke lenger er væskekomponent i den gjenværende hevelsen – kun fettvev. Fettsuging er IKKE en metode for å fjerne lymfevæsken, kun fettkomponenten. Fettsuging kurerer IKKE et lymfødeme.

2) Pasienten må ha sykdomsinnsikt og må forstå at lymfødemet krever **permanent og livsvarig bruk av tilstrekkelig stramme kompresjonsplagg – også etter fettsugingen**. Pasienten må ha tilgang til et dedikert lymfødeme-team som kan assistere med dette. Pasienter som ønsker manuell terapi/lymfedrenasje fremfor permanente kompresjonsplagg skal ikke tilbys inngrepet.

3) Pasienten må ikke være vesentlig overvektig forøvrig, og må ikke ha annen alvorlig sykdom.

4) Pasienten må ha god nok tilgang på kompresjonsplagg – 2 sett plagg minst 4 ganger pr år, oftere hos meget aktive pasienter.



Fig. 3 a Secondary lymphedema: preoperative excess volume 7 070 mL (left). Postoperative result after 6 months where excess volume is – 445 mL, i.e., the treated leg is somewhat smaller than the normal one (right). b Primary lymphedema: preoperative excess volume 6 630 mL (left). Postoperative result after 2 years where excess volume is 30 mL (right).

Ressursbehov for å opprette tilbud i Norge:

Man trenger en plastikkirurgisk avdeling med landsfunksjon hvor man har et dedikert team bestående av

- Plastikkirurg
- Fysioterapeut
- Ergoterapeut
- Sosionom

Man må ha et eget rom for måling av volum av ekstremiteter samt tilpassing av plagg, operasjonstid, og man må ha egnet optimalisert fettsugingsutstyr. Man må også ha et senter som bedriver avansert mikrokirurgi for de pasienter som har hovedsakelig væskekomponent og lite fettkomponent.

Rent generelt har vi inntrykk av at få pasienter med lymfødem i Norge utvikler en invalidiserende fettvevskomponent – dette kan muligens skyldes at vi har et velutviklet fysioterapi-tilbud som gir adekvat kompresjonsbehandling i tide. Da får man jo ikke denne problematikken. Vi mener likevel at denne pasientgruppen skal ha tilgang til optimal behandling på riktig indikasjon.

Man må i denne prosessen være oppmerksom på lipødem- problematikken, som ofte blandes sammen med kronisk lymfødem:

Lipødem vs Lymfødem

Mennesker har genetisk ulik fettfordeling når man legger på seg. Noen får en kulemage, andre får brede hofter eller ridebukselår. Lipødem er en tilstand hvor man har en fettfordeling hvor uproporsjonalt mye fett setter seg på særlig bena, men også tildels på overarmer. Ofte er dette fettvevet ekstra smertefullt og får lett blåmerker. Dette er en ren fettansamling og skyldes ikke øket vevsvæske, men øket fett. Tilstanden er symmetrisk, forekommer i ulike grader som kan ligge innenfor normalvariasjon av fettfordeling, og den forverres ved overvekt. Ved ekstremvarianter av lipødem kan tyngden fra fettvevet bli en belastning på

lymfesystemet, slik at det etter

hvert også kan bli en lymfødem-komponent i tilstanden. Mange har også vesentlige smerter. Det er mye forvirring og blanding av de to diagnosene lipødem og lymføden. Kompresjonsbehandling kan virke lindrende på smerter, men har liten innflytelse på selve tilstanden med mindre den har gått så langt at det har tilkommet en lymfødemkomponent.

Lipødem kan absolutt gi bevegelsesinnskrenkning og fysiske plager, på lik linje med f.eks store og tunge bryst. Det offentlige tilbyr brystreduksjon ved invalidiserende plager, men brystreduksjon er et engangsinngrep som kan gjøres dagkirurgisk og uten behov for oppfølging. Et lipødem på bena vil trenge minst 3-4 større inngrep med fettsuging som inneliggende pasient, og hvor man behøver tett oppfølging og tilpasset kompresjonsbehandling av bena i 6 uker etter operasjon. Man behøver imidlertid ikke varig kompresjon, da dette **ikke** er en tilstand som skyldes feil i lymfesystemet. Hvorvidt det offentlige skal tilby behandling av ekstremtilstander av lipødem er et dilemma grunnet ressursbehovet. En avdeling med kompetanse til å behandle lymfødem vil ha kompetansen til også å kunne behandle lipødem. Det er lite god publisert litteratur rundt kirurgisk behandling av lipødem; det er lettere og mindre risikabelt å fettsuge i tidlige stadier – et dilemma er at grad 1-2 lipødem som demonstrert lengst til venstre på bildet ligger godt innenfor normalvariantene, og det offentlige kan ikke tilby fettsuging av denne type ben. Samtidig er type 4-5 som lengst til høyre på bildet over særdeles ressurskrevende å behandle.



Man kan se for seg at man hos unge mennesker med kosmetisk meget påfallende dysproporsjonalitet kan tilby offentlig korreksjon, som demonstrert ved bildet av pasient som har slanket seg til anorexi i overkroppen for å redusere volumet på sin underkropp.

Norsk plastikkirurgisk forening mener at det må etableres et tilbud til pasienter med fettkomponent etter kronisk lymfødem. Dette kan etableres nasjonalt, eller ved at pasientene henvises Skåne Universitetssykehus.

Pasienter med lipødem kan ikke henvises Skåne, da de ikke tar imot denne pasientgruppen. Skal ekstremvarianter av disse pasientene tilbys behandling, må vi enten ha etablert behandlingstilbud i Norge eller henvise til privatklinikker utenlands (Nederland/Tyskland).



Saksnummer 103-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_052 Laser system (GreenLight XPS) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Det foreligger ulike versjoner, hvorav GreenLight XPS – 180 W og tilhørende MoXy fibre ble CE merket i 2010. Metoden er tatt i bruk i England. Metoden er antageligvis ikke tatt i (omfattende) bruk i Norge.
- Metoden tar sikte på å fjerne prostatavev ved hjelp av laser. En laserprobe føres inn i urinrøret frem til fortetningen av urinrøret. Proben beveges langsomt over affektet område slik at vevet «fordamper». Operasjonen utføres under anestesi og pasienten kan som regel skrives ut samme dag.
- Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer. I følge nettbaserte norske kilder er kirurgi aktuelt dersom det foreligger plagsomme symptomer som ikke lar seg behandle medikamentelt. Det benyttes ulike metoder hvorav den mest vanlige (over 90 %) er såkalt transurethral reseksjon (TURP) hvor kirurgen går inn med et skop (kikkerør) i urinrøret og fjerner deler av prostata.
- Det foreligger flere relevante systematiske oversikter oppdatert i 2016 og 2017. Ingen publiserte kostnadseffektivitetsanalyser ble funnet ved et forenklet søk i mars 2017. Ingen av disse studiene har sammenliknet GreenLight med B-TURP.
- En klinisk studie der GreenLight sammenlignes med TURP er ferdigstilt, oppfølging pågår.
- Metodens mulige nytte er knyttet til raskere restitusjon, bedre risikoprofil som færre bivirkninger, og reduserte kostnader knyttet til liggedøgn.
- Metoden kan være aktuell for mini-metodevurdering
- Det er antageligvis ikke påkrevet med en fullstendig metodevurdering, men er et alternativ dersom det er ønskelig med en kostnadseffektivitetsanalyse som omfatter ulike behandlingsalternativ (se metodevarsel).

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: TURP (tradisjonell transurethral reseksjon av prostata) innehar posisjonen som «gullstandard» for operativ behandling av BPH. Grønnlaser-behandling er utbredt internasjonalt, og det vil utvilsomt være enkeltpasienter i Norge som vil velge denne behandlingen etter å ha satt seg nøyte inn i alternativene.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen av sakene gis samlet vurdering, men drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Laser system (GreenLight XPS) for behandling av forstørret prostata (benign prostatahyperplasi)

Type metode	Utstyr ; Prosedyre
Område	Nyrer og urinveier
Generisk navn	Laser system for behandling av benign prostatahyperplasi
Produktnavn	GreenLight XPS
Produsenter	Boston Scientific Corp / American Medical Systems, inc.
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Utstyret brukt i metoden ble første gang CE merket i 2005. Det foreligger ulike versjoner hvorav GreenLight XPS – 180 W og tilhørende MoXy fibre ble CE merket i 2010 (1). I USA foreligger en «PreMarket notification». Metoden er tatt i bruk i England (1). Metoden er antageligvis ikke tatt i (omfattende) bruk i Norge.

Beskrivelse av den nye metoden

Metodens mål er å fjerne prostatavev ved hjelp av laser. En laserprobe føres inn i urinrøret frem til fortetningen av urinrøret. Proben beveges langsom over affektet område slik at vevet «fordamper». Man lar et tynt lag bli tilbake hvilket bidrar til haemostase. Operasjonen utføres under anestesi og pasienten kan som regel skrives ut samme dag (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Godartet økt mengde vev i prostatakjertelen (Prostatahyperplasi) er svært vanlig blant menn. Forekomsten øker med alderen og ved 60 år vil mer enn 50 % av menn ha symptomer på forstørret prostatakjertel, men ikke alle vil trenge behandling. Symptomer omfatter sterk trang til vannlating (lagringssymptomer) og ufullstendig tømning av blæren. Dette kan gi problemer som smerte og økt fare for infeksjon.

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer. I følge nettbaserte norske kilder er kirurgi aktuelt dersom det foreligger plagsomme symptomer som ikke lar seg behandle medikamentelt. Det benyttes ulike metoder hvorav den mest vanlige (over 90 %) er såkalt transurethral reseksjon (TURP) hvor kirurgen går inn med et skop (kikkerør) i urinrøret og fjerner deler av prostata (3,4). TURP kan være monopolar (M-TURP) eller bi-polar (B-TURP). Hvorav B-Turp er en nyere teknikk basert på bi-polar strøm. TURP kan være forbundet med bivirkninger som midlertidige problemer med å tømme urinblæren, urinveisinfeksjon postoperativt, arrvev som gjør at urinlederen blir for trang, tørr orgasme, erektil dysfunksjon, oppfølgingsbehandling på grunn av ny BPH. Mikrobølgeablasjon, radiofrekvensablasjon og ulike andre laserbaserte metoder (Holmium laser og Thulium laser) og åpen kirurgi er også aktuelle behandlingsformer (2).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger flere relevante systematiske oversikter oppdatert i 2016 og 2017 (1,- X). Ingen publiserte kostnadseffektivitetsanalyser ble funnet ved et forenklet søk i mars 2017 (2). Ingen av disse studiene har sammenliknet GreenLight med B-TURP

Kliniske studier

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

Populasjon (N=antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål, primære	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
290	GreenLight	TURP	BPH symptomer ved 6 mnd	GOLIATH NCT01218672	Ferdig; oppfølging pågår
60	GreenLight	BiVAP Saline	AUA symptoms Score ved baseline og 12 mnd	NCT01500057	Ferdig
120	GreenLight		IPSS endring 1 år	NCT02283684	Aktiv, rekrutterer ikke
73	GreenLight		Tømming av urinblæren	NCT02006303	Ukjent
150	GreenLight	a)Thulium laser b)Holmium laser	1) Bedring i urinbærefunksjon 2) Endring i seksuell funksjon	NCT03305861	Aktiv, rekrutterer ikke

108	GreenLight	Holium laser	Endring i parametre for tømning av urinblæren ved en, fire og 12 mnd	NCT01494337	Ferdig
40	GreenLight	TUR-P	Postop blødning som krever sykehusinnleggelse	NCT02072499	Ferdig

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til raskere restitusjon
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet en bedret risikoprofil målt som færre bivirkninger
Kostnader / Ressursbruk	☒	Metodens mulige nytte ligger i reduserte kostnader knyttet til liggedøgn
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Metoden er en av flere alternativer til TURP

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☒	Metoden er egnet for vurdering i sykehusene. Følgende kriterier (6) for vurdering av metoden er oppfylt: 1. Metoden faller inn under Nye metoders virkeområde 2. Metoden dekker et umøtt behov og kan dersom den vurderes som effektiv ha stor grad av nytte 3. Det foreligger minst en relevant klinisk studie
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier (6) for vurdering av medisinsk utstyr på nasjonalt nivå er oppfylt: Metoden er forbundet med risiko (CE merket som utstyr klasse II)
Hurtig metodevurdering	☐	Metoden har en kommersiell produsent, men metoden bør sammenliknes med ulike alternativer
Fullstendig metodevurdering	☒	Det er antageligvis ikke påkrevet med en fullstendig metodevurdering for å ta en beslutning om bruk av GreenLight, men det er et alternativ dersom det er ønskelig med en kostnadseffektivitetsanalyse som omfatter ulike behandlingsalternativ
Annet	☒	Formidling av eksisterende systematiske oversikter er et alternativ, dersom en nasjonal anbefaling om bruk er ønskelig uten at det utføres en kostnadseffektivitetsanalyse

Hovedkilder til informasjon

1. [Bipolar versus Monopolar Transurethral Resection of the Prostate or GreenLight Laser Treatment: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness. \(2017\). \(CADTH rapid response report: summary with critical appraisal\).](#) Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lastet opp mai 2018
2. GreenLight XPS for treating benign prostatic hyperplasia. (2016). (Medical technologies guidance [MTG29]). National Institute for Health and Care Excellence med tilhørende kunnskapsgrunnlag: GreenLight XPS 180-W for prostate vaporisation in benign prostatic hyperplasia: External Assessment Centre report. (2015). Birmingham: Birmingham & Brunel EAC. Lastet opp mai 2018
3. [Forstørret prostata helsenorge.no Oppdatert juli 2015.](#) Lastet opp mai 2018
4. [Godartet forstørret prostata, Norsk Helseinformatikk, NHI.no revidert april 2018](#) Lastet opp mai 2018
5. Zhang YC, et al. (2016). Photoselective vaporization of the prostate with GreenLight 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Lasers Med Sci. 31(2), 235-240. Lastet opp mai 2018
6. Zhou Y, et al. (2016). Greenlight high-performance system (HPS) 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of the published results of randomized controlled trials. Lasers Med Sci. 31(3), 485-495. Lastet opp mai 2018

Første varsel 15.05.2018
Siste oppdatering 15.05.2018

Saksnummer 104-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_053 Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treatment Fields, TTF) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden (Optune) ble, ifølge produsenten, CE-merket for behandling av voksne pasienter med ny-diagnostisert glioblastom i 2015. Metoden ble i 2011 FDA-godkjent for tilbakevendende glioblastom og i 2015 for ny-diagnostisert glioblastom. Metoden er ikke tatt i bruk i Norge.
- Metoden har tidligere vært behandlet som forslag i NyeMetoder (D2015_027). Oppdraget ble avsluttet grunnet uteblivelse av innlevering av dokumentasjonspakken.
- Metoden omfatter en batteridrevet strømgenerator som gir alternerende elektriske felter (Tumor Treatment Fields, TTF) for å inducere celledød. Metoden er ikke-invasiv. Elektroder som forsynes av strømgeneratoren festes til pasientens skalle ved hjelp av MR. Pasienten går med utstyret så mange timer i døgnet så mulig.
- Forslagsstiller fra 2015 har estimert at metoden er aktuell for maksimalt 150 pasienter.
- Behandlingen gis etter standardbehandling med kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi sammen med vedlikeholdsdoser av legemiddelet temozolomid.
- Gjeldende nasjonale retningslinjer er under revidering. Standardbehandling av glioblastom omfatter kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi med temozolomid. Temozolomid gis deretter i 6 måneder som vedlikeholdsdoser.
- En svensk metodevurdering fra 2017 og flere nylig oppdaterte systematiske oversikter foreligger.
- Flere relevante randomiserte kontrollerte studier foreligger.
- Metoden er et nytt behandlingsprinsipp, forventet nytte ligger i forlenget overlevelse og økt livskvalitet.
- Metoden er tillegg/støttebehandling til dagens standardbehandling.
- MR må brukes for plassering av elektroder. TTF er foreslått som behandlingsprinsipp for flere kreftindikasjoner.
- Metoden er aktuell for hurtig metodevurdering og annet. Se utfyllende kommentarer i metodevarselet.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: De siste årene er det kommet kliniske studier som taler for en nytteverdi ved behandling av høygradige hjernesvulster, glioblastomer. Den beste dokumentasjonen er i studien ledet av R. Stupp (JAMA Oncology 2017; 318(23):2306-2316). Effekten av TTF ser i det vesentlige ut til å være en forsterkning av en tumoreffekt som annen behandling legger i bunnen.

Hovedspørsmålet er om kostnaden står i forhold til nytten. Denne siden av behandlingen må i alle fall utredes. Behandlingen har vært etterspurt av flere pasienter.

Samlet vurdering/prioritering: Bør prioriteres for hurtig metodevurdering.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Fagmiljøet ved UNN mener at dette er en interessant behandlingsmetode. To pasienter har siste halvår etterspurt informasjon om dette. Prognosen ved glioblastom er svært alvorlig og evt. livsforlengende behandling er viktig å få metodevurdert.

Samlet vurdering/prioritering: Det er usikkerhet om nytten og kostnadene, men et sterkt ønske om å få dette metodevurdert.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Anbefaling: En norsk metodevurdering gjerne i kombinasjon med en (nordisk) fase IV-studie er på sin plass.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen av sakene gis samlet vurdering, men drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet: Ingen innspill.

Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treatment Fields, TTF) i behandling av glioblastom

Type metode	Utstyr
Område	Kreft, nevrologi
Generisk navn	Elektrisk feltterapi; Tumor Treatment Fields, TTF
Produktnavn	Optune (tidl. NovoTTF™-100A System)
Produsenter	Novocure GmbH
Finansiering	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden (Optune) ble i følge produsentens hjemmesider i 2015 CE-merket for behandling av voksne pasienter med ny-diagnostisert glioblastom. Metoden ble i 2011 FDA-godkjent for tilbakevendende glioblastom og i 2015 for ny-diagnostisert glioblastom. Metoden er ikke tatt i bruk i Norge.

Metoden har tidligere vært behandlet som forslag i NyeMetoder (se [NyeMetoder ID2015_027](#)). Per 23.01.2017 var det ikke levert dokumentasjon til hurtig metodevurdering og oppdraget ble derfor avsluttet. Nye resultater fra kliniske studier (se klinisk dokumentasjon) kan aktualisere oppdraget.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter en batteridrevet strømgenerator som gir alternerende elektriske felter (Tumor Treatment Fields, TTF) for å indusere celledød. TTF er en ny ikke-invasiv metode for kreftbehandling. De elektriske feltene vil i følge produsenten påvirke makromolekyler og organeller i voksende celler og dermed stoppe celledeling (mitose). Strømgeneratoren forsyner elektroder som festes til skallen. MR brukes for korrekt plassering av elektrodene. Pasienten går med utstyret så mange timer i døgnet som mulig. Behandlingen gis etter standardbehandling med kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi sammen med vedlikeholdsdoser av legemiddelet temozolomid.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Glioblastom er en rasktvoksende form for kreft som utgår fra gliaceller i hjernen (1). I følge forslagsstiller fra 2015 (se [NyeMetoder ID2015_027](#)) vil ca 200-250 norske pasienter hvert år få denne diagnosen. Videre fremgår det av forslaget at pasienter som er i stand til å tåle dagens standard behandling har en median levetid på 15-16 måneder og at maksimalt 150 av disse vil være aktuelle for den nye metoden.

Dagens behandling

Nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av kreft i hjernen er under utarbeidelse men ennå ikke ferdigstilte (2). Standardbehandling av glioblastom omfatter kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi med temozolomid. Temozolomid gis deretter i 6 måneder som vedlikeholdsdoser (3).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert. Oppdrag om hurtig-metodevurdering er tidligere blitt gitt (se [NyeMetoder ID2015_027](#)).

Metodevarsler

Vi har identifisert et canadisk metodevarsel fra januar 2018 (4)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Vi har identifisert en svensk metodevurdering fra oktober 2017 (4) og flere nylig oppdaterte systematiske oversikter (f.eks 5,6).

Kliniske studier

Det foreligger flere relevante randomiserte kontrollerte studier (5,6), den antatt viktigste studien for å vurdere metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med histologisk bekreftet glioblastom (>18 år) (RCT 700) som har gjennomgått standard behandling	NovoTTF-10A med temozolamide	Temozoloamid alene	Progresjonsfri overlevelse; Total overlevelse	EF-14 NTC00916409 (fase III)	Ferdigstilt 2017 Publiserte data foreligger, siste publisasjon fra april 2018

RCT= randomisert kontrollert studie *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Nytt behandlingsprinsipp. Forventet klinisk nytte ligger i forlenget overlevelse og livskvalitet
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	Metoden kommer som tillegg til dagens standardbehandling
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	MR må brukes for plassering av elektroder. Glioblastom er første av flere kreftindikasjoner hvor TFF er foreslått som behandlingsprinsipp

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	Følgende kriterier (6) for vurdering av metoden er oppfylt: - Metoden faller inn under Nye metoders virkeområde - Metoden dekker et umøtt behov - Det foreligger relevant klinisk dokumentasjon
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	- Metoden kan få betydelige budsjettkonsekvenser - Det er aktuelt med en omfattende helseøkonomisk analyse - Metoden kan påvirke anbefalinger gitt i nasjonale retningslinjer under utarbeiding (2)
Hurtig metodevurdering	☒	Produsent bør kontaktes for å avklare innsending av dokumentasjon
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Det foreligger flere systematiske oversikter (4,6) og en svensk helseøkonomisk analyse (5), formidling av funn i disse kan vurderes

Hovedkilder til informasjon

1. [Hjernesvulster hos voksne \(hjernekreft\), helsenorge.no](#) Oppdatert november 2017. Hentet 15.mai 2018
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging innen nevro-onkologi. [under arbeid]. Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 15. mai 2018, fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-innen-nevro-onkologi>
3. Norsk legemiddelhåndbok, L2.1.1.10 Temozolomid Hentet 15.mai fra <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/38779>
4. Alternating Electric Fields ("Tumour- Treating Fields") for the Treatment of Glioblastoma. (januar 2018). Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Hentet 02. mai 2018, fra <https://www.cadth.ca/dv/ieht/alternating-electric-fields-tumour-treating-fields-treatment-glioblastoma>
5. [Hälsoekonomisk utvärdering av Optune vid hjärncancer.](#) (2017). Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Mittal S, et al. (2018).
6. [Alternating electric tumor treating fields for treatment of glioblastoma: rationale, preclinical, and clinical studies.](#) J Neurosurg. 128(2), 414-421.
7. Magouliotis DE, et al. (2018). [Tumor-treating fields as a fourth treating modality for glioblastoma: a meta-analysis.](#) Acta Neurochir (Wien). doi: 10.1007/s00701-018-3536-6.

Første varsel 15.05.2018

Siste oppdatering 15.05.2018

Saksnummer 105-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_054 Kunstig bukspyttkjertel (automatisk blodsuktermåler og hormonpumpe) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden tilbys av flere produsenter/utviklere. Medtronic Diabetes med sitt tilhørende 640G system er CE merket og er tilgjengelig i Norge. Metoden er i dag ikke finansiert av spesialisthelsetjenesten.
- En kunstig bukspyttkjertel er en liten bærbar enhet designet for å fungere som en frisk bukspyttkjertel med hensyn til å kontrollere blodsukternivået og justere nivået av insulin og eventuelt glukagon. Per i dag er det kun annengenerasjons bukspyttkjertel (Medtronic 640 G) som er tilgjengelig i Norge. Både halvautomatiske og fullautomatiske systemer er under utvikling.
- Det er forventet at fullautomatiske systemer vil bli CE merket og markedsført i løpet av de neste to til tre årene. Da systemene er sammensatt av flere komponenter, som igjen kan ha egne leverandører, er det vanskelig å forutsi hvem som vil markedsføre produktene.
- Medtronic 640G systemet klassifiseres som en annengenerasjons bukspyttkjertel, det vil si at systemet gir pre-definerte basaldoser av insulin, men man må manuelt legge inn bolus ved måltider.
- Medtronic 670G er en hybrid mellom de halvautomatiske og fullautomatiske systemene. Insulindosen korrigeres på bakgrunn av kontinuerlige blodsuktermålinger, men også her må man manuelt legge inn bolus ved måltider.
- Fullautomatiske systemer (tredjegerasjons bukspyttkjertel) styres av sofistikerte kontrollalgoritmer. Med disse skal pasienten ikke behøve å kontrollere verdier selv f.eks i forbindelse med måltid eller trening.
- Metoden er aktuell for pasienter med diabetes som bruker insulin. I 2004 er det anslått at 245 000 personer i Norge er rammet av diabetes, hvorav 28 000 av disse har type 1-diabetes.
- Dagens behandling består av manuelle blodsuktermålere kombinert med insulinpenn. Alternativt er insulinpumpe med sensorer aktuelt hos pasienter med store svingninger i blodsukternivå.
- En metode for kontinuerlig blodsuktermåling ble vurdert av FHI i 2017.
- En randomisert studie på systemet 670G er underveis.
- Metoden vil kunne være omfattet av anbudsprosesser i regi av Sykehusinnkjøp. Anbudsprosessen og metodevurdering bør planlegges og samkjøres.
- Metoden er aktuell for hurtig metodevurdering, og prosessen bør iverksettes raskt.
- Dette er en oppdatering av varsel fra November 2015 med [ID2015_052](#).

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Anbefaling: Det er tilstrekkelig publisert kunnskapsgrunnlag til å gjøre en metodevurdering. Systemet har høy klinisk relevans og interesse, men er ikke testet ut på de pasientene som mest trenger forbedret kontroll over sin diabetes. Systemet vil kreve høy motivasjon og medvirkning fra pasienten.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen av sakene gis samlet vurdering, men drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dette dreier seg om to insulinpumper, Medtronic 640 G og 670 G.

De aktuelle pumpene er for lite nøyaktige til å kalle seg «kunstig bukspyttkjertel». Raske endringer i blodsukkeret (for eksempel stigning etter et karbohydratrikt måltid) vil registreres litt for sent til at blodsukkeret kan holdes helt jevnt. Sensor og pumpen som avgir insulinet ligger begge subkutan, og i dette vil gi noe indirekte estimat av hva blodsukkeret er på samt forsinkelse av dosen. Den «helautomatiske» insulindoseringen fra insulinpumpen må derfor antas å fungere best om natta, når det er færre forstyrrende faktorer (mat, fysisk aktivitet, stress m.v.) enn på dagtid. Medtronic 640 G er i dag finansiert av helseforetakene.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Aktuelt med metodevurdering, felt i utvikling.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret bør plasseres hos RHF-ene siden både insulinpumper og kontinuerlig glukosemålere allerede er der. Kan være aktuell for fullstendig metodevurdering, men vanskelig siden det kommer nye produsenter fortløpende.

Kunstig bukspyttkjertel (automatisk blodsuktermåler og hormonpumpe) i behandling av type 1 diabetes

Type metode: Utstyr

Emne i MedNytt: Endokrinologi

Navn: Kunstig bukspyttkjertel (closed loop artificial pancreas system)

Produktnavn: Medtronic 640G og 670G

Produsenter/Utviklere: [Medtronic Diabetes](#); [Diabeloop](#); [Inreda Diabetic](#); [Beta Bionics](#); [Inreda Diabetic](#)

Finansiering: Uavklart

Status for bruk og godkjenning

Medtronic Diabetes tilhører med sitt 640G system er CE – merket og eneste system tilgjengelig i Norge.

Metoden er i dag ikke finansiert av spesialisthelsetjenesten.

En produsent ([Inreda Diabetic](#)) har verifisert at CE sertifisering er underveis og vil antakeligvis være tilgjengelig i Nederland i 2019.

Det er forventet at fullautomatiske systemer vil bli CE merket og markedsført i løpet av de neste to til tre årene (1,2).

Systemene kan bestå av komponenter fra flere leverandører, eksempelvis benytter Inreda Diabetic seg av en glukosesensor fra Medtronic Diabetes, det er derfor vanskelig å forutsi hvem som vil markedsføre produktene.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er en forbedring av eksisterende teknologi. En kunstig bukspyttkjertel er en liten bærbar enhet designet for å fungere som en frisk bukspyttkjertel med hensyn til å kontrollere blodsukkernivået og justere nivået av insuling og eventuelt glukagon. Målet er å oppnå mer nøyaktig og hensiktsmessig kontroll enn det som kan oppnås med første- og andregenerasjons insulinpumper.

Systemene består av tre enheter:

- en kontinuerlig blodsuktermåler (engelsk; «continuous glucose monitor» (CGM))
- en kontrollenhet (kontrollerer hormoninfusjon gjennom sofistikerte algoritmer)
- infusjonspumper for å levere insulin og glukagon

Enheterne bæres på utsiden av kroppen og skal kunne tåle vann og bevegelse. Pasienten skal ikke behøve å kontrollere verdier selv f.eks i forbindelse med måltid eller trening. Dette skyldes programvaren og algoritmene utviklet i tilknytning til kontrollenheten. Enkelte systemer under utvikling er drevet av apper og kan styres via mobiltelefoner og lignende. Teknologien er i stadig utvikling, og derfor finner man både halvautomatiske og fullautomatiske systemer under utvikling (1,2). I Norge er kun systemet Medtronic 640G tilgjengelig i dag. Dette systemet klassifiseres som en annengenerasjons bukspyttkjertel, det vil si at systemet gir pre-definerte basaldoser av insulin, men man må manuelt legge inn bolus ved måltider. Medtronic 670G er en hybrid mellom de halvautomatiske og fullautomatiske systemene. Insulindosen korrigeres på bakgrunn av kontinuerlige blodsuktermålinger, men også her må man manuelt legge inn bolus ved måltider. De fullautomatiske systemene overvåker kontinuerlig blodsukkernivå hos pasienter med diabetes type 1, og korrigerer disse ved hjelp insulin/glukagonpumper som styres av sofistikerte kontrollalgoritmer (tredjegerasjons) døgnet rundt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diabetes type 1 kjennetegnes av mangel på insulinproduksjon i bukspyttkjertelens betaceller. Sykdommen er autoimmun og utløses sannsynligvis av årsaker knyttet til både arv og miljøfaktorer. Normalt vil bukspyttkjertelen både måle blodsukkernivå og produsere riktig mengde insulin som svar på dette. Ved diabetes 1 ødelegges både evnen til å måle blodsukker og evnen til å produsere insulin. Insulinmangelen fører til forhøyede nivåer av glukose (sukker) i blodet. Sykdommen fører til et livslangt behov for insulin tilførsel i riktig dose. I tilfeller der blodsukkernivåene er for lave, vil alfacellene i bukspyttkjertelen utskille glukagon som resulterer i nydannelse av glukose fra leveren, og dermed sukker i blodomløpet. Diabetes type 2 skyldes nedsatt følsomhet for insulin i muskel og leverceller (insulin resistens). Type-2 diabetes kan i mange tilfeller behandles med livsstilsendringer, men også legemiddelbehandling og insulin kan være aktuelt. Ved diabetes type 1 vil ikke bukspyttkjertelen opprettholde disse funksjonene lenger, og behandlingen av diabetes type 1 består i hovedsak av å måle blodsukker og tilføre riktig mengde insulin for å senke nivåene til normale verdier.

Type 1-diabetes utgjør 5 til 10 % av all diabetes og 95 % av diabetes tilfellene blant barn. Antallet personer med diabetes i Norge ble i 2004 anslått til ca. 245 000, vel 28 000 av disse har type 1-diabetes. Omkring 300 nye personer under 15 års alder får type 1-diabetes hvert år i Norge (3). Det er viktig å nevne at diabetes type 1 er en kronisk sykdom som må behandles livet ut.

Dagens behandling

Helsedirektoratet anbefaler egenmåling av blodsukker hos alle som behandles med insulin. I dag benyttes hovedsakelig manuelle blodsuktermålere kombinert med insulinpenn. Alternativet til insulinpenn er insulinpumpe som gir pre-definerte doser av insulin, eller sensorer som måler blodsukker kontinuerlig slik at riktig dose insulin kan settes. Helsedirektoratet anbefaler at behandling med insulinpumpe kan være særlig aktuelt hos pasienter med store svingninger i blodsukkernivå (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge, men en metode for kontinuerlig glukosemåling ble i 2017 vurdert av Folkehelseinstituttet (se [NyeMetoder ID2016_044](#)).

Metodevarsel

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,5) og en nylig oppdatert svensk formidling av en systematisk oversikt (2)

Kliniske studier

Det finnes en rekke mindre observasjonelle studier fra leverandørene. En randomisert studie på systemet Medtronic 670G er underveis.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
1500	Medtronic 670G	Insulinpumpe	HbA1C, hypoglykemi, ketoacidose	NCT02748018	2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒	
Sikkerhet/bivirkninger	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Metoden vil kunne være omfattet av anbudprosesser i regi av Sykehusinnkjøp og metodevurdering bør planlegges samkjørt med disse.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Hurtig metodevurdering	☒	Det er aktuelt å opprette kontakt med produsenter/utviklere slik at metodevurdering kan komme raskt i gang
Fullstendig metodevurdering	☒	
Annet	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. [A Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System for the Treatment of Type 1 Diabetes \(juni 2017\). Ottawa \(CA\): CADTH. Hentet 06. november 2017](#)
2. [Konstgjord bukspottskörtel och glykemisk kontroll i patienter med Diabetes mellitus typ 1. \(18. oktober 2017\). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering.](#)
3. [Helsedirektoratet – Insulinbehandling og behandlingsmål](#)
4. [FHI Diabetes i Norge - Folkehelse rapporten 2017](#)
5. [The NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, United Kingdom Closed-loop artificial pancreas device systems for type 1 diabetes, 2015](#)

Første varsel	*Dette er en oppdatering av varsel fra November 2015 (Metodevarsel nr 047 2015) som forslag til NyeMetoder ID2015_052
Siste oppdatering	15.05.2018

Saksnummer 106-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_055 Utskriving på operasjonsdagen (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Utskriving samme dag som operasjon praktiseres antageligvis ikke i Norge etter innsetting av total hofteprotese (THP), men liggetid etter THP er kort og utskrivning dagen etter er vanlig.
- Metoden går ut på at utvalgte pasienter skrives ut på operasjonsdag (< 12 timer siden operasjon) etter innsetting av THP.
- Metoden tilbys pasienter som er yngre, slanke og generelt sunnere. Dette krever nøye utvelgelse av pasientene, pasientopplæring, forberedelse til anestesi, smertebehandling, avansert kirurgisk teknikk med minimum muskelødeleggelse og blodtap, tidlig mobilisering med intensiv fysioterapi og aktiv involvering av omsorgsperson/er hjemme hos den nyopererte.
- Trenden i norske sykehus er tidlig utskrivning etter 1-3 dager.
- I 2016 ble det satt inn over 10.000 hofteproteser i Norge, og av disse var 14 prosent reoperasjoner.
- Det foreligger minst en systematisk oversikt.
- Det foreligger publikasjoner fra flere relevante studier, inkludert to randomiserte kontrollerte studier.
- Krever økt grad av samhandling mellom pasienten og helsevesenet.
- Metoden er aktuell for fullstendig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Følgende problemer oppstår ved forkorting av innleggelse under 2 dager: Man må bruke mer ressurser på polikliniske oppfølginger, preop vurderinger, åpne telefonlinjer etc. Man har ingen «buffer» dersom det skjer endringer i operasjonsprogram. Man må bruke mye ressurser i form av transport av pasienter over til dels lange avstander, grunnet stor inntaksområde.

Samlet vurdering/prioritering: Kan vurderes for nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Anbefaling: Det foreligger noe publiserte pasientserier, men i hovedsak relativt små serier. Videre vil sammedags-utskrivelse være høyst avhengig av pasientsammensetningen ved de enkelte sykehus. Det vil ikke være meningsfylt å legge ned et arbeid for metodevurdering av sammedags-kirurgi basert på eksisterende litteratur, og det vil heller ikke ha noen innvirkning på dagens praksis ved norske sykehus.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen av sakene gis samlet vurdering, men drøftes i møtet.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Metoden er allerede godt dokumentert. Enkelte steder går det mot THP som dagskirurgi.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering prioriteres ikke.

Innspill fra Helsedirektoratet: Ingen innspill.

Utskriving på operasjonsdagen etter innsetting av total hofteprotese (THP)

Type metode: Annet; Organisering av spesialisthelsetjenesten

Emne i MedNytt: Muskel og skjelett

Navn: Tidlig utskriving etter innsetting av total hofteprotese

Produktnavn: -

Produsenter: -

Finansiering: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Utskriving samme dag som operasjon praktiseres antageligvis ikke i Norge etter innsetting av total hofteprotese (THP), men liggetid etter THP er kort og utskriving dagen etter er vanlig.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden går ut på at utvalgte pasienter skrives ut på operasjonsdag (< 12 timer siden operasjon) etter innsetting av THP (1). Liggetid etter THP er gradvis blitt redusert, noe som kan ha sammenheng med bedre sykehusrutiner, ny legemidler, kirurgisk nyvinninger, systematisk rehabilitering og annen kunnskap som reduserer utilsiktede hendelser og bivirkninger. Metoden tilbys pasienter som er yngre, slanke og generelt sunnere. Dette krever nøye utvelgelse av pasientene, pasientopplæring, forberedelse til anestesi, smertebehandling, avansert kirurgisk teknikk med minimum muskelødeleggelse og blodtap, tidlig mobilisering med intensiv fysioterapi og aktiv involvering av omsorgsperson/er hjemme hos den nyopererte.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

I Norge skiftes hofteleddet i hovedsak ut på grunn av hofteleddsartrose. Hofteleddsartrose, coxartrose, innebærer at brusken som dekker benet i leddet, slites ned og sterke smerter forekommer. Sykehistorie og funn ved legeundersøkelsen vil gi sterk mistanke om diagnosen, og den bekreftes ved en røntgenundersøkelse. Allikevel er ikke artrose påvist på røntgen ensbetydende med store plager. 90 prosent av pasientene over 65 år som klager over hoftesmerter, har artrose i hofteleddet. I 2016 ble det satt inn over 10.000 hofteproteser i Norge, og av disse var 14 prosent reoperasjoner (2).

Dagens tilbud

Trenden i norske sykehus er tidlig utskriving etter 1-3 dager.

På et tilfeldig utvalg av norske nettsider skrives følgende om lengde på sykehusopphold etter operasjon for THP:

Kilde	År	Lengde sykehusopphold
Rapport fra Riksrevisjonen	2013	3-11 dager
Diakonhjemmet, OUS	2014	Forventet 3 dager
Haraldsplass, Helse Bergen	2015	Noen dager
Lovisenberg, OUS	2017	1-2 dager
Norsk helseinformatikk	2017	Noen dager
Skien	2018	1-3 dager
Aleris	2018	Gjennomsnitt 2 dager, mini-invasiv teknikk/anterior tilgang

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

Vi har identifisert en canadisk tidlig-vurdering om metoden med en systematisk litteraturgjennomgang (1). Det foreligger minst en systematisk oversikt (3).

Kliniske studier

Det foreligger publikasjoner fra flere relevante studier, inkludert to RCTer (1). Flere studier er pågående. De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
N = 220 RCT Planlagt THP, 47 % kvinner, 60 ± 8.7 år	Utskriving etter < 12 timer	Utskriving etter minst en natt	Oppfølging 4 uker Post-operative smerte; peri- operative komplikasjoner; Re- innleggelse og undersøkelser;	NCT02230657	2015, Publiserte data foreligger
N= 45 RCT Planlagt THP, 44 % kvinner, gj.sn 61 år (27 til 74)	Utskriving samme dag	Utskriving dagen etter	Oppfølging i 3 måneder: Primære utfall knyttet til sikkerhet; Sekundære knyttet til: Pasienttilfredshet; Livskvalitet; Smerte; Kostnader; Behov for assistanse	(ikke funnet NCT nummer, se referanse i kilde 1)	Publiserte data foreligger
N=750 Planlagt THP Randomisert studie	Utskriving samme dag	Utskriving etter standard prosedyre	Kostnader, tidlige komplikasjoner og ugunstige hendelser, standardiserte målte helseutfall (EQ-5D) WOMAC score, HHS, SF-12, smerteskala, assistent hjelp, pasient tilfredsstillelse	NCT03026764	Juli 2018
N = 1,500 Planlagt THP Prospektiv kohorte	Utskriving < 12 timer	Utskriving > 12 timer	Ved 3 måneder: PROMs, pasient tilfredshet, komplikasjoner, ugunstige (adverse) hendelser, reinnleggelser	NCT02544620	Dec. 2017
N=150 Planlagt THP Prospektiv kohorte med historiske kontroller	THP – Tid til utskriving	Historiske kontroller, n=174	Ugunstige hendelser, kostnader, lengde på sykehusopphold, pasient funksjon og erfaring målt med Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS)	NCT03028779	Slutten av 2018

RCT = Tandomisert kontrollert studie, THP = Total-hofteproteseoperasjon *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

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

Annet ☒ Pasientperspektiv og pårørendeperspektiv

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Fullstendig metodevurdering ☒
Annet ☐

Hovedkilder til informasjon

1. Outpatient (same-day) total hip replacement. <https://www.cadth.ca/outpatient-same-day-total-hip-replacement> : CADTH issues in emerging health technologies: March 2017 Lastet ned 15.05.2018
2. Norsk helsenett: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/bekken-hofte-lar/hofteartrose-hofteledsslitasje/>
3. Pollock M, et al. (2016). Outpatient Total Hip Arthroplasty, Total Knee Arthroplasty, and Unicompartmental Knee Arthroplasty: A Systematic Review of the Literature. *JBJS Rev.* 4(12). doi: 10.2106/JBJS.RVW.16.00002. (Abstract only read)

Første varsel 15.05.2018
Siste oppdatering 15.05.2018

Saksnummer 107-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_056 Nedbrytbare beskyttere av polyetylenglykol (SpaceOAR Hydrogel) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden (SpaceOAR Hydrogel) ble CE-merket i mars 2010 og FDA godkjent i 2015. Metoden har vært markedsført i Europa siden 2014. Dette metodevarselet er en oppdatering av et varsel om metoden fra 2015 grunnet endringer i kunnskapsgrunnlag.
- Metoden er antageligvis ikke tatt i (omfattende) bruk i Norge. Det finnes også andre typer nedbrytbare beskyttere.
- Metoden består av en flytende gel (hydrogel) av polyetylenglykol (PEG) som sprøytes inn i mellomrommet mellom prostata og endetarmen. Gelen blir til fast form etter innsprøyting. Riktig posisjon sikres ved bruk av ultralydovervåking.
- Gelen skyver rektumveggen bort fra prostata og øker dermed avstanden mellom rektum og prostata. I følge produsenten vil dette redusere eksponering av rektum for stråling. Etter seks måneder er gelen fullstendig nedbrutt.
- Metoden kan brukes både ved ytre og indre stråling (brachyterapi).
- I 2015 fikk 5061 menn påvist prostatakreft i Norge. Strålebehandling av prostata kan gi skader i nærliggende vev. Rektum er spesielt utsatt, men omliggende vev som urinblære, nerver, kar, hofteldd og penis kan også påvirkes. Bivirkningene forårsakes av akutt og kronisk strålereaksjon. Antall aktuelle pasienter for metoden er uvisst.
- Strålebehandling er beskrevet i nasjonale retningslinjer oppdatert i 2015. FHI er ikke kjent med skriftlig norsk informasjon om bruk av nedbrytbare beskyttere til forebygging av stråleskade. Stråleterapeutiske teknikker er også i stadig utvikling for bedring av presisjon, reduksjon av bestrålt volum og minst mulig bivirkninger.
- Kunnskapsgrunnlaget for den engelske anbefalingen ble oppdatert i april 2017.
- Klinisk randomisert, kontrollert studie med Space OAR hydrogel foreligger og resultatet er publisert. En observasjonsstudie vedrørende effekt og sikkerhetsoppfølging etter markedsføring er pågående.
- Metodens nytte er å redusere bivirkninger knyttet til strålebehandling og dermed økt livskvalitet for pasienten.
- Metoden er aktuell for mini-metodevurdering og annet. Se utfyllende kommentarer i metodevarselet.

Innspill fra Statens strålevern (hele innspillet vedlagt):

- Spesifiser aktuelle pasientgrupper og individuelle sykdomstilstander som er aktuell for metoden.
- Konkretiser strålebehandlingsopplegg som gjør bruken av metoden potensielt aktuelt. Se vedlegg for detaljer.
- Hvilket mål på behandlingsresultat skal man vurdere og sammenligne med dagens behandlingstilbud?

Innspill fra produsenten YourRad: se vedlegg.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Anbefaling: Anbefaler en metodevurdering av nedbrytbare beskyttere av polyetylenglykol (SpaceOAR Hydrogel) da den har klinisk relevans, interesse og har dokumentert gevinst ved bruk.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen av sakene gis samlet vurdering, men drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Aktuelt med mini-metodevurdering, jf. metodevarslet. Det ses ikke et behov for en nasjonal metodevurdering.

Nedbrytbar beskytter (SpaceOAR Hydrogel) for å unngå skade på rektum ved strålebehandling av prostata

Type metode	Medisinsk utstyr; Prosedyre
Område	Kreft; Nyrer og urinveier
Generisk navn	Nedbrytbar beskytter av polyetylenglykol (PEG)
Produktnavn	SpaceOAR Hydrogel;
Produsenter/ Leverandør	Augmenix ;
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden (SpaceOAR Hydrogel) ble CE-merket i mars 2010 og FDA godkjent i 2015. Metoden har vært markedsført i Europa siden 2014. Dette metodevarselet er en oppdatering av et varsel om metoden fra 2015 (1).

Metoden er antageligvis ikke tatt i (omfattende) bruk i Norge. Oppdateringen er begrunnet i endring av engelske anbefalinger for bruk av nedbrytbare beskyttere ved strålebehandling av prostata (2) og medfølgende kunnskapsgrunnlag (3). Andre typer nedbrytbare beskyttere finnes, men metoden beskrevet i dette varselet er den eneste som er undersøkt brukt i en randomisert kontrollert studie (3).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden består av en flytende gel (hydrogel) av polyetylenglykol (PEG) som sprøytes inn i mellomrommet mellom prostata og endetarmen.

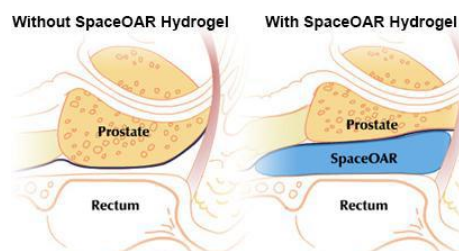
Innsprøytingen foregår ved hjelp av en kanyler eller et kateter.

Hydrogelen består av to komponenter som kryssbinder til en fast gel etter innsprøyting. Riktig posisjon sikres ved bruk av ultralydovervåking. Gelen skyver rektumveggen bort fra prostata og øker dermed avstanden mellom rektum og prostata. I følge produsenten vil dette redusere eksponering av rektum for stråling.

Gelen vil etter en stund hydrolyseres og gå i oppløsning.

Etter seks måneder vil det ikke være rester av gelen igjen i kroppen (1,2,3).

Metoden kan brukes både ved ytre og indre stråling (brakyterapi).



Bildet er hentet fra produsentens hjemmeside

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i blærehalskjertelen (prostatakreft) er den vanligste kreftformen hos menn i Norge (4). I 2015 fikk 5061 menn påvist prostatakreft i Norge (4). Strålebehandling av prostata kan gi skader i nærliggende vev. Rektum er spesielt utsatt, men omliggende vev som urinblære, nerver, kar, hofteledd og penis kan også påvirkes. Bivirkningene forårsakes av akutt og kronisk strålereaksjon. Akutte skader i rektum omfatter blødning, sekresjon og løs avføring/diaré. Kronisk strålereaksjon utvikles gradvis (5). Vi har ikke innhentet tall for antall pasienter får strålebehandling av prostata og hvor mange av disse igjen som får akutte og kroniske skader.

Dagens behandling

Vi kjenner ikke til skriftlig norsk informasjon om bruk av nedbrytbare beskyttere til forebygging av stråleskade.

Strålebehandling er beskrevet i nasjonale retningslinjer oppdatert i 2015 (5). I følge disse gis strålebehandling både kurativt og palliativt for å redusere tumorstørrelse og smerter. Ekstern strålebehandlingen i kurativ hensikt gis ved bruk av CT- eller MR-baserte doseplanleggingssystemer og høypresisjons teknikker. Stråleterapeutiske teknikker er i stadig utvikling. Målet er best mulig treffsikkerhet, reduksjon av bestrålt volum og minst mulig bivirkninger (5). Bruk av intern strålebehandling (brakyterapi) kan, i følge fagekspertene vi har vært i kontakt med, være aktuelt som tilleggsbehandling eller ved behandling av tilbakefall.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Vi har ikke identifisert mini-metodevurderinger, nasjonale metodevurderinger eller norske systematiske oversikter om bruk av denne eller liknende metoder.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

- Kunnskapsgrunnlaget for den engelske anbefalingen ble oppdatert i april 2017 (3). Vi har ikke identifisert andre metodevurderinger eller systematiske oversikter.

Kliniske studier

De antatt viktigste studiene for å vurdere metoden er vist i tabellen under

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med bekreftet invasivt adenokarsinom av prostata klinisk stadium T1 og T2, planlagt behandlet med IMRT (222, RCT 2:1 intervensjon versus kontroll)	Space OAR hydrogel	Innsetting av implanterbart referansemerke for bildestyrt stråleterapi	1) Andel pasienter med 25 % eller mer i volumreduksjon av rektum som mottar minst 70Gy målt med CT (ved 3 måneder etter behandling) 2) Andel pasienter med Grad 1 eller mer rektal eller prosedyre relatert bivirkning. Livskvalitetsdata foreligger	SpaceOAR System Pivotal Study NCT01538628 (fase III)	Avsluttet 2014, publiserte data foreligger
250 pasienter med bekreftet prostata adenokarsinom T1-T2, N0 eller M0 som undergår strålebehandling for første gang; observasjonsstudie	SpaceOAR Hydrogel	---	Senskader komplikasjonsrate for rektumskade (late toxicity) ved 6 måneder og frem til 5 år etter prosedyren	Post-marketing Surveillance Regarding Efficacy and Safety of SpaceOAR NCT01999660 (fase IV)	2016 (primære) 2019 (endelige)

IMRT = Intensitetsmodulert stråleterapi, RCT = randomisert kontrollert studie *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mål er å redusere bivirkninger knyttet til strålebehandling og dermed å gi bedre livskvalitet til pasienten.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet en bedret risikoprofil målt som færre bivirkninger både på lang og kort sikt.
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Alternative nedbrytbare beskyttere er undersøkt i observasjonsstudier (3).

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☒	Følgende kriterier (6) for vurdering av metoden er oppfylt: 1. Metoden faller inn under Nye metoders virkeområde 2. Metoden dekker et umøtt behov 3. Det foreligger relevant klinisk dokumentasjon 5. Metoden kan påvirke bruk av stråleterapi
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	Metoden er forbundet med risiko (CE merket som utstyr klasse III). Metoden gir antageligvis ikke store budsjettmessige utfordringer.
Hurtig metodevurdering	☐	Hurtig metodevurdering er aktuelt dersom en helseøkonomisk analyse er ansett som avgjørende for en eventuell nasjonal anbefaling om bruk
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Metoden kan påvirke nasjonale anbefalinger. Formidling og eventuelt oppdatering av dokumentasjon om effekt og sikkerhet gitt i engelske retningslinjer er et alternativ til støtte for en eventuell nasjonal anbefaling om bruk.

Hovedkilder til informasjon

- 1) Hydrogel (SpaceOAR) for å unngå bestråling av rektum ved strålebehandling av prostatakrefte. (18. mars 2015). Metodevarsel nr 017 2015. Oslo: MedNytt. Nedlastet mai 2018.
- 2) [Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer. NICE: Interventional procedure guidance \[IPG590\]](https://www.nice.org.uk/guidance/ipg590); August 2017. Nedlastet mai 2018
- 3) [Interventional procedure overview of biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer NICE: Interventional procedure guidance \[IPG590\]](https://www.nice.org.uk/guidance/ipg590); April 2017. Nedlastet mai 2018
- 4) Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2016 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2017. Nedlastet mai 2018

- 5) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft](#). (2015). Nasjonale faglige retningslinjer IS-2358. Oslo: Helsedirektoratet. Nedlastet mai 2018
- 6) [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder versjon 1.0 30.juni 2017. NyeMetoder](#). Nedlastet mai 2018

Første varsel	18.03.2015 (1)
Siste oppdatering	15.05.2018

Innspill fra Statens strålevern til metodevarsel

ID 2018_056 SpaceOAR Hydrogel ved strålebehandling av prostata

Strålevernet har som løpende oppdrag fra HOD å drifte en nasjonal gruppe for kvalitetssikring i Norge (KVIST-gruppen) og har i den anledning samarbeid med Helsedirektoratet i utvikling av stråleterapidelen av handlingsprogrammene for kreft. KVIST-gruppen vil kunne bidra med en fagekspert dersom SpaceOAR Hydrogel skal evalueres/vurderes i fremtidige oppdateringer av handlingsprogrammer for prostata.

Strålevernsspørsmål knyttet til en eventuell bruk av SpaceOAR Hydrogel:

- Berettigelse/nytteverdi:
 - For hvilke pasientgrupper og individuelle sykdomstilstander er det aktuelt å bruke SpaceOAR Hydrogel?
- Optimalisering/sikker strålebruk:
 - Ved hvilke strålebehandlingsopplegg kan bruk av SpaceOAR Hydrogel potensielt være aktuelt? (PICO)
 - sammenligning med etablert ekstern stråleterapi
 - kontrollregime for organposisjon
 - dose til behandlingsområdet (fraksjonering, totaldose)
 - doser til risikoorganer og omkringliggende vev (risiko for senskade)
 - sammenligning med hypofraksjonert stråleterapi
 - kontrollregime for organposisjon
 - dose til behandlingsområdet (fraksjonering, totaldose)
 - doser til risikoorganer og omkringliggende vev (risiko for senskade)
 - sammenligning med stråleterapiregimer som innebærer brachyterapi
 - kontrollregime for organposisjon
 - dose til behandlingsområdet (fraksjonering, totaldose)
 - doser til risikoorganer og omkringliggende vev (risiko for senskade)
- Effekt/strålerisiko ved metoden:
 - Hvilket mål på behandlingsresultat skal man vurdere og sammenligne med dagens behandlingstilbud? (PICO)
 - reduksjon i stråledose til endetarm
 - stråledose til andre nære organer som urinblære og tynntarm (potensielt flere bivirkninger av behandlingen ...?)
 - økt ressursbruk i kontroll av pasientposisjon (CBCT, UL)?
 - behov for flere doseplaner pr pasient for å optimalisere behandlingen («plan of the day») – risiko for å behandle med feil behandlingsplan

Innspillskjema for andre metoder enn legemidler

Opplysninger fra leverandør/produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det:	
Metodens ID nummer*:	ID2018_056
Metodens tittel:	Nedbrytbare beskyttere av polyetylenglykol (SpaceOAR Hydrogel)

Navn på leverandør / produsent: Organisasjonsnummer:	Manufactuer: Augmenix Inc, USA Distributor in the Nordics: YourRad AB SE 556736-3253
Vi er leverandør av følgende metode på det norske markedet:	Yes
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Tobias Hellstrand YourRad AB Magasinsgatan 8C 434 47 Kungsbacka Sweden tobias@yourrad.se +46 70 433 09 19

Foreligger det CE-merking? Yes
I så fall (kryss av): ☐ CE-merket etter direktiv 98/79 EF – IVD-direktivet ☐ CE-merket etter direktiv 90/385 – Aktivt implanterbart medisinsk utstyr ☒ CE-merket etter direktiv 93/42 – Medisinsk utstyr Tidspunkt for CE-merking: 2010 Vennligst legg ved samsvarserklæring
Annet:

Er metoden i bruk i Norge i dag? No, however significant interest from radiotherapy clinics.
Hvis den er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk? Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk:
Er metoden omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer? I så fall beskriv: National Guidelines for prostate cancer in Norway does yet not include Hydrogel Spacers. The following table provides an overview of countries where SpaceOAR has either been reviewed by a Health Technology Agency or adopted as standard-of-care into local reimbursement/funding schedules. <u>Europe</u> United Kingdom The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the UK has issued Interventional Procedure Guidance (IPG) supporting the use of a hydrogel barrier to reduce the risk of toxicity to surrounding tissue in radiotherapy to treat prostate cancer. Germany SpaceOAR is available to Statutory Health Insurance patients in Germany in the DRG system. <u>Asia Pacific</u> Japan SpaceOAR is available to all prostate cancer radiotherapy patients in Japan through the Ministry of Health, Labour & Welfare (MHLW) national reimbursement. Australia SpaceOAR is fully reimbursed in Australia via the Prothesis List for insured patients. <u>Americas</u> USA SpaceOAR is currently reimbursable by six out of seven Medicare Administrative Contractors (MACs) and numerous state Medicaid programs.
Kjenner dere til om det er flere leverandører av metoden? I så fall hvilke(n): There are no other suppliers of Hydrogel spacers.

Hva er anslått samlet omsetning i Norge for den foreslåtte metoden?

1,5 – 1,7 Million Euro

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?

Based on the information i metodevarslet from Folkehelsinstituttet we want to add the following information.

Patient need

- 10-20% of prostate cancer patients treated with radiotherapy gets rectal side effects (late grade 2+ GI toxicity) based on large randomised clinical trials such as CHHiP, HYPRO and RTOG0415 trials.
- The risk of rectal side effects, urine incontinence, LUTS and erectile dysfunction is significantly elevated up to 12 years after radiotherapy, shown by data from 12 000 patients in the Swedish prostate cancer registry.⁵

Product efficacy

- SpaceOAR is shown to reduce bowel side effects and maintain sexual function^{1,2,3} in a randomised multicentre study on 222 patients and 36 months follow up
 - reduce radiation dose to rectum (V70) with 73,5 %
 - significantly reduce late rectal toxicity Grade 2+ after 36 months
 - increase the percentage men who maintained sexual function post radiotherapy with 78%
 - significantly improve bowel and urinary quality of life after 36 months.
- SpaceOAR is also used to improve radiotherapy treatment through enabling safe dose escalation and hypofractionation. This can potentially both help improve cure rates and reduce number of fractions needed to treat patients.

Product Safety

- In the randomised multicentre study in 20 clinics on 222 patients, SpaceOAR showed¹:
 - No device related adverse events
 - No delays to onset of radiotherapy
 - No implant infections
 - 10% of patients with mild transient procedure events

Product Procedure

- Injection of SpaceOAR fits well into the current work process of patient preparation for radiotherapy show experience from usage of the product in Sweden and Finland.
- Injection of SpaceOAR is normally performed under local anaesthesia by a urologist at the same time as gold fiducials is implanted and take 15 minutes when the urologist is through the first phase of the learning curve.

Clinical Documentation

There are 60+ publications available of the usage of SpaceOAR / Spacers for external beam radiotherapy and Brachytherapy with up to 5-years of follow up data on efficacy, safety and patient quality of life. The below studies are the most important once.

1. **Mariados, N., Sylvester, J., Shah, D., Karsh, L., Hudes, R., Beyer, D., Michalski, J. (2015).** Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 92(5), 971–977.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.04.030>
2. **Hamstra, D. A., Mariados, N., Sylvester, J., Shah, D., Karsh, L., Hudes, R., Sc, D. (2017).** Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate RT: Final Results of a Phase III Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 97(5), 976–985. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.12.024>
3. **Hamstra, D. A., Mariados, N., Sylvester, J., Shah, D., Gross, E., Hudes, R., Michalski, J. (2017).** Sexual Quality of Life Following Prostate Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) with a Rectal/Prostate Spacer: Secondary Analysis of a Phase III Trial. *Practical Radiation Oncology*, In Press. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2017.07.008>
4. **Pinkawa, M., Berneking, V., Schlenter, M., Krenkel, B., & Eble, M. J. (2017).** Quality of Life After Radiation Therapy for Prostate Cancer With a Hydrogel Spacer: 5-Year Results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 99, 374–377.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.035>

Other clinical documnetation refered to in this document.

5. Fridriksson et al. 2016

Long-term adverse effects after curative radiotherapy and radical prostatectomy: population-based nationwide register study.
Scand J Urol. 2016 Oct;50(5):338-45.

Finnes alternativer til den metode som er foreslått (dere er ansvarlig for)?

I så fall beskriv kortfattet:

Øvrige kommentarer

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

Yes

Interesser og eventuelle interessekonflikter

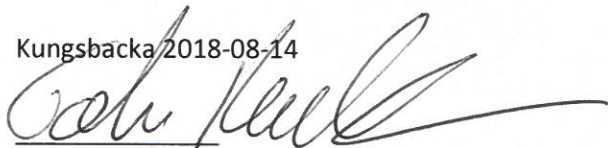
-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)

Beskriv kortfattet:

YourRad AB is the supplier / seller of the product SpaceOAR in the Nordics. As such we have a commercial interest in the product.

Kungsbacka 2018-08-14



Tobias Hellstrand

Saksnummer 108-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_058 Stivarga til behandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller er vurdert uegnet for tilgjengelige behandlinger. (Forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: Bayer AS
- Regorafenib (Stivarga) er et oralt legemiddel mot kreft. Den blokkerer multiple proteinkinaser som spiller en nøkkelrolle i kreftsvulstens vekst og metastasering. Dette inkluderer kinaser som er involvert i blodkardannelse i tumor (VEGFR1, -2, -3, TIE2), ukontrollert celledeling (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) og kinaser i tumorens mikromiljø som er avgjørende for metastasering (PDGFR, FGFR).
- Forslaget gjelder behandling til pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller som ikke er vurdert for tilgjengelige behandlinger.
- Dagens behandling for denne pasientgruppen er tipiracil/trifluridin (Lonsurf). I følge forslagsstiller er både Stivarga og Lonsurf undersøkt i kliniske studier i den samme pasientpopulasjon. Effekten av disse to er sammenlignbar. Legemidlene har derimot ulike bivirkningsprofil, selv om alvorlighet og håndterlighet av bivirkningene er nok så like. Å inkludere Stivarga vil således utvide valgmuligheter for behandlende leger og pasienter.
- Metoden er et av kreftlegemidlene som ble overført fra Folketrygden til RHFene i 2017. Metoden har vært vurdert av Legemiddelverket og fikk avslag (negativ vedtak) den 27.04.2018.
- Forslagsstiller trekker fram at effekten av Stivarga som er vist i den pivotale studien CORRECT, bekreftes av støttstudien COCUB (fase III). Sammenlagt vil resultatene fra studiene redusere usikkerheten rundt metodens effekt/sikkerhets forhold.
- Pasientgrunnet i Norge er estimert til 150-200 personer per år.

Egnethetsvurdering fra Legemiddelverket (Hele vurderingen vedlagt):

- Legemiddelverket har tidligere avslått søknad om opptak av regorafenib til forhåndgodkjent refusjon for denne indikasjonen.
- Rapporten kan legges til grunn for en metodevurdering i Nye Metoder.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Faglig innspill ikke mottatt.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Metoden er aktuell for hurtig metodevurdering, og kan påvirke dagens behandlingsretningslinjer.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret er allerede plassert hos RHF-ene, siden 1.5.2017.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema 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):

Bayer AS

Navn på kontaktperson:

Anna Lindgren

Telefonnummer:

+46 8 580 22488

E-postadresse:

anna.lindgren@bayer.com

Dato og sted:

2018-06-04 Solna

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Stivarga (regorafenib) in metastatic Colorectal Cancer (mCRC)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Stivarga is an oral, single-agent therapy. It is a multi-kinase inhibitor that significantly increases both overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with mCRC who have previously been treated with standard 5-FU based chemotherapy, VEGF therapy, and EGFR therapy. Regorafenib targets several different pathways involved in angiogenesis, oncogenesis, and the tumour microenvironment.

Stivarga is an option to severely ill mCRC patients who have progressed on two to three lines of chemotherapy treatment and have a performance status of ECOG 0-1.

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?)

In mCRC the first two lines of treatment consist of different combinations of chemotherapy with the addition of targeted antibodies.

Today Lonsurf (tipiracil/trifluridin) is available for the third to forth line patients since 2017.

Stivarga and Lonsurf have been studied in the same patient population and data from the pivotal trials are similar in terms of OS, PFS and tumor response rate. The drugs, however, differ in terms of mode of action and toxicity (adverse event) profiles. Severity and manageability of adverse events can be considered similar for both drugs.

Due to the different toxicity profiles, both Stivarga and Lonsurf are options for individualized treatment according to the patient's profile. Some patients will benefit from and tolerate Stivarga and some patients will benefit from and tolerate Lonsurf.

4. Hva gjelder forslaget?	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 tatt i bruk i klinisk praksis?	☒	☐
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	☐	☒
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis?	☒	☐
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☒

Stivarga has been used for mCRC in clinical practice since November 2013.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

Not applicable

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

Not applicable

6. Metodens bruksområde:

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

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

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

Yes, to selected patients in a good general condition. Please see page 91 in referred link.
<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1373/IS-2644%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20tykk-%20og%20endetarmskreft.pdf>

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?))

Oncology. Stivarga is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with
 - Metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with, or are not considered candidates for, available therapies. These include fluoropyrimidine-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy and an anti-EGFR therapy
 Treatment with Stivarga will not induce consequences for other groups since these patients are already on treatment for their disease.

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, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

To assess the clinical efficacy, safety and cost-effectiveness of Stivarga for mCRC vs placebo.

SLV has in the report "*Hurtig metodevurdering ved forhåndsgokjent refusjon \$2; Stivarga (regorafenib) til behandling av metastatisk kolorektalkreft*" stated that the cost effectiveness of Stivarga is about 845.000 NOK/QALY.

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

Metastatic colorectal cancer is a severe disease with high burden on patients, healthcare system and society. Patients at the advanced stages of the disease have a poor prognosis and limited treatment options. There is a high unmet medical need for further treatment options in mCRC.

Data and results from studies that we presented in the Blåreseptansökan 2016, have been presented at international congresses. The results confirm the efficacy (OS and PFS) in the pivotal trial (CORRECT study). This strengthens the clinical value of Stivarga and reduces the uncertainty of the cost effectiveness of 845.000 NOK/QALY.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Stivarga is used for mCRC, which is classified by SLV as serious disease. SLV has in their report about Stivarga, 2018-04-27, concluded that later lines of mCRC have an APT (absolutt prognosetap) of approx. 18 QALY.

The quality of life (QoL) of patients with CRC is affected, not only through the high mortality rates associated with later stage diagnosis but also through disease symptoms, adverse effects of treatments, and the psychological effects of living with a life-threatening disease. For the society, CRC has a substantial economic impact, the most apparent being the cost of treatment and patient care to healthcare systems.

Forventet effekt

Results from the CORRECT study, a phase III trial, demonstrate that Stivarga is an effective treatment that prolongs survival in mCRC patients even after failure of standard therapies. Treatment with Stivarga led to a 23% reduction of the risk of death compared to placebo and prolonged the overall survival time from 151 days for patients in the placebo group to 196 days for patients receiving Stivarga. Stivarga significantly decreased the risk of progression by 51% in patients with mCRC, prolonged the time to progression, and was associated with improved disease control compared to placebo.

Quality of life data was collected in the CORRECT trial with cancer-specific (EORTC QLQ-30) and generic (EQ-5D) patient-reported instruments. Data suggest that deterioration in patients' quality of life and health status was much the same in both the Stivarga and placebo groups. Stivarga was shown to be well tolerated and have a clinically manageable adverse event profile.

Besides CORRECT, the efficacy of Stivarga was confirmed in an additional phase III trial, CONCUR, that showed a 45% risk reduction for death and a 69% risk reduction for progressive disease. Several studies (e.g. CONSIGN, RECORA, CORRELATE, Japanese post marketing surveillance) have confirmed the OS and PFS data seen in the randomized clinical trials.

Increased knowledge in adverse event management and individualized dosing seem to improve the risk/benefit ratio.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Adverse events observed with Stivarga are typical of agents in the kinase inhibitor class. The most frequent adverse events of grade 3 or higher related to Stivarga are hand-foot skin reaction, fatigue, diarrhea, hypertension, and rash or desquamation. Most events occur early in the course of treatment (within 1-2 cycles) and are often reversible and manageable by dose reduction or interruption.

The most serious adverse events in patients receiving Stivarga are severe hepatic injury, hemorrhage, gastrointestinal perforation and infections.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

We estimate 150-200 patients per year.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

No additional costs if Stivarga is used instead of Lonsurf.

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

No, Stivarga is already included in the national guidelines for usage in patients with good performance status.

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. Grothey, A., et al., *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT)*, Lancet, 2013. 381(9863): p. 303-12
2. Li, J., et al., *Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR)*, Lancet Oncol, 2015. 16(6): p. 619-29
3. Statens legemiddelverk, *Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent reusjon \$2, Stivarga (regorafenib) til behandling av metastatisk kolorektalkreft*, 2018-04-27
4. Ducreaux M., et al., *Safety and effectiveness of regorafenib (REG) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in routine clinical practice: An interim analysis (IA) from the prospective, observational CORRELATE study*, Abstract 700
5. Schulz H., et al., *Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study*, Abstract 748
6. E. Van Cutsem, A., et al., *Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study og regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer*, Ann Oncol (2014)25 (suppl 3): iii1-iii9
7. Komatsu Y., et al., *Safety and efficacy of regorafenib post-marketing surveillance (PMS) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)*, Abstract 721

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

Bayer AG

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

Marketed

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

Stivarga received approved reimbursement (Blåresept) for GIST in 2016.

Stivarga mCRC reimbursement applicaton (Blåresept) was rejected in April 2018.

Stivarga is currently reviewed in Hurtig Metodevurdering for HCC. The application was submitted Dec 2017 and the review should be finished in June 2018 (according to SLV timelines).

Stivarga mCRC received reimbursement approval in Sweden 1 Jan 2017 and in March 2015 in Finland.

There is a discussion in the report from SLV (2018-04-27) regarding the appropriate extrapolation method to use. Below are references to Bayer's view in this matter and comments from Helse- og Omsorgsdepartement.

- Grette, *Klage over Statens Legemiddelverks vedtak vedrørende avslag på forhåndsgodkjent refusjon for Stivarga for behandling av metastaserende kolorektal kreft*, 2017-03-20
- Evidera, Regorafenib's Reimbursement Submission in Norway in Treatment of Metastatic Colorectal Cancer, Addendum for Appeal: Cost-effectiveness Analysis, Version 4.0, EVM-17364 | 2017-03-16
- Grette, *Klage over Statens Legemiddelverks vedtak vedrørende avslag på forhåndsgodkjent refusjon for Stivarga for behandling av metastaserende kolorektal kreft - kommentarer till Legemiddelverkets oversendelsebrev*, 2017-08-30
- Det Kongelige Helse- og Omsorgsdepartement, *Klage over Statens legemiddelverks vedtak om avslag på forhåndsgodkjent refusjon for Stivarga*, Ref 16/6021-24, 2018-01-05

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.)

Tittel på bestillingen:

Stivarga (regorafenib) in metastatic Colorectal Cancer (mCRC)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Regorafenib fikk markedsføringstillatelse i 2013 til behandling av metastaserende kolorektalkreft (CRC) som tidligere er behandlet med eller som ikke er vurdert for tilgjengelige behandlinger. Dette omfatter fluorpyrimidinbasert kjemoterapi, en anti-VEGF-behandling og en anti-EGFR-behandling (se pkt. 5.1), og ble tidligere finansiert på individuell refusjon.

Ved kolorektalkreft hos pasienter med minst to tidligere behandlingslinjer er effekten oppsummert under.

	Data cut-off	Regorafenib (n=505)	Placebo (n=255)	Hazardrate
Objektiv responsrate (ORR)		1 % (5 pasienter med partiell respons)	0,4 % (1 pasient med partiell respons)	Ikke signifikant
Median Progresjonsfri overlevelse (PFS) (95 % konfidensintervall)	Juli 2011	59 dager (57 – 65)	52 dager (51-53)	0,494 (0,419-0,582), p<0,000001
Median Totaloverlevelse (95 % konfidensintervall)	November 2011	194 dager (177 - 214)	152 dager (134 – 178)	0,790 (0,644 – 0,939) p = 0,004

Regorafenib er innført i Nye Metoder til behandling av gastrointestinale stromale tumorer (GIST) og er under vurdering til behandling av leverkreft.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

En månedsbehandling koster 30 312,90 kr til maksimal AUP inkl mva og [REDACTED] kr inkl mva med dagens LIS-pris.

Finansieringsordning:

H-resept (overført 1. mai 2017)

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT for denne indikasjonen

Leveringstid:**Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :**

Legemiddelverket har tidligere avslått søknad om opptak av regorafenib til forhåndsgodkjentrefusjon for denne indikasjonen. Denne rapporten kan legges til grunn for en metodevurdering i Nye Metoder. Siden det ikke var avgjørende for konklusjonen i

den forrige vurderingen, ble det ikke konkludert endelig vedrørende kostnader og mest sannsynlig fremskriving av overlevelse. Disse elementene må derfor vurderes på nytt i en eventuell ny metodevurdering, derom prisen på regorafenib endres slik at en foreløpig analyse tilsier at det er kostnadseffektivt med den analysen Legemiddelverket la til grunn i sin forrige vurdering. Rapporten finnes her: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%C3%B8konomiske%20rapporter/S/Stivarga_kolorektalkreft_2018.pdf.

Saksnummer 109-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Ny formulering av et kjent virkestoff
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Dectova er en ny formulering av Zanamivir (Relenza), og gis intravenøst til pasienter med alvorlig influensainfeksjon innlagt på sykehus.
- Dectova antas å bli brukt til behandling av pasienter smittet med influensavirus som er resistente mot andre tilgjengelige influensamedisiner, og i tilfeller der administrering av influensamedisiner via inhalering er problematisk.
- Det er vanskelig å predikere aktuell pasientgrunnlag for denne metoden av følgende grunner:
 - Ikke mulig å forutsi resistensgraden sesongens influensavirus har til eksisterende neuraminidaser
 - Influensa skal være påvist hos den innlagte pasienten
- Zanamivir inhalasjonspulver (Relenza) ble trukket i 2016 grunnet lavt forbruk. Neuraminidasehemmeren oseltamivir (Tamiflu®) som perorale kapsler eller mikstur er i dag det eneste alternativet til behandling av influensa i sykehus.
- Minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering er identifisert.
- To fase III studier foreligger med publiserte resultater.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Innspill fra produsent:

- Dette dreier seg om et legemiddel til livreddende behandling ved komplisert influensainfeksjon. Pasientgrunnlaget vil derfor være svært liten.
- Således vil det ikke være økonomisk hensiktsmessig for oss produsere dokumentasjonspakken til en helseøkonomisk analyse. Vi ønsker likevel at legemiddelet skal være tilgjengelig for norske pasienter, og håper på å finne en rasjonell løsning på denne saken.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene da dette dreier seg om et legemiddel til intravenøs infusjon som er beregnet til bruk på sykehus.

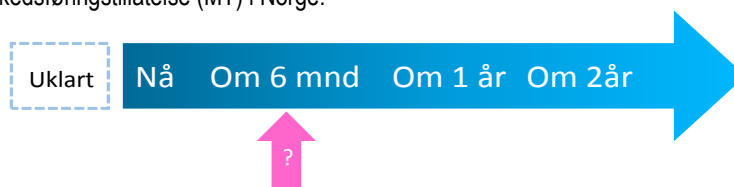


Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B -infeksjon

Type metode: Legemiddel
Område: Infeksjoner
Virkestoffnavn: Zanamivir,
Handelsnavn: Dectova
ATC-kode: J05AH01 (Neuraminidase hemmere)
MT søker/innehaver: GlaxoSmithKline (1).
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten (kun angitt handelsnavn)

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og er i klinisk utviklingsfase III i USA.

Beskrivelse av den nye metoden

Zanamivir hemmer neuraminidase (N), et enzym på overflaten av både influensavirus type A og B. Type A virus kan ha en av 9 ulike neuraminidase subtyper (N1-N9). Neuraminidase virker i slutten av virusets replikasjonssyklus ved å frigjøre viruspartikler fra cellen. Zanamivir begrenser dermed virusspredning i luftveiene og hindrer videre virusreplikasjon. Dectova er en ny formulering av Zanamivir (Relenza), og gis intravenøst til pasienter med alvorlig influensainfeksjon innlagt på sykehus. Dectova antas å være egnet til behandling av pasienter med dokumentert influensainfeksjon resistent mot andre tilgjengelige influensamedisiner eller der administrasjon av influensamedisiner ved inhalasjon er vanskelig.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Influensa er en luftveisinfeksjon forårsaket av influensavirus. Type A virus finnes hos både dyr og mennesker, og kan lede til verdensomspennende pandemier. Influensa B finnes bare hos mennesker. I de fleste tilfeller er influensa en forbigående sykdom som varer i 3-4 dager med symptomer som inkluderer hoste, feber, tett nese og leddsmerter. Hos enkelte pasienter kan smitte lede til alvorlig infeksjon som krever innleggelse på sykehus og mulighet for komplikasjoner f.eks. lungebetennelse. Eldre, spedbarn, immunsupprimerte eller personer med andre kroniske lidelser er særlig utsatt for alvorlige influensainfeksjoner (2). Aldersgruppen 5-59 år har en relativt høy forekomst av viruspåvisninger, men denne aldersgruppen blir i mindre grad lagt inn på sykehus. I den laboratoriebaserte overvåkingen av alvorlig influensa ved Folkehelseinstituttet i Norge, ble det i 2016/17 påvist influensavirus blant 2 968 pasienter innlagt på sykehus. Dette var på nivå med det påvist i 2014/15. Data rapportert fra Norsk intensivregister i vintersesongen 2016/2017 (f.o.m. uke 46/2016 t.o.m. uke 20/2017) viste 256 innleggelser i intensivavdeling med påvist influensa, 178 tilsvarende innleggelser med mistanke om influensa og 26 dødsfall blant pasienter innlagt i intensivavdeling med mistenkt eller påvist influensa (3).

Dagens behandling

Dagens behandling består hovedsakelig av symptomatisk behandling med febernedssettende og smertestillende medikamenter. Antibiotika brukes ved komplikasjoner pga. bakterieinfeksjoner i luftveiene.

Neuraminidasehemmeren oseltamivir (Tamiflu®) administreres peroralt som kapsler eller mikstur er i dag det eneste alternativet til behandling av influensa i sykehus etter at zanamivir inhalasjonspulver (Relenza) ble trukket i 2016 grunnet lavt forbruk. Resistens mot oseltamivir forekommer og er avhengig av influensavirus subtyper som sirkulerer i influensasessongen (4). Den hyppigste mutasjonen blant N1 virus som forårsaker resistens mot oseltamivir og i mindre grad peramivir, påvirker ikke effekten av zanamivir (5).

Peramivir (Alpivab), en annen neuraminidasehemmer, fikk markedsføringstillatelse i EU i april 2018 for behandling av ukomplisert influensa blant voksne og barn (≥ 2 år) utenfor sykehus (4). Peramivir administreres intravenøst.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff, peramivir (Alpivab) (se Nye metoder [ID2017_085](#)). Produktet er ikke indikert for pasienter innlagt på sykehus. Produktet ble behandlet av Bestillerforum RHF, men metodevurdering avventes.

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (oseltamivir) (7).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (8).

Metodevarsler

Det foreligger minst to internasjonale metodevarsler (1, 9).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter >16 år, begge kjønn N=626 (11 pasienter trakk seg før de fikk behandling)	i.v. zanamivir 300mg (n=201), eller i.v. zanamivir 600mg (n= 209), eller 75mg oral oseltamivir (n=205) 2 ganger daglig i 5-10 dager.	Pasienter som fikk zanamivir fikk samtidig placebo oral oseltamivir. Pasienter som fikk oral oseltamivir fikk samtidig placebo zanamivir.	Primær endepunkt: Tid til klinisk respons blant pasienter med bekreftet influensa (tidsramme opp til 42 dager)	NCT01231620 ZORO Fase III	Resultater publisert i 2017 [6]
Pasienter >16 år, begge kjønn. N=21	i.v. zanamivir (600mg) 2 ganger daglig i 5 dager.	Ingen	24 primære endepunkter relatert til Safety målinger	NCT01527110 Fase III	Resultater publisert i 2015 [10]

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Dectova har liknende effekt som oral oseltamivir (6).
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Annen bivirkningsprofil. Antatt mindre resistens i forhold til oseltamivir.
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Alvorlig influensa infeksjon hos pasienter innlagt på sykehus

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Zanamivir. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 24. mars 2018]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/Medicines/zanamivir/> Hentet 28.05.2018.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous zanamivir for treating influenza in hospital [ID1196] [Proposed Health Technology Appraisal] (06. Februar 2018). <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta20420/#abstract..> Hentet: 28.05.2018.
3. Influensasessongen i Norge 2016/17. Folkehelseinstituttet. <https://fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/influensa/influensa-arsrapprt-2016.pdf> Hentet 28.05.2018.
4. Usage of Antivirals and the occurrence of antiviral resistance in Norway 2016. <https://fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/ravn-rapport-2016.pdf> . Hentet 29.05.2018.
5. Marty FM et al. Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double dummy, phase 3 trial. Lancet Respir. Med. 2017 5:135-46.
6. European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004299/human_med_002243.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 . Hentet 29.05.2018.
7. Brantsæter AB, et al. (2005). Effekt av oseltamivir (Tamiflu®) ved profylakse og behandling av influensa – implikasjoner for nasjonal beredskap mot pandemisk influensa. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 1 – 2005). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
8. Intravenous zanamivir for treating influenza in hospital [ID1196]. [Proposed Health Technology Appraisal]. (06. februar 2018). [London]: National Institute for Health and Care Excellence.
9. Zanamivir (Relenza) as an intravenous formulation for the treatment of hospitalised patients with influenza. (november 2016). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
10. Watanabe et al. Evaluation of safety and efficacy of intravenous zanamivir in the treatment of hospitalised Japanese patients with influenza: an open label, single arm study. Antiviral Therapy 2015 20:415-423.

Dato for første publisering	21.06.2018
Siste oppdatering	21.06.2018

Saksnummer 110-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_061 Eltrombopag (Revolade) til førstelinjebehandling av alvorlig aplastisk anemi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse, Revolade godkjent til voksne pasienter med alvorlig aplastisk anemi som enten er refraktære overfor tidligere immunosuppressiv behandling eller som allerede er omfattende behandlet og uegnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon. Den nye metoden omfatter førstelinjebehandling av barn > 2 år og voksne med aplastisk anemi.
- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, eller USA, men er under vurdering hos EMA.
- Prevalensen av ideopatisk aplastisk anemi (den vanligste formen) er anslått 0,4 per 100 000 i Europa.
- Hos pasienter under 50 år er foretrukket behandling stamcelletransplantasjon dersom matchende søskendonor finnes.
- Hos pasienter som er uegnet for stamcelletransplantasjon av ulike årsaker tilbys det immunsuppressiv behandling eller støttebehandling.
- Tre relevante fase III studier er pågående.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for legemiddelet er foreslått overført 2019 og metodevurdering for ny indikasjon bør derfor gjennomføres i Nye Metoder. Behandlingsansvaret ligger hos spesialisthelsetjenesten.

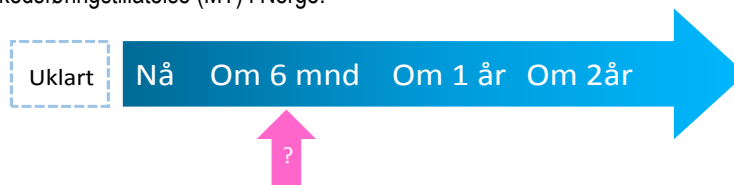


Eltrombopag (Revolade) til førstelinjebehandling av alvorlig aplastisk anemi

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og unge; Blod
Virkestoffnavn: Eltrombopag /eltrombopag olamine
Handelsnavn: Revolade (EU); Promacta (US)
ATC-kode: B02BX05 (Other systemic hemostatics)
MT søker/innehaver: Novartis Europharma Ltd. (1)
Finansieringsansvar: Foreslått overført til spesialisthelsetjenesten i 2019

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Hormonet trombopoietin stimulerer produksjon av trombocytter ved å binde seg til trombopoietin reseptorer (TPO-R) i benmargen. Eltrombopag er en TPO-R agonist, og binding til reseptoren stimulerer til økt produksjon av blodplater samt en forbedring av trombocytterverdier (2).

Eltrombopag (Revolade) er tidligere godkjent i EU til behandling av kronisk immun (idiopatisk) trombocytopenisk purpura (ITP) samt til behandling av kronisk hepatitt C-virus-assosiert trombocytopeni. Videre er Revolade godkjent til voksne pasienter med alvorlig aplastisk anemi som enten er refraktære overfor tidligere immunsuppressiv behandling eller som allerede er omfattende behandlet og uegnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon. Den nye metoden omfatter førstelinjebehandling av barn > 2 år og voksne med aplastisk anemi. Legemiddelet administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Aplastisk anemi karakteriseres av at beinmargen svikter i sin produksjon av blodceller slik at det blir for lite av alle typer blodceller og blodplater. Dette medfører slapphet, tretthet, tungpustethet og hjertebank, tilbakevendende infeksjoner og blødninger i hud og slimhinner. De fleste tilfeller av aplastisk anemi opptrer spontant (idiopatisk), med sannsynlig autoimmun basis i majoriteten av tilfellene(3). Aplastisk anemi kan oppstå brått over få dager eller gradvis over uker til måneder. Ved alvorlig aplastisk anemi, er median overlevelsestid uten behandling 3 måneder, og bare 20 % overlever et år (4). Idiopatisk aplastisk anemi er sjelden og har en estimert prevalens på 0.4 per 100 000 i Europa (1). Tilstanden opptrer hyppigst hos yngre mellom 15 og 25 år, og hos eldre over 60 år (3).

Dagens behandling

Hos pasienter under 50 år er benmargstransplantasjon (stamcelletransplantasjon) foretrukket behandling når det foreligger HLA-forlikelig søskendonor (3). Immunsuppressiv behandling brukes hos pasienter som ikke er kandidater for benmargstransplantasjon fordi de er eldre eller mangler en matchende søskendonor. Immunsuppressiv behandling med kombinasjon av antitrombocytglobulin og ciklosporin samt steroider gir respons hos ca. 70 % av pasientene med alvorlig aplastisk anemi (5). De fleste pasientene blir ikke helbredet av denne behandlingen. Støttebehandling er et annet alternativ og består av transfusjoner, infusjoner med antibakterielle midler og blødningstendensen med trombocyttransfusjoner. De siste blir oftest ineffektive etter en tid pga. alloimmunisering.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

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

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,6).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Barn med alvorlig aplastisk anemi (N=100)	Eltrombopag + antithymocyte globuline + Cyclosporin A	antithymocyte globuline + Cyclosporin A	Objektiv respons rate (4 mnd)	NCT03413306 , Fase III	Desember, 2019
Pasienter >15 år med alvorlig aplastisk anemi (N=200)	Eltrombopag + antithymocyte globuline + Cyclosporin A	antithymocyte globuline + Cyclosporin A	Komplett respons (3 mnd)	NCT02099747 , Fase III	Desember, 2020
Voksne pasienter med moderat aplastisk anemi (N=116)	Eltrombopag (75 mg daglig) + Cyclosporin A (5 mg/kg daglig)	Placebo (75 mg daglig) + Cyclosporin A (5 mg/kg daglig)	Trelinjet hematologisk respons rate (6 mnd etter behandlingsstart)	NCT02773225 , Fase II, fase III	September, 2023

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. *Eltrombopag* (17. april 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 08. mai 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/eltrombopag/>
2. *Eltrombopag: European public assessment report*, European Medicines Agency. Hentet 31. mai fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001110/human_med_001322.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Aplastisk anemi. Norsk helseinformatikk. Hentet 8. juni 2018 fra: <https://nhi.no/sykdommer/blod/anemier/aplastisk-anemi/?page=1>
4. *Aplastisk anemi*. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hentet 31. mai fra: <http://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/anemier/aplastisk-anemi/>
5. *Aplastisk anemi*. Norsk legemiddelhandbok. Hentet 31. mai fra: <http://legemiddelhandboka.no/terapi/6368/?ids=6369#6369>
6. *Eltrombopag (Revolade) for severe aplastic anaemia – first line*. (februar 2017). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.

Dato for første publisering 21.06.2018
Siste oppdatering 21.06.2018

Saksnummer 111-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_062 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transyretin amyloidose polyneuropati (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden har MT i Norge og EU, men er ikke metodevurdert.
- Tafamidis stabiliserer og hindrer feilfolding av proteinet transtyretin (TTR), og forsinket sykdomsforløpet hos pasienter med TTR-relaterte sykdommer.
- Prevalensen av arvelig TTR amyloidose med polyneuropati i Norge er ikke kjent.
- Sykdommen er dødelig uten behandling. Førstelinjebehandling er levertransplantasjon. Tafamidis er det eneste godkjente legemiddelet til behandling av denne sykdommen. Behandlingen er kun aktuell før transplantasjon.
- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt.
- Fire relevante fase III studier er identifisert. Tre av de er avsluttet med publiserte resultater.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret er allerede plassert hos RHF-ene, siden 01.08.2018.



Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyrelin amyloidose polyneuropati

Type metode: Legemiddel

Område: Nevrologi

Virkestoffnavn: Tafamidis

Handelsnavn: Vyndaqel (1)

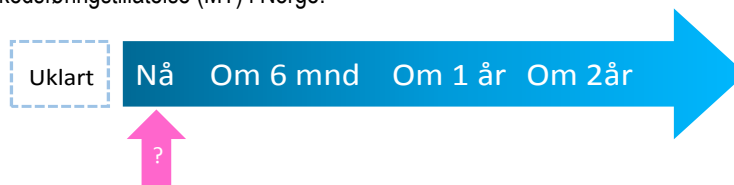
ATC-kode: N07X X08 (1)

MT søker/innehaver: Pfizer Ltd (1)

Finansieringsansvar: Foreslås overført til spesialisthelsetjenesten i 2019

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden har MT i Norge og i EU, men er ikke metodevurdert.

Beskrivelse av den nye metoden

Tafamidis er et lite molekyl som stabiliserer og hindrer misfolding av proteinet transtyrelin (TTR), et protein som inngår i amyloide fibriller. Metoden hemmer dermed dannelsen av TTR amyloide fibriller og vil kunne forsinke sykdomsforløpet hos pasienter med TTR-relaterte sykdommer. Tafamidis er indisert for behandling av transtyrelin amyloidose hos voksne pasienter med stadium 1 symptomatisk polyneuropati for å forsinke perifer nevrologisk forverring.

Tafamidis administreres som orale kapsler (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Amyloidose er en gruppe sykdommer som kjennetegnes ved avleiring av polypeptidmateriale, kalt amyloid, i organer og vev. Dannelsen og avleiringen av amyloid forårsaker sviktende organfunksjon ved å fortrenge normale vevskomponenter og vevsfunksjoner. Avleiringen kan være reversibel, men gir ofte irreversibel organskade.

Amyloidosene klassifiseres ut fra det proteinet som danner amyloide fibriller. Transtyrelin amyloidose skyldes amyloid dannet fra transtyrelin (TTR), et protein som binder retinolbindende protein og tyroksin. TTR amyloidose kan forekomme både i ervervet og arvelig form. Arvelig TTR amyloidose kalles ofte familiær amyloid polyneuropati (FAP), affiserer særlig perifere nerver og manifesteres typisk ved progressiv, alvorlig nevropati. Dessuten affiseres autonome nerver med mage/tarm- og blæredysfunksjon, blodtrykksregulering og impotens. Polyneuropati grunnet arvelig TTR amyloidose forårsakes av akkumulering av misfoldede muterte TTR proteiner i det perifere nervesystemet (2).

Prevalensen av arvelig TTR amyloidose med polyneuropati i Norge er ikke kjent.

Dagens behandling

Arvelig TTR amyloidose er en dødelig sykdom og for den vanligste mutasjonen i TTR (V30M) er gjennomsnittlig overlevelse uten levertransplantasjon 9 til 13 år fra symptomdebut. Førstelinjebehandling for arvelig TTR amyloidose er levertransplantasjon. Tafamidis er det eneste legemidlet godkjent til behandling av polyneuropatier ved arvelig TTR amyloidose (1, 2).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter - norske

Vi har identifisert en norsk pågående metodevurdering om arvelig TTR amyloidose, men med et annet virkestoff (se Nye metoder ID2018_033).

Metodevurdering eller systematiske oversikter - internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (3).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (4)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N=10, voksne pasienter (20-75 år) med TTR amyloid polyneuropati	Tafamidisemeglumin, 20 mg en gang daglig	-	Antall deltagere med TTR stabilisering ved uke 8	NCT01435655 , (fase III)	Avsluttet Resultater foreligger
N=93, voksne pasienter (18-75 år) med TTR amyloidose	Tafamidisemeglumin, 20 mg en gang daglig	-	Langtids (10 år) sikkerhet- og effektdata	NCT00925002 , (fase III)	2021
N=86, voksne pasienter (18-75 år) med TTR amyloidose polyneuropati	Tafamidisemeglumin, 20 mg en gang daglig	Tafamidisemeglumin, 20 mg en gang daglig	Respons etter 6 og 12 mnd, målt ved bedring eller stabilisering i «Neurologic Impairment Score – Lower Limb (NIS-LL)» og ved endring i Norfolk Quality of Life- Diabetic Neuropathy (QOL-DN) Total Quality of Life (TQOL)»***	NCT00791492 , (fase II/III)	Avsluttet Resultater foreligger
N=128, voksne pasienter (18-75 år) med familiær amyloid polyneuropati (FAP)	Tafamidisemeglumin, 20 mg en gang daglig	Placebo	Andel deltagere med respons etter 18 mnd målt ved bedring eller stabilisering i NIS-LL og ved endring i QOL-DN TQOL	NCT00409175 , (fase II/III)	Avsluttet Resultater foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

** legens vurdering ved nevrologisk undersøkelse av underekstremitetene

*** pasientens vurdering, total livskvalitetsscore

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Vyndaqel (oppdatert 16.11.2017). Felleskatalogen. Hentet 06.06.2018 fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/vyndaqel-pfizer-638088>
2. Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose (oppdatert august 2016). Den norske Legeforeningen. Hentet 06.06.2018 fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/nyrer-og-urinveier/amyloidose-veileder-for-diagnostikk-og-behandling-av-amyloidose>
3. Tafamidis Meglumin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (2012). (IQWiG-Berichte – Nr. 122). Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Hentet 07.05.2018 fra https://www.g-ba.de/downloads/92-975-73/2011-12-15-D-025_Tafamidis%20Meglumin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf
4. Tafamidis (FX 1006A) for transthyretin amyloid polyneuropathy (2010). Birmingham: National Horizon Scanning Centre. Hentet 07.05.2018 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/tafamidis-fx-1006a-for-transthyretin-amyloid-polyneuropathy/>

Dato for første publisering	21.06.2018
Siste oppdatering	21.06.2018

Saksnummer 112-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_063 Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Ny formulering av to eksisterende virkestoffer.
- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Metoden har MT i USA og er godkjent til behandling av ny-diagnostisert terapi-relatert AML (t-AML) og AML med myelodysplasi-relaterte endringer (AML-MRC).
- Legemiddel for en sjelden sykdom
- I perioden 2011-2015 var det i gjennomsnitt 129 personer i Norge som ble diagnostisert med AML per år.
- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering.
- En relevant fase III studie er pågående og er forventet ferdig november 2019.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for begge virkestoffene er allerede plassert hos RHF-ene siden 1.5.2017. Denne metoden dreier seg om fast kombinasjon av virkestoffene, og vil få en ny ATC-kode.



Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) for ny-diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Daunorubicin liposomal/ cytarabin liposomal

Handelsnavn: Vyxeos

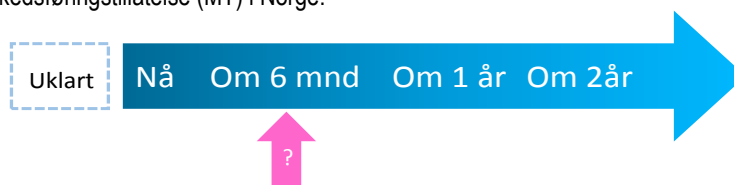
ATC-kode: L01

MT søker/innehaver: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.(1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering av to eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent Vyxeos til behandling av ny-diagnostisert terapi-relatert AML (t-AML) og AML med myelodysplasi-relaterte endringer (AML-MRC). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

Beskrivelse av den nye metoden

Vyxeos (CPX-351) er et kombinasjonspreparat av daunorubicin 2,2 mg/ml og cytarabin 5 mg/ml fast kombinert i et liposomalt bæresystem. Begge virkestoffene er kjemoterapeutika som hemmer DNA syntese; cytarabin inhiberer pyrimidinsyntese og daunorubicin inhiberer DNA topoisomerase. Begge virkestoffene har vært i bruk i Norge i mange år, det er det liposomale kombinasjonspreparatet som er nyutviklingen. Vyxeos er utviklet for å øke effekt og sikkerhet av eksisterende behandling med daunorubicin og cytarabin (3, 4, 5).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) karakteriseres av uhemmet vekst og deling av umodne blodceller av typen myeloblaster. Opphopning av umodne blodceller i beinmargen hemmer blodstamceller (hematopoietiske stamceller) og gir beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Prognosen ved AML uten behandling er meget dårlig. De fleste pasienter vil dø innen 3-6 måneder selv med optimal symptomatisk behandling. Prognosen ved de novo AML er bedre enn ved sekundær AML (6). I perioden 2011-2015 var det i gjennomsnitt 129 personer i Norge som ble diagnostisert med AML per år (7).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2016 (6). Akutt myelogen leukemi behandles initialt med ulike kombinasjoner av kjemoterapi. Regimer med cytarabin kombinert med antracyklin (daunorubicin eller idarubicin) er vanlig, bla et såkalt «7+ 3 regime» med induksjon bestående av cytarabin 200 mg/m² i 7 dager kombinert med daunorubicin 90 mg/m² eller idarubicin 12 mg/m² i 3 dager. Doseintensitet og varighet av behandlingen avhenger av pasientens alder, komorbiditet og generelle allmenntilstand. Behandlingseffekten er svært varierende. Målet er komplett tilbakegang av sykdom (komplett remisjon), og deretter å holde pasienten i komplett remisjon ved hjelp av kjemoterapi. Behandling av eldre pasienter med AML er spesielt utfordrende grunnet økt forekomst av toksisitet. Alle yngre pasienter som oppnår komplett hematologisk remisjon må få konsoliderende behandling, ellers vil de nesten uten unntak få tilbakefall (residiv). Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon av AML er aktuelt hos enkelte pasienter som ikke har lav risiko for tilbakefall (6, 8).

Status for dokumentasjon

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

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Tre andre virkestoff for indikasjonen AML er foreslått til Nye metoder [ID2016_074](#), [ID2017_025](#), [ID2017_087](#)

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (9)

Metodevarsler

Det foreligger minst et internasjonalt metodevarsel om metoden (1)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Eldre pasienter (60-75 år) med ubehandlet høyrisiko (sekundær) akutt AML (N=309)	Vyxeos = cytarabin/ daunorubicin liposomal 44mg/100 mg per m ² på dag 1,3,5 ved 1. induksjon Ved behov: 2. induksjon cytarabin/ daunorubicin liposomal 44mg/100 mg per m ² på dag 1,3 1-2 konsoliderings- kurer med cytarabin/ daunorubicin liposomal 29mg/65 mg per m ² på dag 1,3	Kur «7+3» = cytarabin 100 mg/m ² i 7 dager/ daunorubicin 60 mg/m ² i 3 dager ved 1. induksjon Ved behov: 2. induksjon cytarabin 100 mg/m ² i 5 dager/ daunorubicin 60 mg/m ² i 2 dager 1-2 konsoliderings- kurer med cytarabin 100 mg/m ² i 5 dager/ daunorubicin 60 mg/m ² i 2 dager	OS, EFS, varighet remisjon, Andel som oppnår komplett respons og stamcelle-transplantasjon	NCT01696084 Fase III (10) (åpen, randomisert)	Primære resultater mars 2016 Forventet ferdig November 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Tre andre metode for behandling av AML er nylig blitt foreslått til vurdering gjennom NyeMetoder, det er uklart om indikasjonene er overlappende

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

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

1. *Cytarabine + daunorubicin liposomal*. (07. mars 2018). NHS Specialist Pharmacy Service). Hentet 08. mars 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cytarabine-daunorubicin-liposomal/>
2. Pressemelding Vyxeos FDA, hentet 23.04.2018, fra <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm569883.htm>
3. Produsentavhengig informasjonsside for Vyxeos, hentet 23.04.2018, fra <https://vyxeos.com/>
4. Preparatomtale Cytarabin, hentet 23.04.2018, fra <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8190.pdf>
5. Preparatomtale Cerubidin, hentet 23.04.2018, fra <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-05871.pdf>
6. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (2016). (IS-2542). Helsedirektoratet. Hentet 23.04.2018 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
7. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. Trykker H, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Hentet 23.04.2018 fra <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/frame.asp>
8. Akutte leukemier (oppdatert 06.03.2018). Norsk legemiddelhandbok. Hentet 23.04.2018 fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4414?expand=1>
9. *Liposomal cytarabine and daunorubicin for untreated acute myeloid leukaemia ID1225*. (21. februar 2018). London: National Institute of Health and Care Excellence. Hentet 08. mars 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10230/documents>
10. Stein E, Tallman M. Emerging therapeutic drugs for AML, *Blood*, 2016 jan 7; 127(1): 71-78, hentet 23.04.2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915807/>

Dato for første publisering	21.06.2018
Siste oppdatering	21.06.2018

Saksnummer 113-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_064 Avacopan til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff og nytt behandlingsprinsipp
- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge, EU, eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddel for en sjelden sykdom.
- Avacopan er en småmolekylær hemmer av komplement C5a reseptoren (C5aR), og reduserer aktivering av en rekke proteiner i komplementsystemet. Dermed reduseres den inflammatoriske prosessen sett hos enkelte autoimmune sykdommer.
- Peroral administrering
- Prevalens i Norge er ukjent.
- Dagens behandlingsregime består av immunsuppressiver.
- To relevante fase II studier foreligger og er ferdigstilt.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen:

Metoden faller under kategorien legemiddel mot sjeldne sykdommer, finansieringsansvaret vil bli plassert hos RHF-ene, og anbefales å inkluderes i h-reseptordningen.

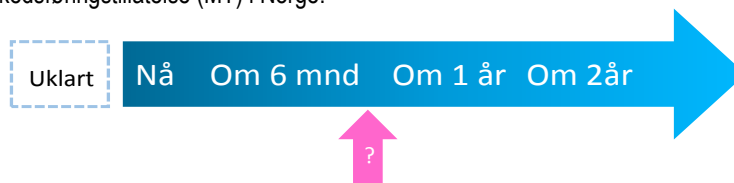


Avacopan til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA)

Type metode: Legemiddel
Område: Hjerte og kar
Virkestoffnavn: Avacopan
Handelsnavn:
ATC-kode: Ikke tildelt
MT søker/innehaver: ChemoCentryx (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Avacopan er en småmolekylær hemmer av komplement C5a reseptoren (C5aR) som fins på overflaten av en rekke ulike celler i immunsystemet. C5aR er en reseptor for proteiner i komplementsystemet, som er en del av det medfødte immunforsvaret. Ved å blokkere C5aR, bidrar avacopan til å redusere den betennelses-induserte skaden som kan oppstå ved enkelte autoimmune sykdommer, inkludert former for antistoff-assosiert vaskulitt (AAV) (3). Det antas at avacopan vil bli brukt til behandling av granulomatøs polyangitt (GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA), som begge er former for AAV. Avacopan er formulert som kapsler og administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) er to former for betennelse i blodårer (vaskulitt) som hovedsakelig påvirker lunger og nyrer, men av og til også andre organer. Vaskulitt kjennetegnes av at inflammatoriske celler infiltrerer veggene i blodkar og forårsaker nekrose. GPA har ofte en tidlig fase som kan vare i flere år med kroniske bihulebetennelser og ørebetennelser. Begge sykdommene er sjeldne, men alvorlige, med høy morbiditet og mortalitet ubehandlet (4). GPA har en forekomst på ca 0,5-0,8/100 000 per år som er økende, og en prevalens på 3/100 000 (5). Vi har ikke funnet tall for forekomsten av MPA i Norge.

Dagens behandling

Dagens behandling består av glukokortikoider (lavdose prednisolon ofte kombinert med intravenøs metylprednisolon ved høy sykdomsaktivitet) som oftest kombinert med immunsuppressiver slik som azatioprin, syklofosamid (peroralt eller intravenøst), metotreksat eller mykofenolatmofetil. Biologiske preparater er under utprøving (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er identifisert minst ett relevant pågående internasjonalt prosjekt (6).

Metodevarsler

Det foreligger et relevant norsk metodevarsel for indikasjonen, men med et annet virkestoff (7).

Det foreligger flere relevante internasjonale metodevarsler (3), (8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med diagnostisert GPA, MPA eller renal begrenset vaskulitt (N=67)	To grupper: 1: Avacopan 30 mg 2 x daglig + rituximab eller syklofosfamid + lavdose prednison 2: Avacopan 30 mg 2 x daglig + syklofosfamid eller rituximab	Syklofosfamid eller rituximab + høydose prednison	BVAS ¹ -respons ved uke 12	NCT01363388 Fase II	Januar 2016
Voksne pasienter med diagnostisert GPA, MPA eller renal begrenset vaskulitt (N=42)	To grupper: 1: Avacopan 10 mg 2 x daglig + syklofosfamid eller rituximab + høydose prednison 2: Avacopan 30 mg x 2 daglig + syklofosfamid eller rituximab + høydose prednison	Syklofosfamid eller rituximab + høydose prednison	BVAS ¹ -respons ved uke 12	NCT02222155 Fase II	September 2016

¹Birmingham Vasculitis Activity Score *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- (1) Pipeline: ChemoCentryx. Hentet 23.05.2018. Tilgjengelig fra: <http://www.chemocentryx.com/pipeline/>
- (2) Avacopan – Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (oppdatert 18.01.2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 23.05.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/avacopan/>
- (3) Avacopan for ANCA-associated vasculitis – first and subsequent line. (desember 2016). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Hentet 23.05.2018. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Avacopan-Dec16.pdf>
- (4) T17.7.2 Andre vaskulitter (oppdatert 19.01.2018). Norsk Legemiddelhandbok. Hentet 23.05.2018. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/terapi/s%C3%B8ker/+%2Bwegeners/21633>
- (5) Granulomatøs polyangiitt (GPA) (oppdatert 23.12.2017). Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hentet 23.05.2018. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/systemiske-inflammasjoner/granulomatøs-polyangiitt-gpa/>
- (6) Avacopan for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis ID1178. (27. mars 2018). [proposed health technology appraisal]. [London]: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 23.05.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10199/documents/draft-scope-pre-referral-2>
- (7) Rituximab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangiitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA) (2018). Helsebiblioteket. Hentet 23.05.2018. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/rituximab-mabthera-til-behandling-av-granulomatøs-polyangiitt-wegeners-granulomatose-gpa-og-mikroskopisk-polyangiitt-mpa>
- (8) Orientering om nyt legemiddel: Avacopan. (08.02.2018). Horizon Scanning, Amgros. Hentet 23.05.2018. Tilgjengelig fra: <http://www.amgros.dk/media/46140/avacopan-granulomatosis-with-polyangiitis.pdf>

Dato for første publisering 21.06.2018
Siste oppdatering 21.06.2018

Saksnummer 114-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_065 Patisiran (Onpattro) til behandling av arvelig transthyretin amyloidose (hATTR) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff
- Metoden reguleres i Norge som genterapi
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU, eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddel for en sjelden sykdom
- Patisiran er et siRNA (small interfering RNA) som binder til og inaktiverer spesifikke messenger RNA, og potensielt blokkerer for produksjon av proteinet transthyretin (TTR).
- Administreres intravenøst som infusjon
- Prevalensen av arvelig TTR amyloidose i Norge er ikke kjent.
- Sykdommen er dødelig uten behandling. Førstelinjebehandling er levertransplantasjon. Tafamidis er det eneste godkjente legemiddelet til behandling av denne sykdommen. Behandlingen er kun aktuell før transplantasjonen.
- To relevante fase III studier er pågående. En av de har primærutfallsdata fra august 2017.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill mottatt

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret er allerede plassert hos RHF-ene, siden 1.8. 2018. Legemiddelet gis som infusjon og RHF-ene må beslutte om det skal forskrives på h-resept. Samme pasientgruppe som tafamidis.

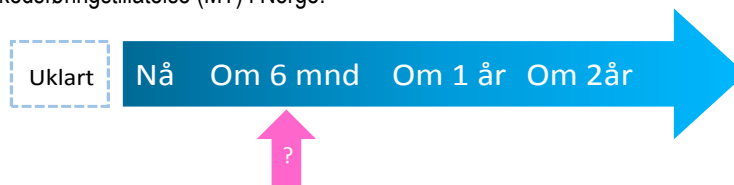


Patisiran (Onpattro) til behandling av hereditær (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR)

Type metode: Legemiddel; Genterapi
Område: Nevrologi
Virkestoffnavn: Patisiran
Handelsnavn: Onpattro (1)
ATC-kode: N07
MT søker/innehaver: Alnylam UK Ltd. (2)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2). Metoden reguleres i Norge som genterapi.

Beskrivelse av den nye metoden

Patisiran er et siRNA (small interfering RNA) som binder til og inaktiverer spesifikke messenger RNA, og potensielt blokkerer for produksjon av transthyretin (TTR), et transportprotein for vitamin A og tyroksin, som produseres hovedsakelig i leveren. Pasienter med hereditær (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR) har nedarvede mutasjoner i genet som koder for TTR som fører til at proteinet feilfoldes og danner avleiringer i ulike vev og organer (amyloidose). Ved å hindre TTR fra å produseres, vil patisiran redusere opphopningen av slike avleiringer i kroppen (2, 3, 4).

Patisiran administreres som intravenøse infusjoner og antas å bli indisert til behandling av pasienter med hereditær transthyretin amyloidose (hATTR) (1, 2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

hATTR er en sjelden, arvelig, genetisk sykdom, også kalt familiær amyloid polyneuropati (FAP). Avleiringer av feilfoldede TTR-proteiner forstyrrer funksjonen til ulike vev og organer. Vanligst er avleiringer i det perifere nervesystemet, noe som kan gi symptomer som smerter, tap av følelse og svakhet i armer og bein. Avleiringer skjer også i hjertet, gastrointestinaltrakt, øyne, nyrer og sentralnervesystemet. Den progressive opphopningen av TTR fører på sikt til død (3, 4, 5).

For pasienter med hATTR forårsaket av den vanligste genmutasjonen, ATTR V30M, er gjennomsnittlig overlevelse uten levertransplantasjon 9-13 år fra sykdomsdebut (6). Forekomsten av hATTR i Norge er svært få påviste tilfeller (6), men det anslås at omtrent 50 000 personer er rammet på verdensbasis (7).

Dagens behandling

Den Norske Legeforening oppdaterte veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose i 2016 (6). Førstelinjebehandling for behandling av hATTR er nå levertransplantasjon, som er vist å gi en betydelig overlevelsesgevinst (6). I 2016 var det gjennomført 2000 levertransplantasjoner for arvelig amyloidose på verdensbasis, hvorav over 150 i Sverige, men ingen i Norge hvor forekomsten av ATTR V30M mutasjonen er lavere. Tafamidis er det eneste legemidlet med norsk MT som er godkjent til behandling av polyneuropatier ved hATTR (8). Behandling med Tafamidis er bare aktuelt før transplantasjon (8).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Et annet virkestoff for samme indikasjon er meldt inn som forslag til metodevurdering (Se NyeMetoder [ID2018_033](#) for status)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

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

Metodevarsler

Det foreligger minst et internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med hATTR (N=225)	Patisiran 0,3 mg/kg hver 3. uke i 18 mnd	Placebo hver 3. uke i 18 mnd	Endring fra baseline på modifisert Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7)	NCT01960348 (APOLLO) Fase III Blindet RCT	August 2017 for primærendepunkt
Voksne pasienter med hATTR som tidligere er behandlet med patisiran i klinisk studie (N=228)	Patisiran	Ingen	Sikkerhet og toleranse ved langtidsbruk	NCT02510261 Fase III Enkelarmet oppfølgingsstudie	Juli 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Patisiran. (04. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 15. mai 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/patisiran/>
2. Pressemelding fra Alnylam; U.S. Food and Drug Administration (FDA) Grants Alnylam Breakthrough Therapy Designation (BTD) for Patisiran for the Treatment of Hereditary ATTR (hATTR) Amyloidosis with Polyneuropathy. Hentet 15. mai 2018 fra <http://investors.alnylam.com/news-releases/news-release-details/us-food-and-drug-administration-fda-grants-alnylam-breakthrough>
3. Patisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID1279]. (29. november 2017). [London]: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 15. mai 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-hst10014/documents>
4. Adams D. et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy, BMC Neurol. 2017; 17 (1):181
5. Magrinelli F, et al. (2016). Pharmacological treatment for familial amyloid neuropathy. [Cochrane Protocol]. Cochrane Database Syst Rev. (10), CD012395.
6. Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose (oppdatert august 2016). Den norske Legeforening. Hentet 15. mai 2018. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/nyrer-og-urinveier/amyloidose-veileder-for-diagnostikk-og-behandling-av-amyloidose>
7. Hawkins PN, et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Annals of Medicine.2015;47(8):625–638.
8. Vyndaqel (oppdatert 16.11.2017). Felleskatalogen. Hentet 15. mai 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/vyndaqel-pfizer-638088>

Dato for første publisering 21.06.2018
Siste oppdatering 21.06.2018

Saksnummer 115-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Nytt behandlingsprinsipp for hemofili A (reduisert risiko for utvikling av antistoffer)
- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Det er ca. 400 pasienter med hemofili A i Norge, og av disse har ca. 2/3 av pasientene hemofili av moderat eller alvorlig grad (tall fra 2014). Det aktuelle pasientgrunnlaget for metoden er uviss.
- Dagens behandling består av substitusjonsterapi.
- To relevante fase III studier er pågående og er forventet ferdig september 2019 og juni 2021.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.
- Metoden er en av flere nye metoder for rutineprofylakse av hemofili A. Kan være behov for en fullstendig metodevurdering

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglig innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglig innspill ikke mottatt.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret er allerede plassert hos RHF-ene, siden 1.8.2018. Legemiddelet gis som subkutant injeksjon og bør derfor omfattes av h-resept ordning.

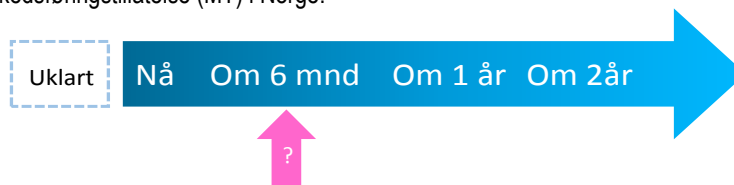


Emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII

Type metode: Legemiddel
Område: Blod
Virkestoffnavn: emicizumab
Handelsnavn: Hemlibra
ATC-kode: B02BX06
MT søker/innehaver: Roche (1)
Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Emicizumab (også kjent som ACE910) er et rekombinant, humanisert, bispesifikt, immunoglobulin G4 (IgG4), monoklonalt antistoff. Emicizumab gjenoppretter funksjonen til manglende aktivert faktor VIII ved å binde til aktivert faktor IX (FIXa) og faktor X (FX), nødvendig for effektiv homeostase. På grunn av strukturen til emicizumab, er det ikke forventet at emicizumab vil bli påvirket av eksisterende fakt/or VIII-inhibitorer. Legemidlet er fra tidligere indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili med antistoff mot faktor VIII. Indikasjonsutvidelsen gjelder pasienter uten antistoff mot faktor VIII.

Emicizumab administreres subkutant, 3 mg/kg en gang per uke i 4 uker, deretter 1,5 mg/kg en gang i uken (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hemofili A er en arvelig sykdom der pasientene har en defekt eller mangel på koaguleringsfaktor VIII, noe som hindrer blodet i å koagulere og som dermed fører til økt risiko for alvorlig og livstruende blødning. Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv faktor VIII. Pasienter med alvorlig hemofili A har <0,01 kIU/L aktivitetsnivå i plasma (<1% av normalt); pasienter med moderat hemofili A 0,01-0,05 kIU/L (1-5% av normalt); og pasienter med mild grad >0,05-0,04 kIU/L (>5%- <40% av normalt) (4). Det er ca. 400 pasienter med hemofili A i Norge, og av disse har ca. 2/3 av pasientene hemofili av moderat eller alvorlig grad (tall fra 2014) (5). Det er uklart hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.

Dagens behandling

Målsetningen for behandlingen av hemofili A er å forebygge (profylakse) ukontrollerte blødninger, stanse akutt blødning som har oppstått, samt på lengre sikt forebygge komplikasjoner som leddskader grunnet blødning. Behandlingen gis i dag i all hovedsak som erstatningsbehandling med rekombinante faktor VIII-preparater. (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder [ID2017_104](#)). Flere nye legemidler til behandling av hemofili A er foreslått til vurdering i NyeMetoder (for status se [NyeMetoder](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

- Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (6).

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

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Alder minst 12 år, kroppsvekt ≥40 kg. Diagnostisert med alvorlig medfødt hemofili A uten antistoffer mot faktor VIII (N= 152)	To grupper av pasienter som ikke har fått profylakse tidligere: 1. Emicizumab 3 mg/kg/uke s.c. i 4 uker, deretter 1,5 mg/kg/ukentlig s.c. til studieslutt (opptil 2 år) 2. Emicizumab 3 mg/kg/hver 2. uke s.c. til studieslutt (opptil 2 år) Pasienter sto på profylaktisk behandling før studiestart fikk samme behandling som gruppe 1 over	Ingen profylaksebehandling, kun behandling ved behov. Mulighet for å bytte til emicizumab profylakse etter uke 24 i studien	Antall blødninger over tid (fra baseline til 24 uker)	NCT02847637 HAVEN 3 Fase III	Estimert avsluttet september 2019
Japanske pasienter under 12 år, vekt > 3kg. Diagnostisert med alvorlig medfødt hemofili A uten antistoffer mot faktor VIII (N=13)	Emicizumab 3 mg/kg/uke s.c. i 4 uker, deretter 3 mg/kg hver 2. uke eller 6 mg/kg hver 4. uke s.c. til studieslutt	Ingen	Antall blødninger over tid	JPRN-JapicCTI-173710 HOHOEMI Fase III	Estimert avsluttet juni 2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp for rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☒	Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere nye metoder til rutineprofylakse av Hemofili A. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene

Hovedkilder til informasjon

1. Emicizumab: Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra 05.06.2018: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/emicizumab/>
2. EMA. Tilgjengelig fra 05.06.2018: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/05/WC500249580.pdf
3. Oldenburg J. et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors, *The New England Journal of Medicine*, 2017;377: 809-818.
4. Guidelines for the management of hemophilia. 2 etd. Worl Federation of Hemophilia. Hentet 2. mars 2018, <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>
5. Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser http://www.sjeldnediagnoser.no/docs/PDF/Diagnosefoldere/2017/Hemofili_AB_mild17.pdf
6. *Orientering om nyt legemiddel: Emicizumab*. (29. august 2017). (Horizon Scanning). København: Amgros.

Dato for første publisering
Siste oppdatering

DDMMYYYY
DDMMYYYY

Saksnummer 116-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Ifølge nasjonale retningslinjer finnes det per 2015 ingen livsforlengende adjuvant behandling, men utprøvende adjuvant behandling kan være aktuelt.
- Aktuelle pasienter for metoden i Norge er ukjent.
- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering.
- En relevant fase III studie er pågående og er forventet ferdig juli 2020.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Metoden kan påvirke dagens behandlingsretningslinje. Anbefales for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret er allerede plassert hos RHF-ene siden 1.5.2017.



Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III

Type metode: Legemiddel

Område: Hud; Kreft

Virkestoffnavn: Pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

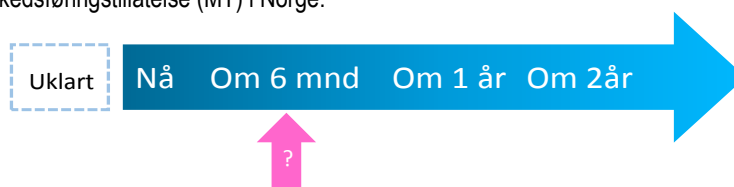
ATC-kode: L01XC18 (Monoclonal antibodies) SPS: Humanised monoclonal IgG4 antibody against the programmed death-1 (PD-1) protein.

MT søker/innehaver: Merck Sharp og Dohme Ltd (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death-1). Pembrolizumab binder til PD-1 og hemmer signaloverføringen noe som resulterer i aktivering av pasientens eget T-celle-medierte immunsystem mot kreftceller.

Pembrolizumab er allerede godkjent for flere ulike bruksområder, se preparatomtale Keytruda for fullstendig oversikt over alle markedsførte indikasjoner (3). Dette varslat gjelder en indikasjonsutvidelse hvor ny forventet indikasjon for pembrolizumab er adjuvant behandling av melanom hos voksne med lymfeknuteinvolvering, som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Malignt melanom (føflekkreft) oppstår i melanocytter, cellene som produserer pigmentfargestoffet melanin. Omkring 90 % oppstår i hud. Genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle i utviklingen av malignt melanom. 5 - 10 % av melanomene forekommer familiært. UV-stråling og gjentatte solforbrenninger er viktigste eksterne årsaker til utvikling av melanom. Ifølge Kreftregisteret fikk 2114 nordmenn malignt melanom i 2016. Fra 2011 til 2015 var andelen som fortsatt levde etter fem år 83,7 prosent for menn og 90,1 prosent for kvinner.

Forekomsten stiger med alder. Sammenlignet med andre kreftformer, er dette den nest vanligste kreftformen i aldersgruppen 25-49 år, både blant menn og kvinner. Det er svært sjelden noen rammes av denne kreftformen før puberteten (4,5). Pasienter med stadium III melanom har kreftceller som har spredt seg i huden, lymfekar eller lymfekjertler nær det opprinnelige kreftstedet, mens fase IV-pasienter har kreftceller som har spredt seg i andre deler av kroppen (6,7). Vi kjenner ikke til hvor mange pasienter som er aktuelle for adjuvant behandling med pembrolizumab.

Dagens behandling

I følge nasjonale retningslinjer for behandling av melanom oppdatert i 2017 (7) omfatter dagens behandling immunterapi, strålebehandling, kirurgi, palliativ kirurgi og/eller kjemoterapi. Som en del av behandlingsalternativene for stadium III og IV, kan pasienter gjennomgå operasjon (reseksjon) for å fjerne melanomer, omgivende vev og lymfeknuter. Ifølge nasjonale retningslinjer finnes det per 2015 ingen livsforlengende adjuvant behandling, men utprøvende adjuvant behandling kan være aktuelt.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2018_019](#), [ID2018_001](#), [ID2017_061](#), [ID2017_060](#), [ID2017_005](#), [ID2016_067](#), [ID2014_034](#) og [ID2014_041](#)).

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

Vi har identifisert en pågående norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder [ID2017_115](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (10).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (11,12)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av stadium III melanom. (N=1 019)	Pembrolizumab 200 mg (IV) på dag 1 i en 21 dagers syklus i opptil et år	Placebo (IV) på dag 1 i en 21 dagers syklus i opptil et år	- Recurrence-free survival (RFS) for alle pasienter -RFS for pasienter med PD-L1-positive Tumor Expression	KEYNOTE-054 NCT02362594 (Fase III)	Juli 2025 (Har søkt indikasjon basert på interim data)

*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](#)

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Merck. Hentet 16.05.2018 fra <http://investors.merck.com/news/press-release-details/2018/Mercks-KEYTRUDA-pembrolizumab-Significantly-Improved-Recurrence-Free-Survival-Compared-to-Placebo-as-Adjuvant-Therapy-in-Patients-with-Stage-3-Resected-High-Risk-Melanoma-EORTC1325KEYNOTE-054/default.aspx>
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 23-26 April 2018. Hentet 16.05.2018 fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/04/WC500247822.pdf
3. EMA. Preparatomtale for Keytruda. Hentet 16.05.2018 fra http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
4. [Cancer in Norway 2016](#). Krefregisteret. Publisert 23. oktober 2017.
5. [Føflekkreft](#). Helsenorge.no. Oppdatert 19.12.2016.
6. Geisler J mfl. Malignt melanom – diagnostikk, behandling og oppfølging i Norge Tidsskr Nor Legeforen 2013 <http://tidsskriftet.no/2013/10/oversiktsartikkel/malignt-melanom-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-i-norge>
7. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. (2017). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2489). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 16.05.2018 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-melanomer>
8. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010;28:3042-7.
9. Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant Therapy for Melanoma. Cancer J 2012; 18(2):192-202.
10. [Pembrolizumab for adjuvant treatment of melanoma with high risk of recurrence \[ID1266\]](#). (16.05.2018). [London]: National Institute for Health and Care Excellence.
11. [Pembrolizumab: Keytruda - Malignant melanoma - post-resection adjuvant therapy in high-risk patients](#). (26. april 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 16.05.2018 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
12. [Pembrolizumab \(Keytruda\) for locally advanced melanoma – adjuvant therapy](#). (februar 2017). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.

Dato for første publisering 21.06.2018
Siste oppdatering 21.06.2018

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

Saksnummer 117-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_068 Certolizumab pegol (Cimzia) til behandling av plakkpsoriasis (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Indikasjonen har nylig fått MT i Norge og EU, og er markedsført i USA.
- Om lag 11 000 psoriasispatienter får behandling med enten lokal, topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler i Norge hvert år. Aktuell pasientgrunnlag for metoden er uviss.
- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt.
- Tre relevante fase III studier som er identifisert er forventet ferdigstilt i Q3-Q4 2018.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.
- Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere nye metoder for behandling av psoriasis. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret er allerede plassert hos RHF-ene, siden 25.01.2010.

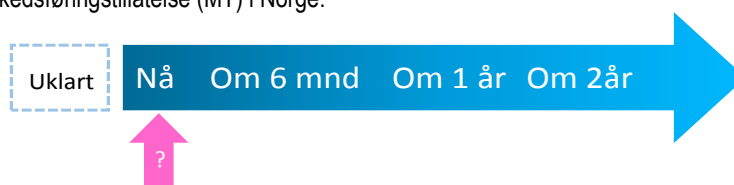


Certolizumab pegol (Cimzia) til behandling av plakkpsoriasis

Type metode: Legemiddel
Område: Hud; Revmatologi
Virkestoffnavn: certolizumab pegol
Handelsnavn: Cimzia
ATC-kode: L04AB05 (Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors)
MT søker/innehaver: UCB Pharma SA (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden fikk positiv opinion av det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) 26 april 2018 og har markedsføringstillatelse i Norge og EU. Metoden er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) og lansert i USA (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Certolizumab pegol (Cimzia) er en hemmer av tumornekrosefaktor alfa (TNF α) som er et viktig proinflammatorisk cytokin med en sentral rolle i inflammatoriske prosesser (3). Økt produksjon av betennelsesfremmende signalstoffer er sentralt i sykdomsutviklingen når det gjelder blant annet hudsykdommer som psoriasis, og hemming av dette kan følgelig bedre symptomene.

Certolizumab er fra tidligere indisert til behandling av revmatoid artritt, aksial spondylartritt (herunder Bekhterevs sykdom og aksial spondylartritt uten radiografisk påvist ankyloserende spondylitt) og psoriasisartritt. For nærmere beskrivelse se preparatomtalen (3). Indikasjonsutvidelsen gjelder behandling av plakkpsoriasis. Behandlingen gis som subkutane injeksjoner.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasis er en betennelse i huden som kan gi utslett over store deler av kroppen. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen for psoriasis og utgjør ca. 90 % av tilfellene. Tilstanden arter seg som små flekker i huden som gradvis vokser i størrelse og får en sølvhvitt, skjellende skorpe (plakk). De vanligst angrepne stedene på kroppen er strekkesiden av ledd, særlig over albuen og kneet, men rygg, hodebunn, fingerknoker, håndflater, fotsåler, legger og kjønnsorganer kan også angripes. De fleste pasienter har et svingende forløp med både sykdomsfrie perioder og perioder med akutt forverring og plagsomme symptomer. Stress, infeksjoner og kaldt klima kan være utløsende(4).

Om lag 11 000 psoriasispatienter får behandling med enten lokal, topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler i Norge hvert år (5).

Dagens behandling

Lokalbehandling av psoriasis retter seg mot avskjelling og demping av inflammasjon ved hjelp av henholdsvis oppbløtende kremer og topikale glukokortikoider, ofte i kombinasjon med vitamin D-analoger. For moderat til alvorlig psoriasis hvor lokalbehandling ikke er tilstrekkelig anbefales det å benytte lysbehandling (UVB, PUVA, grensestråler), systemisk behandling med konvensjonelle systemiske legemidler (metotreksat, acitretin, ciklosporin) og biologiske betennelsesdempende legemidler (adalimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab og ustekinumab). Biologiske betennelsesdempende legemidler er godkjent til behandling av voksne med moderat til alvorlig psoriasis som ikke har respondert på annen systemisk behandling. Dimetylfumarat er et alternativ til pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som ikke har respons på- eller ikke kan bruke biologiske legemidler (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om behandling av psoriasis, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2015_002](#) [ID2015_004](#), [ID2015_055](#), [ID2016_051](#), [ID2016_056](#), [ID2017_065](#) og [ID2017_102](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6, 7)

Vi har identifisert [6 NICE Technology Appraisal Guidance for enkeltlegemidler til behandling av plakkpsoriasis](#) og [3 NICE Technology Appraisal Guidance for certolizumab pegol for andre indikasjoner](#)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,8,9)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥ 18 år) med kronisk plakkpsoriasis, baseline PASI ≥ 12, body surface area ≥ 10 og Physician's global assessments score ≥ 3 (n=559)	Certolizumab pegol (CZP) 200 mg: 400 mg som subkutan (SC) injeksjon ved uke 0,2,4 etterfulgt av 200 mg hver andre uke fra uke 6-14 CZP 400 mg: 400 mg som subkutan (SC) injeksjon hver andre uke fra uke 0-14 Behandling ut fra respons fra uke 14 Se lenke for mer informasjon.	Etanercept (ETN): 50 mg som subkutan (SC) injeksjon to ganger per uke frem til uke 12. Deretter behandling ut fra respons. (se lenke) Placebo som subkutan (SC) injeksjon hver andre uke frem til uke 16. Deretter behandling ut fra respons. (se lenke)	Andel pasienter som oppnår PASI75 ¹ -respons ved uke 12	NCT02346240 CIMPACT (Fase III)	Desember 2018
Voksne pasienter (≥ 18 år) med kronisk plakkpsoriasis, baseline PASI ≥ 12, body surface area ≥ 10 og Physician's global assessments score ≥ 3 (n=234)	2 armer med henholdsvis CZP 200 mg og 400 mg med behandlingsregime tilsvarende som beskrevet over	Placebo som subkutan (SC) injeksjon med behandlingsregime tilsvarende som beskrevet over	Andel pasienter som oppnår PASI75 ¹ -respons ved uke 16	NCT02326298 CIMPASI-1 (Fase III)	Oktober 2018
Voksne pasienter (≥ 18 år) med kronisk plakkpsoriasis, baseline PASI ≥ 12, body surface area ≥ 10 og Physician's global assessments score ≥ 3 (n=227)	2 armer med henholdsvis CZP 200 mg og 400 mg med behandlingsregime tilsvarende som beskrevet over	Placebo som subkutan (SC) injeksjon med behandlingsregime tilsvarende som beskrevet over	Andel pasienter som oppnår PASI75 ¹ -respons ved uke 16	NCT02326272 CIMPASI-2 (Fase III)	August 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

1. Psoriasis Activity and Severity Index

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☒

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere nye metoder for behandling av psoriasis. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene

Hovedkilder til informasjon

1. Certolizumab pegol: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 05. juni 2018]. Hentet 10.06.2018 fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/certolizumab-pegol/>
2. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Cimzia (IL-65): European Medicines Agency. Hentet 10.06.18 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001037/WC500248169.pdf
3. Preparatomtale Cimzia: Statens Legemiddelverk. Hentet 10.06.18 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
4. Ulike typer psoriasis: Norsk helseinformatikk. Hentet 10.06.18 fra: [https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasis-ulike-typer/Dimetylfumarat_\(Skilarence\)_til_behandling_av_moderat_til_alvorlig_plakkpsoriasis:_Vurdering_av_innsendt_dokumentasjon_](https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasis-ulike-typer/Dimetylfumarat_(Skilarence)_til_behandling_av_moderat_til_alvorlig_plakkpsoriasis:_Vurdering_av_innsendt_dokumentasjon_)
5. *Dimetylfumarat (Skilarence) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis: Vurdering av innsendt dokumentasjon.* (2018). (Hurtig metodevurdering). Oslo: Statens legemiddelverk.
6. Yamauchi PS, et al. (2016). *Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent.* *J Am Acad Dermatol.* 75(3), 612-618.e6.
7. Sbidian E, et al. (2017). *Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis.* *Cochrane Database Syst Rev.* (12), CD011535.
8. *Certolizumab pegol (Cimzia) for chronic plaque psoriasis in adults.* (april 2017). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.
9. *Orientering om indikationsudvidelse: Certolizumab pegol.* (19. januar 2018). København: Amgros.

Dato for første publisering 21.06.2018
Siste oppdatering 21.06.2018

Saksnummer 118-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_069 Rituksimab (MabThera) til behandling av pemfigus vulgaris (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Nytt behandlingsprinsipp for pemfigus vulgaris
- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Pemfigus vulgaris er en sjelden autoimmun blemmesykdom, ubehandlet er den nesten alltid dødelig. Forekomsten er 0,75-5 nye tilfeller per en million mennesker per år.
- Dagens behandling består av kortison, og antibiotika ved kompliserende infeksjoner. Behandling med plasmaferese er også aktuell.
- Det foreligger flere relevante systematiske oversikter.
- En relevant fase III studie er pågående og er forventet ferdig november 2018.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret er allerede plassert hos RHF-ene, siden 01.07.2014.

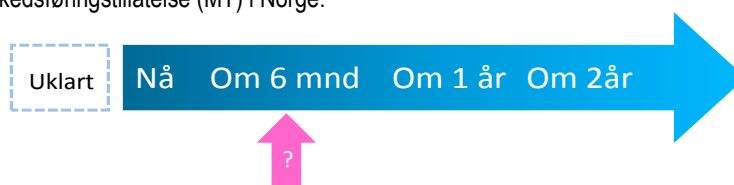


Rituksimab (MabThera) til behandling av pemfigus vulgaris

Type metode: Legemiddel
Område: Hud; Sjeldne diagnoser
Virkestoffnavn: rituksimab, rituximab
Handelsnavn: MabThera
ATC-kode: L01XC02
MT søker/innehaver: Roche Registration Limited (1)
Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Rituksimab er et monoklonalt antistoff mot cellemarkøren CD20, som i hovedsak finnes på overflaten av B-celler. B-celler produserer antistoff og binding av rituximab til CD20 fører til B-celledød og dermed stans i antistoffproduksjon. Fra tidligere er rituksimab godkjent i kombinasjon med glukokortikoider for å fremkalle bedring hos voksne pasienter med alvorlig aktiv granulomatøs polyangitt og mikroskopisk polyangitt. Rituksimab er også godkjent til behandling av non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi og revmatoid artritt. Denne indikasjonsutvidelsen omfatter behandling av pasienter med moderat til alvorlig pemfigus vulgaris. Rituksimab administreres som intravenøs infusjon (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pemfigus vulgaris er en sjelden autoimmun blemmesykdom. Sykdommen skyldes antistoffer mot proteiner av typen desmoglein som inngår i strukturer som holder celler i øver hudlag (epidermis) sammen, og kjennetegnes av smertefulle blemmer i hud og slimhinner. Ofte oppstår forandringene først i munnslimhinnen, deretter kan det utvikles sårhet i øyne, nese, slimhinner i underlivet og huden. Blemmene som dannes sprekker raskt, og etterlater åpne sårflater disponert for infeksjon. Pemfigus vulgaris debuterer vanligvis hos middelaldrende og eldre og er ubehandlet nesten alltid dødelig. Forekomsten er 0,75-5 nye tilfeller per en million mennesker per år (4,5).

Dagens behandling

Dagens behandling består av kortison, og antibiotika ved kompliserende infeksjoner. Annen behandling som er aktuell, er såkalt plasmaferese som går ut på å fjerne sykdomsutløsende antistoffer fra blodet. Siden plasmaferese kan kompliseres med alvorlige infeksjoner, brukes stadig oftere intravenøst immunglobulin (IVIg)(4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en pågående norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder [ID2018_004](#)). Det er dessuten flere forekomster på nyemetoder.no hvor rituksimab inngår i kombinasjon med annet legemiddel til behandling av maligne blodsykdommer.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er ikke identifisert noen relevant internasjonal metodevurdering.

Det foreligger flere relevante systematiske oversikter (6,7).

Metodevarsler

Det foreligger flere internasjonale metodevarsler (8,9).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
135 pasienter i alderen 18-75 år med bekreftet pemfigus vulgaris (N=135), samtidig bruk av 60-120 mg/dag oralt prednisolon eller tilsvarende.	Rituximab 1000 mg i.v. ved dag 1, 15, 168 og 182 Placebo matchende mykofenolatmofetil	Mykofenolatmofetil 500 mg oralt to ganger daglig fra uke 1 til uke 52 Placebo matchende rituximab	Antall pasienter som oppnår vedvarende komplett remisjon	NCT02383589 DRKS00007947 (fase III)	Estimert avsluttet november 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp for pemfigus vulgaris.
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- EMA, tilgjengelig fra 01.06.2018:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/04/WC500247822.pdf
- Rituximab: MabThera (EU), Rituxan (US) - Pemphigus vulgaris, moderate-to-severely active. (13. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra 01.06.2018: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/rituximab/>
- EMA, tilgjengelig fra 01.06.2018:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004725/WC500233386.pdf
- Norsk Helseinformatikk, tilgjengelig fra 01.06.2018:
<https://nhi.no/sykdommer/hud/blemmeutslett/pemfigus/?page=all>
- Oslo hudlegesenter, tilgjengelig fra 01.06.2018:
<https://www.oslohudlegesenter.no/p-pemfigus-vulgaris-aid-121.html>
- Tavakolpour S, et al. (2018). Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 54, 131-138.
- Wang HH, et al. (2015). Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol.* 95(8), 928-932.
- Pemphigus vulgaris, moderate-to-severely active. (13. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 06. april 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/rituximab/>
- [Rituximab for Pemphigus Vulgaris](#). (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 21.06.2018
Siste oppdatering 21.06.2018

Saksnummer 119-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_071_Lutetium 177- PSMA basert behandling av prostatakreft (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: OUS- utredningsgruppe: Almira Babovic, Eivor Hernes, Wolfgang Lilleby, Bjørn Brennhovd, Caroline Stokke
- Metoden har ikke MT i Norge eller EU.
- Metoden dreier seg om målsøkende stråleterapi. En radioaktiv nuklide bundet til en ligand søker seg fram til PSMA. PSMA er et transmembranalt protein som uttrykkes på prostataceller, og i 100-1000 ganger større grad på prostatakreftceller (spesielt på metastatiske celler).
- Gjeldende nasjonale retningslinjer finnes. Dagens medikamentell behandling til kastrasjonsresistent prostatakreft består av: enzalutamid (Xtandi), abiraterone acetat (Zytiga) og radium-223. Forslagsstiller nevner også docetaxel og Kabazitaxel (Jevtana), Kabazitaxel (Jevtana) ble besluttet i 19.05.14 om å ikke innføres.
- Metoden involverer stråling.
- Metoden er det eneste behandlingsalternativ til pasientgruppen menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft som også har bløtvevsmetastaser.
- Pasientgrunnlaget i Norge er ikke kjent. Det dør omtrentlig 1000 pasienter hver år av prostatakreft, en undergruppe av disse kan være aktuell for metoden.
- Metoden kan medføre endringer i gjeldende retningslinjer for prostatakreft.
- Ønsker en vurdering av både klinisk effekt, sikkerhet, kostnader, kostnadseffektivitet, organisatoriske konsekvenser og etikk.

Egnethetsvurdering fra FHI (hele innspillet vedlagt):

- Dagens behandling: Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer for behandling av prostatakreft.
- Det foreligger flere relevante systematiske oversikter som omfatter metoden eller varianter av metoden.
- Det foreligger minst 12 publikasjoner av pasientserier som har fått enten metoden (fra produsent oppgitt av forslagstiller) eller varianter av metoden (andre produsenter av Lu-177 PSMA antistoff). Vi har identifisert 6 pågående fase II og III studier inkludert randomiserte kontrollerte studier om varianter av metoden (ikke vist).
- Metoden omfatter radioaktiv stråling. Det vil søkes om registreringsfritak.
- Metoden er beregnet for oppfølging av pasienter i spesialisthelsetjenesten, det foreligger relevant klinisk forskning, men metoden omfatter et legemiddel uten markedsføringstillatelse.
- Det kan være aktuelt å formidle og oppdatere eksisterende systematiske oversikter om effekt og sikkerhet samt gi en bedre oversikt over varianter av metoden, behandlingsalternativer og pågående forskning. Dette kan gjennomføres av Folkehelseinstituttet og/eller som et samarbeid mellom Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet.

NYE METODER

- En nasjonal metodevurdering er ikke aktuell før legemiddelets regulatorisk status er avklart.

Innspill fra Statens strålevern (hele innspillet vedlagt):

- Metoden vil få en rekke organisatoriske følger som bl.a. opplæring av operatør, strålevern til pasienter og berørt personell, bygningsmessige endringer. Se vedlegg for utfyllende informasjon.
- Det er behov for spesifisering av pasientgrunnlag og komparator.
- Det er nødvendig å konkretisere stråledose til pasient til hver behandling (planlagt stråledose) og totalt.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Anbefaling: Det er publisert rundt 100 artikler om bruk av Lutetium 177 PSMA ved prostata cancer, først og fremst retrospektive, singel arm. Resultatene så langt kan tyde på at Lutetium 177 PSMA både vil ha en rolle i diagnostikk og behandling ved aggressiv prostata kreft på sikt. Det kan tyde på at stoffet har høy spesifisitet. De aller fleste studiene er gjort på hormonref. pasienter, men det pågår nå spennende studier på å flytte behandlingen frem. Lutetium 177 PSMA har nå fått en sentral rolle ved flere store sentra spesielt i Tyskland både til utredning samt behandling. Også i Skandinavia tas det nå i bruk i rammen av studier. Den brukes nå ved Aleris i Oslo til diagnostikk og det er diskusjon om å ta det i bruk ved Sykehuset Østfold. Resultatene av publiserte studier er meget lovende, og det foreligger nok dokumentasjon til at den bør kunne vurderes av Bestillerforum.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen av sakene gis samlet vurdering, men drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Omfatter et legemiddel uten markedsføringstillatelse.

Ikke aktuelt med hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Det sees behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 1.6. 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 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema 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):

OUS- utredningsgruppe: Almira Babovic, Eivor Hernes, Wolfgang Lilleby, Bjørn Brennhovd, Caroline Stokke

Navn på kontaktperson:

Almira Babovic

Telefonnummer:

97587564

E-postadresse:

ababovic@ous-hf.no

Dato og sted:

180618, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

177Lu- PSMA basert behandling av prostatakreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Behandlingen baserer seg på målsøkende stråleterapi med en radioaktiv nuklide som er bundet til et ligand som søker seg til PSMA. PSMA er et transmembralt protein som uttrykkes på prostataceller, og i 100-1000 ganger større grad på prostatakreftceller (spesielt på metastatiske celler).

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

Pasienter med metastatisk prostatakraft starter vanligvis med androgen deprivasjonsterapi. Likevel vil disse utvikle behandlingssvikt, såkalt kastrasjonsresistent prostatakraft, etter 12-24 måneder (1). Kastrasjonsresistent prostatakraft defineres som sykdomsprogresjon på tross av kastrasjonsnivå av serumtestosteron (<1.7 ng/mL).

Det foreligger 6 medikamenter med dokumentert livsforlengende effekt ved kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft: Abiraterone (2,3), enzalutamid (4,5), docetaxel (6,7), cabazitaxel (8), radium-223 (9) og sipuleucel-T(10). Sipuleucel-T er ikke tilgjengelig i Europa.

Ved progresjon under eller etter abiraterone, enzalutamid eller docetaxel behandles vanligvis pasienter med funksjonsnivå ECOG 0-2, som kan tilbys sekvensiell behandling med øvrige livsforlengende medikamenter nevnt over.

Radiofarmaka

-Radium-223 brukes ved symptomgivende skjelettmetastaser fra kastrasjonsresistent prostatakraft. Overlevelsesgevinst sammenlignet med "best supportive care" er dokumentert ved inntil 6 infusjoner hos pasienter uten viscerale metastaser som tidligere hadde fått docetaxel (2,3 måneder i median) eller som ikke var aktuelle for kjemoterapi (9).

¹⁷⁷ Lu-PSMA har blitt testet i kastrasjonsresistent prostatakraft i fase 2 (11). Det ble gitt opp til fire kurer med 6 ukers intervall. Foreløpig evidens bekrefter en høy responsrate (fall i PSA ≥50%), smertereduksjon, forbedring i livskvalitets skår og lite toksisitet.

Det kan tenkes at ¹⁷⁷-Lu-PSMA i kombinasjon med olaparib, en PARP-hemmer, ved hormon-resistent prostatakraft vil være en gunstig kombinasjon. Kjemoterapi-sensitive pasienter vil også være en velegnet gruppe for ¹⁷⁷-Lu-PSMA konkomitant med abiraterone eller enzalutamid.

Framtidige studier burde teste ¹⁷⁷-Lu-PSMA i kombinasjon med immunterapi, særlig DC-vaksiner som er utviklet ved OUS, som første linje behandling av residiv etter radikal behandling (prostataktomi, stråleterapi) før oppstart ADT (androgen deprivasjonsterapi) eller i kombinasjon.

1. Lilleby W., Hernes EH, Wæhre H., Fosså SD. Treatment of hormone-resistant prostate cancer. Tidsskr Nor Lægeforen 2006, 2998-801.
2. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa1704174
3. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 2017;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa1702900
4. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506
5. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2016;387(10024):1163-1177. doi:10.1016/S0140-6736(15)01037-5
7. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373(8):737-746. doi:10.1056/NEJMoa1503747
8. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet Lond Engl. 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X
9. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer, NEJM 2010;363:411-22.
11. Hofman M, Violet J et al. 177 Lu-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Lancet 2018, 18: 825-833.

4. Hva gjelder forslaget?	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 tatt i bruk i klinisk praksis?	☐	☐
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	☐	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis?	☐	☒

Er metoden relevant for utfasing?

☐
☒

Nei

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☒

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

☐

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

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

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke CE-merket

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☒

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

Behandling forbeholdes regionsykehusene som samarbeid mellom onkologisk avdeling, nukleærmedisin og medisinsk fysikk.

7. Finansieringsansvar

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

Kreftavdelingen og nukleærmedisin avtaler økonomiske forhold

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

Nei

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

	Ja	Nei
	☒	☐

Det benyttes en radioaktiv nuklide; lutetium-177. Den har betaemisjon som gir behandlingseffekten (avsetter energi innen max 4 mm), og en mindre andel gamma-emisjon. Gammastrålingen har relativt lav energi og kun ca 20% av henfallene gir gammautsendelse.

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

Onkologi, nukleærmedisin, medisinsk fysikk
Pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft. Beskrevet under punkt 3.
Konsekvenser: Nye metode krever bl.a logistikk, se forøvrig punkter under.

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, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

P: Menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (beskrevet under punkt 3)
 I: 177Lu-PSMA behandling
 C: Beste palliative terapi. Xofigo i tilfeller med kun skjelettmetastaser.
 O: Palliasjon, evt livsforlengelse. PSA reduksjon, og radiologisk/PET respons.
 S: Registerstudie med dokumentasjon av effekt og bivirkninger

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

Behandlingsalternativ for pasienter som har progrediert på standard behandling og har dårlig prognose. Eneste behandlingsalternativ for pasienter som også har bløtvevsmetastaser.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienter som har metastatisk sykdom på standard behandling og har redusert leveutsikter. Se også pkt 13.

Forventet effekt

Lindring av symptomer (smerter) og forlenget levetid

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Strålevernshensyn: Relativt lav eksponering av personell og pårørende. Mulig behov for isolering av pasient første døgn, ulik praksis i Europa. Må diskuteres med statens strålevern.

Bivirkninger: Mulig forbigående munntørrhet. Sjeldnere tørre øyne og fatigue. Benmargsdepresjon kan forekomme, oftest forbigående.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Basert på antall pasienter som årlig dør av prostatakraft; ca 1000. Det bemerkes imidlertid at ikke alle ville vært aktuelle, nøyaktig anslag er utfordrende å estimere.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Krever nærmere utredning. Må bl.a ta hensyn til om det kan utføres poliklinisk, om det kan inngå i eksisterende forskningspoliklinikk som finnes på regionssykehusene.

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

Ja, Handlingsprogrammet for prostatakraft må revideres.

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.)

Publikasjoner fra kliniske studier:

Awang ZH, Essler M, Ahmadzadehfar H. Radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: current approaches. Radiat Oncol. 2018 May 23;13(1):98. doi: 10.1186/s13014-018-1037-7. *Merknad: Review.*

Hofman MS, Violet J, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 Jun;19(6):825-833. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0. *Merknad: Publisert etter ovenstående review.*

Miyahira AK, Pienta KJ, et al. Meeting report from the Prostate Cancer Foundation PSMA-directed radionuclide scientific working group. Prostate. 2018 May 1. doi: 10.1002/pros.23642. [Epub ahead of print] *Merknad: Review.*

Initierte kliniske studier:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=psma-617&cntry=&state=&city=&dist=>

European Association of Nuclear Medicine rapport:

<https://www.eanm.org/publications/ident-report/> *Merknad: Ref til seksjon om PSMA terapi mhp stråledoser og behandlingsplanlegging.*

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

Lu-177-PSMA produseres og leveres av finsk firma MAP Medical Technologies Oy.

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

Det foreligger ikke markedsføringstillatelse, det vil søkes registreringsfritak.

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

Se pkt 3.

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.)

Almira Babovic: ingen

Eivor Hernes: ingen

Caroline Stokke: ingen

Wolfgang Lilleby: ingen

Bjørn Brennhovd: ingen

Lutetium-177 merket anti-prostataspesifikt membranantigen antistoff (Lu-177-PSMA) i behandling av prostatakraft

Type metode: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft

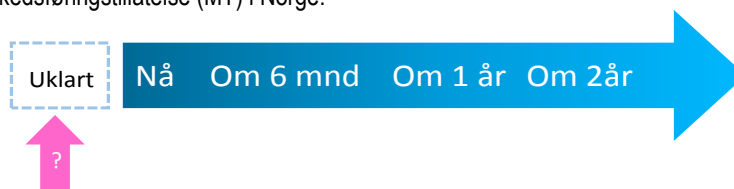
Generisk navn: ; Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody

Handelsnavn: -

MT søker/innehaver: -

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er foreslått til vurdering gjennom Nye metoder (1). Forslagsstiller (1) oppgir at metoden som ønskes tatt i bruk produseres og leveres av det finske firmaet MAP Medical Technologies Oy. Firmaet oppgir at metoden er tatt i bruk i Finland (4), vi kjenner ikke til om metoden er tatt i bruk utenom forskningsprotokoller.

Metoden omfatter et nytt virkestoff og har ikke MT i Norge, EU eller i USA. Det finnes flere varianter av metoden (2,3) vi har ikke undersøkt markedsføringsstatus for disse, men antar at heller ikke disse på nåværende tidspunkt har markedsføringstillatelse i Europa.

Forventet finansieringsordning

Sykehus	☒
Blå resept	☐
Egenfinansiering	☐
Usikkert	☐

Beskrivelse av den nye metoden

Behandlingen baserer seg på målsøkende stråleterapi med en radioaktiv nuklide (Lutetium 177) som er bundet til et antistoff som binder prostataspesifikt membranantigen (PSMA). Lutetium-177 har betaemisjon som gir behandlingseffekten (avsetter energi innen max 4 mm), og en mindre andel gamma-emisjon. Gammastrålingen har relativt lav energi og kun ca 20% av henfallene gir gammautsendelse. PSMA er et transmembrant protein som uttrykkes på prostataceller med økt uttrykk grad på prostatakraftceller (1). Forslagstiller oppgir at det vil søkes om registreringsfritak for behandling av pasienter som har progrediert på standard behandling og har dårlig prognose inkludert pasienter med bløtvevsmetastaser. Forslagstiller oppgir videre at det kan være aktuelt å bruke metoden i kombinasjon med immunterapi

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Prostatakraft er den vanligste kreftformen blant menn i Norge og utgjør rundt 30 prosent av all kreft blant menn. Basert på antall pasienter som årlig dør av prostatakraft; ca 1000. Det bemerkes imidlertid at ikke alle ville vært aktuelle, nøyaktig anslag er utfordrende å estimere (1).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer for behandling av prostatakraft (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Det er totalt 17 metoder for utredning og behandling av prostatakraft på nyemetoder.no – 14 legemidler + 3 ikke-legemidler inkludert en fullstendig Metodevurdering fra 2014 om behandling av metastatisk kastraksjonsresistent prostatakraft (5). Metoden er ikke omtalt i metodevurderingen.

Det er nylig gjennomført en metodevurdering (7, se [ID2017_008](#)) om radionuklidterapi basert på Lutetium for behandling av nevroendokrin kreft. Også her fantes det flere varianter av metoden, inkludert varianter laget lokalt, men et av legemidlene ble tilkjent markedseksklusivitet på bakgrunn av sjelden diagnose (orphan drug) (5).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger flere relevante systematiske oversikter (2,3) som omfatter metoden eller varianter av metoden.

Metodevarlser

- Ingen relevante identifisert

Klinisk forskning

Det foreligger minst 12 publikasjoner av pasientserier som har fått Lu-177 PSMA antistoff (2,3). Vi har identifisert flere pågående registrerte fase II og III studier inkludert to RCTer som, vi er basert på en første gjennomgang usikre på om RCTene omfatter varianten av metoden forslagstillen ønsker å ta i bruk.

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒	
Sikkerhet/bivirkninger	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Metoden omfatter radioaktiv stråling. Det vil søkes om registreringsfritak.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Egnethetsvurdering for Nye metoder ved Folkehelseinstituttet

Vurdering gjennom Nye metoder	☒	Metoden er beregnet for oppfølging av pasienter i spesialisthelsetjenesten, det foreligger relevant klinisk forskning, men metoden omfatter et legemiddel uten markedsføringstillatelse.
Hurtig metodevurdering	☐	Siden det ikke foreligger markedsføringstillatelse er metoden ikke egnet for hurtig metodevurdering ved Legemiddelverket
Fullstendig metodevurdering	☐	Vi er usikre på om en fullstendig metodevurdering med kostnadseffektivitetsanalyser er aktuelt på nåværende tidspunkt.
Annet	☒	Det kan være aktuelt å formidle og oppdatere eksisterende systematiske oversikter om effekt og sikkerhet samt gi en bedre oversikt over varianter av metoden, behandlingsalternativer og pågående forskning. Dette kan gjennomføres av Folkehelseinstituttet og/eller som et samarbeid mellom Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet.

Hovedkilder til informasjon

1. Lutetium 177- PSMA Forslag Nye metoder ID2018_071 Hentet 1.08.2018 fra: <https://nyemetoder.no/metoder/lutetium-177-psma>
2. Von Eyben FE, et al. (2018). Hentet 1.08.2018 fra: [Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 45\(3\), 496-508.](#)
3. Calapedos RJS, et al. (2017). Hentet 1.08.2018 fra: [Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 20\(3\), 352-360.](#)
4. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2358 (13. juli 2015). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 1.08.2018 fra: [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft.](#)

Dato for egnethetsvurdering 13.08.2018
Siste oppdatering 13.08.2018

Innspill til metodeforslag ID 2018_071 Lutetium 177-PSMA basert behandling av prostatakreft

Strålevernet har ikke kunnet ta stilling til om det finnes tilstrekkelig, aktuell dokumentasjon til å gjøre metodevurdering av Lutetium 177-PSMA til behandling av prostatakreft (ID2018_071), men har følgende innspill til metodeforslaget:

- Behandling med $^{177}\text{Lutetium}$ PSMA for prostatakreft vil innebære strålevernutfordringer:
 - opplæring i strålevern og strålebruk av operatør og hjelpere
 - strålevern til pasient, personale og andre personer
 - behov for bygningsmessige endringer (spesiell skjerming) og behov for spesiell avfallshåndtering
 - behov for å vurdere kriterier for om og eventuelt hvor lenge en pasient har behov for isolasjon i sykehus etter administrasjon av radiofarmaka
- Det er behov for å spesifisere anslagsvis hvor mange pasienter det er aktuelt å tilby denne behandlingen, og hvilken behandling den eventuelt vil erstatte kombineres med
- Vil metoden innebære økt bruk av PET? (logistikk og ressursbruk)
- Det er nødvendig å konkretisere stråledose til pasient ved hver behandling (planlagt stråledose) og totalt.

Strålevernet har nylig bidratt med fagekspert i strålevernsspørsmål i fullstendig metodevurdering av PRRT basert på $^{177}\text{Lutetium}$ for behandling av nevroendokrin kreft og vil kunne delta med en fagekspert ved en eventuell metodevurdering av denne behandlingen.

Kontaktperson for dette fagområdet på Strålevernet (navn, epost, telefon):

Jan Frede Unhjem, jan.frede.unhjem@nrpa.no, tlf 67 16 25 70

Saksnummer 120-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_073 Revurdering av Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom, som er refraktær overfor radioaktivt jod (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: Eisai AB
- Metoden er blant legemidlene som ble overført til RHFene den 01.05.2017. Den eksisterende rapporten med oppdatert prisnotat fra 09.02.2018 ble brukt som beslutningsgrunnlag. Den 26.02.2018 besluttet Beslutningsforum for nye metoder å ikke innføre metoden.
- Siden sist har nye data på langtidseffekt og sikkerhet tilkommet. Disse dataene kan ha vesentlig innvirkning på den foreliggende metodevurderingen. Det er dermed ønskelig fra MT-innehavers side med en revurdering av metoden.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele egnethetsvurderingen er vedlagt):

- Legemiddelverket har i sin siste vurdering konkludert at levatinib har bedre effekt enn komparatoren sorafenib og best supportive care, men til dagens pris anses legemiddelet ikke kostnadseffektivt, gitt sykdommens alvorlighet.
- En revurdering av metoden er aktuell dersom nye studiedata foreligger. Da dagens behandlingsalternativer til denne indikasjonen er begrenset.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglig innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen faglige innspill

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for legemiddelet ble overført fra Folketrygden til RHF-ene 01.05.2017.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema 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):

Eisai AB

Navn på kontaktperson:

Ebba Gregory

Telefonnummer:

+46 (0)8 560 020 66

E-postadresse:

ebba_gregory@eisai.net

Dato og sted:

2018-06-21, Danderyd, Sverige

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Lenvima (lenvatinib) is indicated for the treatment of adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI).

Survival in radioiodine-refractory DTC that has become progressive is poor. In a phase 3 randomized controlled trial in patients with locally recurrent or metastatic, progressive radioiodine-refractory DTC, the median overall survival (OS) among patients receiving placebo was 36.5 months.

Treatment options for radioiodine-refractory DTC include external beam radiation therapy (EBRT), chemotherapy and targeted therapies such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Currently, sorafenib is the only available systemic treatment option available.

Lenvatinib is a multiple RTK inhibitor that selectively inhibits VEGF1, VEGF2, and VEGF3 in addition to other proangiogenic and oncogenic pathway-related RTKs. Recommended dose in SmPC is 24 mg once daily.

Lenvatinib significantly prolongs progression free survival, PFS, by almost 15 months relative to placebo: median 18,3 months vs 3,6 months for placebo in the SELECT trial, $P < 0.001$; HR = 0.21 (95% CI: 0.14 to 0.31). This improvement is longer than that observed in other placebo-controlled clinical trials involving patients with this disease.

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?)

Radioiodine-refractory DTC (RR-DTC) is a difficult to treat and life-threatening form of thyroid cancer with no curative treatment. A key goal of therapy for RR-DTC with disease progression is to delay further progression and prolong patient survival. The only currently available systemic treatment for RR-DTC is sorafenib.

Sorafenib is indicated for the treatment of patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine and is the standard first line treatment for RR-DTC. Lenvatinib is expected to replace sorafenib as first line treatment of RR-DTC. The estimated number of patients that are able to receive systemic treatment is 10-15 patients per year.

4. Hva gjelder forslaget?	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 tatt i bruk i klinisk praksis?	☒	☐
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	☐	☒
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis?	☒	☐

Er metoden relevant for utfasing?

☐
☒

Lenvatinib for the treatment of RR-DTC was approved by EMA in May 2015. During the assessment of lentatinib of the Norwegian Medicines Agency (NoMA), patients were able to receive lenvatinib treatment on individual reimbursement. However, after the negative recommendation in the Bestillerforum in February 2018, patients are no longer able to receive lenvatinib treatment.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☒

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

☐

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

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

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke CE-merket

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

Lenvatinib is used for treatment of RR-DTC. Patients with RR-DTC are treated by specialists in oncology.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Patients with RR-DTC are treated by specialists in oncology. Specialist health care would therefore be responsible for lenvatinib treatment.

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

Lenvatinib is included in the latest version of the Helsedirektoratet guidelines for thyroid cancer (pg 79). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen. Helsedirektoratet, 2017.

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

Ja Nei
☐ ☒

"Klikk her og beskriv kort beskrivelse type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

Lenvima is classified as an orphan drug and belongs to the group antineoplastic agents (ATC code L01XE29). Lenvima is a multiple RTK inhibitor and is indicated for the treatment of adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI). This is a difficult to treat patient population with very few treatment alternatives. Currently, sorafenib is the only systemic treatment available for Norwegian patients. Eisai estimates that 10 -15 patients are eligible for Lenvima treatment per year.

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, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

P: patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI)

I: lenvatinib

C: sorafenib

O: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR)

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

In February 2018, the Bestillerforum RHF did not recommend Lenvima (lenvatinib) for use in adult patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/Hürthle cell) thyroid carcinoma (DTC), refractory to radioactive iodine (RAI), based on the assessment of Lenvima by the Norwegian Medicines Agency (NoMA) from 2016 (Refusjonsrapport lenvatinib, 26-05-2016). As a consequence, there is no possibility for patients in Norway to receive reimbursement for Lenvima therefore restricting access to treatment.

Since the last assessment of lenvatinib, new long-term data for overall survival are now available. Therefore, Eisai would like lenvatinib to be re-evaluated, and hopes that the new data and the updated health economic model will lead to a positive recommendation of Bestillerforum and make Lenvima available to all patients in need of treatment.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

As NoMA concluded in their assessment report of lenvatinib (2016-05-26), RR-DTC is a very severe disease with no curative treatments available. The patient population is a difficult to treat population with a great unmet medical need for additional treatment options.

Forventet effekt

The most mature data cut from the 21st August 2015 from the SELECT trial for PFS and OS, has a median follow-up time of 37.8 months and 37.9 months for the lenvatinib and placebo arms respectively.

In the original analysis the adjusted HR for overall survival (OS) was 0.62 (95% CI: 0.40, 1.00) using the model including data with RFSFTM adjustment. The difference in OS between the two treatment arms was close to statistical significance (P=0.0510). The updated OS analysis with RPSFT adjustment showed a statistically significant difference in overall survival between the treatment groups (HR=0.54; 95% CI: 0.36, 0.80, p=0.0051).

The indirect comparison between lenvatinib and sorafenib has been updated with the latest data cut from the SELECT trial.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

In SELECT, lenvatinib was associated with some of the adverse events typically seen with TKIs. However, lenvatinib had an acceptable safety profile, with adverse events manageable with dose reduction, including through an algorithm for management of toxicity using early detection, dose interruptions, dose reductions, and concomitant medication. The majority of patients were able to continue therapy in the SELECT trial (14.2% discontinuation due to AEs for lenvatinib, versus 2.3% for placebo). The most frequent TEAEs leading to dose discontinuation were asthenia and hypertension (each in 1.1% of lenvatinib group).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

10-15 patients per year

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

The results from the updated health economic analysis, demonstrate that lenvatinib is a cost-efficient alternative compared to sorafenib, which is the currently used systemic treatment for RR-DTC.

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.)

Refusjonsrapport " Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI)." Legemiddelverket, 26-05-2016.

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

Eisai AB

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

Lenvima was approved by the EMA for the treatment of RR-DTC on May 25, 2015. In 2013, Lenvima was granted orphan status.

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

After updating the health economic analysis for NoMA's preferred base case assumptions and using the most mature data from the SELECT study, we believe that the results of the health economic analysis are robust and demonstrate that Lenvima is a cost-efficient alternative for patients with RR-DTC.

Lenvatinib is an efficacious treatment, as shown through the clinical trial and the indirect treatment comparison, in a difficult to treat RAI-refractory DTC population. There is a clear efficacy advantage for lenvatinib in comparison with sorafenib.

We believe that we have demonstrated that lenvatinib with its clear efficacy advantage over sorafenib represents a cost-effective alternative in a difficult to treat RAI-refractory DTC population with limited treatment option and a great unmet medical need.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller is Eisai, MAH (Marketing Authorization Holder) for lenvatinib.



Bestilling nr ID2018-073

Tittel på bestillingen:

Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Legemiddelverket har tidligere gjennomført en metodevurdering av Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende DTC, som er refraktær overfor RAI. Legemiddelverket konkluderte den gang at lenvatinib hadde bedre effekt relativt til sorafenib og *best supportive care* (BSC), men at kostnaden ikke sto i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, gitt sykdommens alvorlighetsgrad.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Det er forventet at lenvatinib i stor grad vil fortrenge sorafenib. Månedskostnaden for lenvatinib er per i dag høyere enn for sorafenib. Budsjettkonsekvensen forventes å være beskjeden/moderat, og vil være avhengig av LIS-priser og oppdaterte effektdata.

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT.

Leveringstid:

Esai har på eget initiativ bestilt revurdering av metoden, og Legemiddelverket antar derfor at dokumentasjonspakken vil kunne leveres relativt raskt.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Etter overføring av finansieringsansvaret fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten, har LIS vært i prisforhandlinger med Esai. På bakgrunn av det siste pristilbudet, ble det laget et prisnotat. Lenvatinib ble fremdeles ansett som ikke kostnadseffektivt, gitt sykdommens alvorlighetsgrad.

Dersom det foreligger nyere studieresultater, kan det være aktuelt med en reevaluering av metoden. Det er i dag begrensede muligheter for pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende DTC, som er refraktær overfor RAI. Flere kostnadseffektive behandlingsalternativer for denne pasientgruppen vil være positivt.

Saksnummer 121-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_074 Daratumumab, Pomalidomide og Dexamethasone til behandling av myelomatose (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: Privat aktør
- Kombinasjonsbehandling til myelomatose rammede pasienter som har fått en eller flere tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasom inhibitor.
- Metoden fikk FDA godkjenning i juni 2017 på bakgrunn av en enarmet, åpen, fase I studie-EQUULEUS.
- Metoden har ikke MT i Norge eller EU.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- Tatt i betraktning sykdomforløpets karakteristika- mange behandlingslinjer med tidsbegrensende effekter, anses en ytterligere behandlingsalternativ som av klinisk verdi.
- Alle tre aktuelle virkestoffene er allerede tatt i bruk til behandling av myelomatose. Men de er ikke godkjente som kombinasjonsbehandling til denne indikasjonen.
- Foreløpig ukjent om produsentene planlegger å søke indikasjonsutvidelse i Norge eller EU
- Dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset
- En nasjonal metodevurdering bør avvente til MT status i Norge/EU er bekreftet

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for daratumumab og pomalidomide er allerede plassert hos RHF-ene, siden 01.05.2017.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema 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):

Privat

Navn på kontaktperson:

Ronny Steen

Telefonnummer:

99694269

E-postadresse:

ronny.steen@nmbu.no

Dato og sted:

Ås, 21/6-18

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

MYELOMATOSE: Kombinasjonbehandling Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Bruk av Daratumumab i kombinasjon med Pomalidomide og Dexamethasone til pasienter som har fått en eller flere tidligere behandlinger. US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent bruken av daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med pomalidomid (Pomalyst) og dexametason for behandling av myelom-pasienter som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid (Revlimid) og et proteasom inhibitor

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?)

Behandling av pasienter < 70 år

Standard behandling for pasienter < 65-70 år biologisk alder med adekvat allmenntilstand og gode organfunksjoner er HMAS (høydose melfalan med autolog stamcellestøtte). Behandlingsrelatert dødelighet er 1–2 %.

Tilgjengeligheten av nye medikamenter som thalidomid, bortezomib og lenalidomid gir bedre responser før HMAS og lengre tid til progresjon etter HMAS. Induksjonsbehandlingen før HMAS er 4 sykluser med kombinasjoner av kjemoterapeutika og kortikosteroider. Tre regimer er i bruk i Norge i dag. Det ene er en kombinasjon av cyklofosamid, bortezomib (Velcade®) og dexamethason, såkalt CyVelDex eller VCD. Den andre er en kombinasjon av bortezomib, thalidomid og dexamethason, såkalt VTD, og det tredje er VRD (bortezomid, lenalidomide og dexamethason). VRD anses av mange som det beste regimet (Kilde: <http://oncolex.no/Myelomatose/Prosedyre katalog/Behandling/Medikamentell-behandling>)

Fase 1 og 2 studier foreligger. US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent bruken av daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med pomalidomid (Pomalyst) og dexametason for behandling av myelom-pasienter som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid (Revlimid) og et proteasom inhibitor.

4. Hva gjelder forslaget?	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 tatt i bruk i klinisk praksis?	☒	☐
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	☒	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis?	☐	☒
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☒

Ikke relevant

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

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

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

Ikke relevant

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke 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 | ☐ |

Metoden bør vurderes tatt i bruk som standard behandling for myelomatose ved norske sykehus.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Ukjent

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

Ukjent

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

Ja Nei
☐ ☒

Ikke relevant problemstilling

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

Metoden vil berøre onkologi - hematologiavdelinger - ved norske sykehus. Alle pasienter med Myelomatose i Norge er aktuelle å vurderes som kandidater for metoden.

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, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

Sammenligner økt respons foreslåtte metode har i forhold til metodene som brukes i dag.

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

Kombinasjonen som foreslås er anbefalt av ledende hematologer og onkologer.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Uhelbredelig kreft

Forventet effekt

Betydelig økt forventet levetid.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Forslagstiller er ikke kjent med avdekket livstruende bivirkninger

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ukjent

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ukjent

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

Kan gis som alternativ behandling etter første behandlingslinje.

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.)

Chari, A., A. Suvannasankha, J. W. Fay, B. Arnulf, J. L. Kaufman, J. J. Ifthikharuddin, B. M. Weiss, A. Krishnan, S. Lentzsch, R. Comenzo, J. Wang, K. Nottage, C. Chiu, N. Z. Khokhar, T. Ahmadi, and S. Lonial. 2017. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* **130**:974-981.

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

Ukjent

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

Ukjent

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

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.)

Tittel på bestillingen:

Daratumumab, Pomalidomid og Deksametason - Kombinasjonsterapi til behandling av myelomatose pasienter <70 år som har fått minst to tidligere behandlinger

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Behandling av myelomatose er et felt i rask utvikling. I løpet av kort tid er mange nye legemidler godkjent i ulike kombinasjoner og linjer. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Det kan derfor til tross for at de finnes en rekke tilgjengelige behandlingsalternativer for pasientgruppen, være av klinisk verdi med ytterligere en behandlingsmulighet

De tre aktuelle virkestoffene er allerede tatt i bruk til behandling av myelomatose, men det er ingen av legemidlene som har godkjent indikasjon for bruk i denne trippelkombinasjonen.

Dokumentasjonsgrunnlag:

Forslagsstiller henviser til en publisert studie, en fase I studie uten kontrollarm med ca. 100 pasienter (1).

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -antistoff mot CD38-antigen som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorceller og induserer død eller inhibisjon av myelomcellene.

Godkjent indikasjon:

-som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.
-i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller i kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Pomalidomid er et immunmodulerende virkestoff, som har direkte antimyelom-tumoricid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hemmer stromacellers bidrag til tumorcellevekst ved myelomatose. Spesifikt hemmer pomalidomid proliferasjon og induserer apoptose av hematopoetiske tumorceller.

Godkjent indikasjon:

-i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

Legemiddelkostnader (alle priser angitt inkl. mva)

(På grunn av manglende MT for den aktuelle trippelkombinasjonen er kostnadene beregnet på bakgrunn av dosering av de ulike preparatene angitt for andre godkjente kombinasjoner)

Daratumumab:

- Hetteglass à 5 ml (20 mg/ml): 6 112,20 NOK (maks AUP) / [REDACTED] NOK (LIS AUP)
- Hetteglass à 20 mg (20 mg/ml): 24 340,20 NOK (maks AUP) / [REDACTED] NOK (LIS AUP)

Dosering er 16 mg/kg kroppsvekt, slik at en dose vil koste om lag 73 000 NOK (maks AUP) / [REDACTED] (LIS AUP) for en person på 70 kg. Behandlingen gis initialt hver uke, så hver annen uke, før den fra uke 25 gis hver fjerde uke inntil progresjon. Det er vanskelig å anslå de totale kostnadene per pasient uten å kjenne til behandlingsvarighet, men basert på doseringsregimet som er angitt i kombinasjon med bortezomib vil den første måneden med behandling koste om lag 290 000 NOK (maks AUP)/ [REDACTED] NOK (LIS AUP) Pomalidomid: 21 stk kapsler à 4 mg: 97 837,50 (maks AUP inkl. mva) / [REDACTED] NOK (LIS AUP inkl. mva) Anbefalt startdose er 4 mg pomalidomid én gang daglig tatt oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. En måneds behandling med koster om lag 100 000 NOK (maks AUP inkl. mva) / [REDACTED] NOK (LIS AUP inkl. mva). I tillegg til legemiddelkostnadene over, tilkommer kostnadene til deksametason.
Finansieringsordning: Sykehus
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Etter det Legemiddelverket kjenner til er det ikke søkt om indikasjonsutvidelse hos EMA for noen av legemidlene som inngår i den aktuelle trippelkombinasjonen.
Leveringstid: Legemiddelverket kan gå i dialog med produsentene (Janssen-Cilag Int. og Celgene) for å avklare evt. planlagte relevante indikasjonsutvidelser. Det er ikke avklart når dokumentasjon for hurtig metodevurdering evt. kan sendes inn.

- (1) Chari, A., A. Suvannasankha, J. W. Fay, B. Arnulf, J. L. Kaufman, J. J. Ifthikharuddin, B. M. Weiss, A. Krishnan, S. Lentzsch, R. Comenzo, J. Wang, K. Nottage, C. Chiu, N. Z. Khokhar, T. Ahmadi, and S. Lonial. 2017. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* **130**:974-981.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

- Legemiddelverket vurderer at kombinasjonsbehandling med daratumumab, pomalidomid og deksametason til behandling av myelomatose kan være egnet for nasjonal hurtig metodevurdering. Foreløpig er dokumentasjonsgrunnlaget for denne trippelkombinasjonen begrenset, og det er ikke søkt om aktuell indikasjonsutvidelse for et eller flere av legemidlene. Legemiddelverket kan gå i dialog med produsentene vedr. planlagte relevante indikasjonsutvidelser nå.
- Ved et senere tidspunkt, dvs. ved evt. søknad om indikasjonsutvidelse, vil metoden metodevarsles og dialog med produsent (er) ifm. innlevering av dokumentasjon kan starte.

Saksnummer 122-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_075 Carfilzomib, Pomalidomide og Dexamethasone (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: Privat aktør
- Kombinasjonsbehandling til myelomatose rammede pasienter som har fått en eller flere tidligere behandlinger.
- Kombinasjonsbehandling har ikke MT i Norge, EU eller USA.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele egnethetsvurderingen vedlagt)

- Tatt i betraktning sykdomforløpets karakteristika – som består av mange behandlingslinjer med tidsbegrensende effekter, anses en ytterligere behandlingsalternativ som av klinisk verdi.
- Alle tre aktuelle virkestoffene er allerede tatt i bruk til behandling av myelomatose. Men de er ikke godkjente som kombinasjonsbehandling til denne indikasjonen.
- Foreløpig ukjent om produsentene planlegger å søke indikasjonsutvidelse i Norge eller EU
- Dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset
- En nasjonal metodevurdering bør avvente til MT status i Norge/EU er bekreftet

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen innspill mottatt

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for carfilzomib og Pomalidomid er allerede plassert hos RHF-ene, siden 01.05.2017.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema 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):

Privat

Navn på kontaktperson:

Ronny Steen

Telefonnummer:

99694269

E-postadresse:

ronny.steen@nmbu.no

Dato og sted:

Ås, 21/6-18

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

MYELOMATOSE: Kombinasjonbehandling Carfilzomib + Pomalidomide + Dexamethasone

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Bruk av Carfilzomib i kombinasjon med Pomalidomide og Dexamethasone til pasienter som har fått en eller flere tidligere behandlinger.

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?)

Behandling av pasienter < 70 år

Standard behandling for pasienter < 65-70 år biologisk alder med adekvat allmenntilstand og gode organfunksjoner er HMAS (høydose melfalan med autolog stamcellestøtte). Behandlingsrelatert dødelighet er 1–2 %.

Tilgjengeligheten av nye medikamenter som thalidomid, bortezomib og lenalidomid gir bedre responser før HMAS og lengre tid til progresjon etter HMAS. Induksjonsbehandlingen før HMAS er 4 sykluser med kombinasjoner av kjemoterapeutika og kortikosteroider. Tre regimer er i bruk i Norge i dag. Det ene er en kombinasjon av cyklofosamid, bortezomib (Velcade®) og dexamethason, såkalt CyVelDex eller VCD. Den andre er en kombinasjon av bortezomib, thalidomid og dexamethason, såkalt VTD, og det tredje er VRD (bortezomid, lenalidomide og dexamethason). VRD anses av mange som det beste regimet (Kilde: <http://oncolex.no/Myelomatose/Prosedyre katalog/Behandling/Medikamentell-behandling>)

Fase 1 og 2 studier foreligger.

4. Hva gjelder forslaget?	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 tatt i bruk i klinisk praksis?	☒	☐
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	☒	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis?	☐	☒
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☒

Ikke relevant

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

Ikke relevant

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke 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 | ☐ |

Metoden bør vurderes tatt i bruk som standard behandling for myelomatose ved norske sykehus.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Ukjent

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

Ukjent

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

Ja Nei
☐ ☒

Ikke relevant problemstilling

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

Metoden vil berøre onkologi - hematologiavdelinger - ved norske sykehus. Alle pasienter med Myelomatose i Norge er aktuelle å vurderes som kandidater for metoden.

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, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

Sammenligner økt respons foreslåtte metode har i forhold til metodene som brukes i dag.

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

Kombinasjonen som foreslås er anbefalt av ledende hematologer og onkologer.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Uhelbredelig kreft

Forventet effekt

Betydelig økt forventet levetid.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Forslagstiller er ikke kjent med avdekket livstruende bivirkninger

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ukjent

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ukjent

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

Kan gis som alternativ behandling etter første behandlingslinje.

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.)

Bringhen, S., S. Oliva, A. M. Liberati, A. Belotti, A. Larocca, F. Bonello, G. Gaidano, P. Bertazzoni, F. Esma, R. Stocchi, A. Malfitano, R. Ribolla, C. Di Sano, S. Aschero, F. Patriarca, L. De Paoli, A. M. Cafo, P. Sonneveld, A. Palumbo, and M. Boccadoro. 2017. Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients: A Multicenter, Open Label Phase 1/2 Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* **17**:e59.

Shah, J. J., E. A. Stadtmauer, R. Abonour, A. D. Cohen, W. I. Bensinger, C. Gasparetto, J. L. Kaufman, S. Lentzsch, D. T. Vogl, C. L. Gomes, N. Pascucci, D. D. Smith, R. Z. Orlowski, and B. G. Durie. 2015. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* **126**:2284-2290.

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

Ukjent

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

Ukjent

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

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.)

Tittel på bestillingen:

Karfilzomib, Pomalidomid og Deksametason

kombinasjonsterapi til behandling av myelomatose pasienter <70 år som har fått en eller flere tidligere behandlinger.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Behandling av myelomatose er et felt i rask utvikling. I løpet av kort tid er mange nye legemidler godkjent i ulike kombinasjoner og linjer. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Det kan derfor til tross for at de finnes en rekke tilgjengelige behandlingsalternativer for pasientgruppen, være av klinisk verdi med ytterligere en behandlingsmulighet.

De tre aktuelle virkestoffene er allerede tatt i bruk til behandling av myelomatose, men det er ingen av legemidlene som har godkjent indikasjon for bruk i denne trippelkombinasjonen.

Dokumentasjonsgrunnlag:

Forslagsstiller henviser til to publiserte studier, begge er enkeltarms fase I/fase II studier med et begrenset antall pasienter (1,2)

Karfilzomib virker ved å blokkere proteasomet. Proteasomet er et system i cellene som bryter ned proteiner når disse er skadet eller ikke lenger trengs. Ved å hindre nedbrytningen av proteiner i kreftceller, der det er mer sannsynlig med et innhold av mer unormale proteiner, medfører karfilzomib at kreftcellene dør.

Godkjent indikasjon:

Karfilzomib i kombinasjon med enten lenalidomid og deksametason eller deksametason alene er indisert til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling

Pomalidomid er et immunmodulerende virkestoff, som har direkte antimyelom-tumoricid aktivitet, immunmodulerende aktiviteter og hemmer stromacellers bidrag til tumorcellevekst ved myelomatose. Spesifikt hemmer pomalidomid proliferasjon og induserer apoptose av hematopoetiske tumorceller.

Godkjent indikasjon:

Pomalidomid i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

Legemiddelkostnader (alle priser er inkl. mva)

(På grunn av manglende MT for aktuelle trippelkombinasjon er kostnadene beregnet på bakgrunn av dosering av de ulike preparatene angitt for godkjente kombinasjoner)

Karfilzomib:

- 1 hetteglass à 10 mg: 2 510,50 NOK (maks AUP) / [REDACTED] NOK (LIS AUP)
- 1 hetteglass à 30 mg: 7 459,00 NOK (maks AUP) / [REDACTED] NOK (LIS AUP)
- 1 hetteglass à 60 mg: 14 881,80 NOK (maks AUP) / [REDACTED] NOK (LIS AUP)

Karfilzomib administreres med en startdose på 20 mg/m² (maksimumsdose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. Dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 27 mg/m² (maksimumsdose 60 mg).

Basert på en kroppsoverflate på 1,8 m², og en dosering på 27 mg/m² (basert på doseringsregimet for bruk i kombinasjon med deksametason og lenalidomid), blir kostnadene for en måneds behandling 74 880 NOK (maks AUP) / [REDACTED] NOK (LIS AUP) (beregnet på doseringregimert angitt for syklus 2-12, der hver syklus er 28 dager).

Pomalidomid:

- 21 stk kapsler à 4 mg: 97 837,50 NOK (maks AUP) / [REDACTED] NOK (LIS AUP)

Anbefalt startdose er 4 mg pomalidomid én gang daglig tatt oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser.

En måneds behandling koster om lag 100 000 NOK (maks AUP inkl. mva) / [REDACTED] NOK (LIS AUP inkl. mva).

I tillegg til legemiddelkostnadene over, tilkommer kostnadene til deksametason.

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Etter det Legemiddelverket kjenner til er det ikke søkt om indikasjonsutvidelse hos EMA for noen av legemidlene som inngår i den aktuelle trippelkombinasjonen.

Leveringstid:

Legemiddelverket kan gå i dialog med produsentene (Amgen og Celgene) for å avklare evt. planlagte relevante indikasjonsutvidelser. Det er ikke avklart når dokumentasjon for hurtig metodevurdering evt. kan sendes inn.

1 Brighen, S., S. Oliva, A. M. Liberati, A. Belotti, A. Larocca, F. Bonello, G. Gaidano, P. Bertazzoni, F. Esma, R. Stocchi, A. Malfitano, R. Ribolla, C. DiSano, S. Aschero, F. Patriarca, L. De Paoli, A. M. Cafro, P. Sonneveld, A. Palumbo, and M. Boccadoro. 2018. Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients: A Multicenter, Open Label Phase 1/2 Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 17:e59.

2 Shah, J. J., E. A. Stadtmauer, R. Abonour, A. D. Cohen, W. I. Bensinger, C. Gasparetto, J. L. Kaufman, S. Lentzsch, D. T. Vogl, C. L. Gomes, N. Pascucci, D. D. Smith, R. Z. Orlowski, and B. G. Durie. 2015. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 126:2284-2290.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

- Legemiddelverket vurderer at kombinasjonsbehandling med karfilzomib, pomalidomid og deksametason til behandling av myelomatose kan være egnet for nasjonal hurtig metodevurdering. Foreløpig er dokumentasjonsgrunnlaget for denne trippelkombinasjonen begrenset, og det er ikke søkt om aktuell indikasjonsutvidelse for et eller flere av legemidlene. Legemiddelverket kan gå i dialog med produsentene vedr. planlagte relevante indikasjonsutvidelser nå.
- Ved et senere tidspunkt, dvs. ved evt. søknad om indikasjonsutvidelse, vil metoden metodevarsles og dialog med produsent (er) ifm. innlevering av dokumentasjon kan starte.



4. juli 2018

Til: Bestillerforum RHF

Informasjon vedr. bestilling ID2017_094 og ID2017_017

- ID2017_094: Bosulif (bosutinib) - Behandling av nylig diagnostisert kronisk myelogen leukemi
- ID2017_017: Orencia (abatacept) - Legemiddel til andrelinjebehandling av psoriasisartritt hos voksne

For begge disse bestillingene har legemiddelfirmaet som har MT for de respektive legemidlene gitt tilbakemelding om at de p.t. ikke har planer om å levere inn dokumentasjonspakke iht. til bestillingen.

Legemiddelverket anbefaler at bestillingene opprettholdes, men ønsker å orientere om at det er usikkert når/hvis disse metodevurderingene kan gjennomføres.

Statens legemiddelverk, 4. juli 2018

Camilla Hjelm

Saksutreder

Saksnummer: 124-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sykehusinnkjøp HF, LIS i samarbeid med Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet
Dato:	15.08.2018

Overføring av finansieringsansvar for legemidler mot sjeldne sykdommer til RHFene i 2019

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppfølging av Sak 94-18 i Bestillerforum RHF 11. juni 2018:

Finansieringsdivisjonen i Helsedirektoratet informerte om at finansieringsansvaret for legemidler mot sjeldne sykdommer, MS og veksthormonforstyrrelse vil bli overført fra folketrygden til RHFene i 2019.

Helsedirektoratet har laget en overføringsplan i samarbeid med de enkelte RHF-ene, Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF.

Det er ønskelig at Bestillerforum RHF gir oppdrag til Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF om å utarbeide en prioritert liste for vurdering av legemidlene som er foreslått overført. Kriteriene foreslås å være basert på egnethet for metodevurdering, utgifter per pasient og totalutgifter og om det kommer nye legemidler på samme/ lignende indikasjon. Målet er å kunne identifisere opplagte kandidater for vurdering på Bestillerforum RHF sitt møte 27. august.

Det må i tillegg besluttes kriterier for bruk (finansiering) av legemidlene etter overføring og frem til en eventuell metodevurdering foreligger.

Beslutning:

Sykehusinnkjøp HF lager en prioritert liste over legemidlene i samarbeid med Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet. Saken tas så opp igjen på møtet til Bestillerforum RHF i august.

Vedlegg: Mail fra Sykehusinnkjøp HF med kopi til Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet (unntatt offentligheten)