

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen
Tidspunkt: Mandag 26. august kl. 15:50 - 17:50
Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Kåre Birger Hagen
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Rådgiver Camilla Hjelm,
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

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

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Sak 115-19 Protokoll fra møte 17. juni 2019. *Til godkjenning.*

Sak 116-19 Forslag ID2019_069 Buprenorfin /nalokson (Suboxone film) til behandling av opioidavhengighet. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 117-19 Forslag ID2019_070 Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av brystkreft. *Til drøfting.*
- Sak 118-19 Forslag ID2019_071 Benforankret protese. *Til drøfting.*
- Sak 119-19 Forslag ID2019_029/(ID2018_114) Larotrectinib (Vitrakvi) ved NTRK (neurotropisk tropomyosin reseptor kinas)-fusjonsgen positiv kreft. Revurdering. *Til drøfting.*
- Sak 120-19 Metodevarsel ID2019_075 Imipenem/cilastatin/relebactam til behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner. Innspill fra leverandør. *Til drøfting.*
- Sak 121-19 Metodevarsel ID2019_076 Tagraxofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk celle-neoplasi (BPDCN). *Til drøfting.*
- Sak 122-19 Metodevarsel ID2019_077 Hydroksykarbamid (Xromi) til behandling av komplikasjoner ved sigcelleanemi hos pasienter over to år. *Til drøfting.*
- Sak 123-19 Metodevarsel ID2019_078 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. *Til drøfting.*
- Sak 124-19 Metodevarsel ID2019_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. *Til drøfting.*
- Sak 125-19 Metodevarsel ID2019_080 Selinexor i kombinasjon med lavdose deksametason til behandling av relapsert og refraktær myelomatose. *Til drøfting.*
- Sak 126-19 ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) til andrelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft. *Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.*
- Sak 127-19 ID2018_004_Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av attackpreget multipel sklerose, inkludert rituximab. *Rapportutkast til diskusjon.*
- Sak 128-19 ID2018_089 Fingolimod (Gilenya) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) hos barn og unge. *Utkast til hurtig metodevurdering med supplerende notat fra Statens legemiddelverk. Prisenotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. Til drøfting.*
- Sak 129-19 Hurtig metodevurdering; ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom. *Utkast til hurtig metodevurdering fra Statens legemiddelverk med tilhørende prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. Til drøfting.*
- Sak 130-19 ID2019_009_Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtec PLUS). Oppfølging av sak fra 25.02.2019. *Innspill fra Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet. Til drøfting.*
- Sak 131-19 ID2017_100_Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon. Informasjon om status for metodevurdering fra Folkehelseinstituttet. *Til informasjon*
- Sak 132-19 Endring i referat til sak 62-19; ID2019_039_Quizartinib til andrelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML). *Til informasjon.*
- Sak 133-19 ID2017_014_Implanterbar mini-teleskoplinse ved avansert aldersrelatert makuladegenerasjon. *Oppdatert metodevarsel. Til drøfting*

NYE METODER

- Sak 134-19 ID2016_014_Hurtigtest for måling av infliximab i serum hos pasienter med ulike inflammatoriske sykdommer. *Notat fra Folkehelsetilsynet. Til drøfting.*
- Sak 135-19 ID2016_080_MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi. *Oppdatert metodevarsel. Til drøfting.*
- Sak 136-19 ID2016_058_Fullstendig forsegling (Nellix EVAS) i behandling av abdominale aortaaneurismer. *Oppdatert metodevarsel. Til drøfting.*
- Sak 137-19 ID2016_008_Ny type ballongkateter (Lithoplasty balloon catheter) til intravaskulær litotripsi ved behandling av perifer arteriesykdom. *Oppdatert metodevarsel. Til drøfting.*
- Sak 138-19 Kort informasjon fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
- A. Heldagsmøte i Bestillerforum RHF. Informasjon om tentativ dag, forslag til tema
 - B. Referat fra møte med Referansegruppen til Nye metoder 12. juni 2019
- Sak 139-19 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 17.06.2019

17. juni 2019, 16:30 til 18:00

Radisson Blue Airport Hotell, Gardermoen

Deltakere

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

Møteprotokoll

Agenda

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

Protokoll fra møtet 27. mai 2019 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 95-19 Forslag. ID2019_056 Kirurgi ved sykelig overvekt. Til drøfting.

Behov for å ha dialog på omfanget av metodevurderingen. Folkehelseinstituttet avstemmer med Bestillerforum RHF underveis i utredningen.

Beslutning:

Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet på kirurgiske metoder til bruk ved sykelig overvekt.

Sak 96-19 Forslag. ID2019_057 Sorafenib (Nexavar) som tillegg til kjemoterapi under behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) og som vedlikehold etter avsluttet kjemoterapi og/eller alloge stamcelletransplantasjon. Til drøfting.

Statens legemiddelverk (SLV) er ikke kjent med at det er søkt om markedsføringstillatelse (MT) for denne indikasjonen. Ukjent om denne metoden vil få MT i Norge. SLV har imidlertid en pågående utredning av midostarin (Rydapt) (ID2017_025) som også er en multikinasehemmer rettet mot blant annet FLT3. Den metoden har søkt og fått MT.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 97-19 Forslag. ID2019_058 Kuledyner som metode til bruk for å roe ned ulike grupper av pasienter. Til drøfting.

Metoden vurderes som egnet for mini-metodevurdering. Bestillerforum RHF henstiller til at helseforetak som eventuelt vurderer å ta i bruk metoden gjennomfører en mini-metodevurdering.

Prioriteres ikke for nasjonal metodevurdering.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 98-19. Forslag. ID2019_059 Langtidsvirkende morfin i LAR. Til drøfting.

Det finnes andre registrerte langtidsvirkende agonister tilgjengelige og det er derfor ikke aktuelt på nåværende tidspunkt å prioritere vurdering av uregistrert behandling med tabletter. Revurdere hvis det søkes om markedsføringstillatelse i Norge.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 99-19. Forslag. ID2019_060 Langtidsvirkende naltrekson i LAR. Til drøfting.

Et nytt behandlingsprinsipp med potensiale å supplere dagens utvalg av legemidler i LAR behandling.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Sak 100-19. Metodevarsel. ID2019_063 Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft. Til drøfting.

Den søkte indikasjonen omhandler pasienter med tilbakefall av spiserørskreft hvis tumor uttrykker PD-L1 med en CPS (combined positive score) ≥ 10 . Statens legemiddelverk kommer tilbake til Bestillerforum RHF underveis i arbeidet med utredning hvis det er behov for å presisere oppdraget ytterligere.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft.

Sak 101-19. Metodevarsel. ID2019_064 Docetaxel (Taxotere) i kombinasjon med ADT til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakreft. Til drøfting

Det finnes flere generiske preparater på markedet. Nasjonal faglig retningslinje / krefthandlingsprogram på sykdomsområdet, som utarbeides og vedlikeholdes av Helsedirektoratet, kan gi føringer for metodens plassering i behandlingsskjeden.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 102-19. Metodevarsel. ID2019_065 Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC).

Sak 103-19. Metodevarsel. ID2019_066 Osilodrostat til behandling av Cushings syndrom. Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osilodrostat til behandling av endogen Cushings syndrom (CS).

Sak 104-19. Metodevarsel. ID2019_067 Plazomicin til behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner. Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for plazomicin til behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner.

Sak 105-19. Metodevarsel. ID2019_068 Dupilumab (Dupixent) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper. Til drøfting.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dupilumab (Dupixent) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper.

Sak 106-19. Ny vurdering. ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Til drøfting.

Behov for å belyse behandlingsalternativ for å få en helhetsforståelse for metoden.

Beslutning:

Sykehusinnkjøp HF, LIS utarbeider et oppdatert prisnotat til Bestillerforum RHF som inkluderer estimerte kostnader for afaresebehandling ved behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Sak 107-19. Oppfølging av sak 73-19. ID2018_085 Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet. Innspill fra Helsedirektoratet. Til drøfting.

Helsedirektoratets vurdering av innkommet innspill drøftes. Delte meninger om den reelle muligheten for å kunne skille ut en liten pasientgruppe som er aktuell for metoden.

Beslutning:

Den ferdigstilte metodevurderingen av levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet sendes til de fire regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder saken til Beslutningsforum for Nye metoder i en intern prosess.

Sak 108-19. Notat. ID2018_116 Totalt kunstig hjerte (Syncardia TAH) som bro til transplantasjon ved dobbeltsidig hjertesvikt. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting

Ref sak 195-18.

Folkehelseinstituttet har sett nærmere på kostnadene ved metoden og kostnader ved bruk av metoden, og utarbeidet et notat. Folkehelseinstituttets arbeid peker i retning av at denne metoden ikke har, og sannsynligvis aldri vil få, en plass i norsk behandlingspraksis.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 109-19. Metodevurdering av Transanal TME (taTME) teknikk. Notat fra Norsk Gastro-Intestinal Cancer gruppe via fagdirektørmøtet. Til drøfting

Dette er en teknisk krevende metode hvor opplæringsbehovet ville være stort hvis den skulle innføres. Bestillerforum RHF er kjent med at det skal foreligge noen studier nå, blant annet en observasjonsstudie. Bestillerforum RHF ser behov for en metodevurdering, men kan ikke med dagens saksfremlegg avgjøre hensiktsmessig nivå på oppdraget.

Beslutning:

Folkehelseinstituttet gjennomfører et litteratursøk for å identifisere tilgjengelig dokumentasjon. Folkehelseinstituttet oppsummerer sine funn og kommer tilbake til Bestillerforum RHF med en anbefaling på hensiktsmessig nivå for metodevurdering.

Sak 110-19. Oppfølging av Sak 91-19 fra Bestillerforum RHF 27.05.2019. Forslag om fullstendige metodevurderinger. Til drøfting

Videre gjennomgang av forslag om fullstendige metodevurdering ved Folkehelseinstituttet.

Diskusjon rundt fullstendige metodevurderinger av diagnostiske tester. Enighet om at det er et veldig viktig og krevende område hvor det er mange tilnærmingsmåter. Mandatet for det etablerte nasjonale kompetansenettverket innen persontilpasset medisin er nylig nedfelt og det vil være naturlig å ha tett samarbeid med dette nettverket. Det vil være behov for å ha dialog på omfang av metodevurdering og Folkehelseinstituttet avstemmer med Bestillerforum RHF underveis i utredningen.

Folkehelseinstituttet (FHI) vil legge frem en sak for Bestillerforum RHF som grunnlag for å drøfte oppdrag og prioritering av oppdrag til FHI i et senere møte.

Beslutning:

Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for diagnostiske tester til bruk i forbindelse med valg av kreftbehandling

Sak 111-19. Prosedyre for utkvittering av ferdigstilte metodevurderinger fra SLV med og uten tilhørende prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Notat fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF. Utsatt sak fra Bestillerforum RHF 27.05.2019. Til drøfting.

Sekretariatet for Nye metoder foreslår prosedyren for å håndtere at det nå kommer produkter både fra Statens legemiddelverk (SLV) og Sykehusinnkjøp HF, LIS til et og samme oppdrag.

Sekretariatet for Nye metoder orienterte om at det den siste tiden er kommet flere metodevurderinger fra SLV til utkvittering hos medlemmene av Bestillerforum RHF før tilhørende prisnotat er klart fra LIS. Det er behov for samkjøring og koordinering av prosessen slik at det ikke oppstår unødvendige forsinkelser og misforståelser. Statens legemiddelverk skal fremover gi tidlig beskjed til Sykehusinnkjøp HF, LIS når en metodevurdering nærmer seg slutfasen slik at metodevurderingsrapport og prisnotat, så langt det er mulig, er klare samtidig.

Konklusjon:

Sekretariatet for Nye metoder avventer å sende saker til utkvittering hos fagdirektørene inntil både rapport fra Legemiddelverket (SLV) og prisnotat fra LIS foreligger. LIS og SLV vil etter beste evne forsøke å samkjøre sine prosesser slik at disse to dokumentene ferdigstilles samtidig. Dette vil imidlertid ikke alltid la seg gjøre, og det vil i slike tilfeller være nødvendig at sekretariatet påser at saken først sendes til utkvittering hos fagdirektørene når begge dokumentene foreligger.

Sak 112-19. Vedrørende oppdrag ID2018_130. Forslag om endring av bestilling. Til drøfting.

Tidligere beslutning av oppdrag ID2018_130: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for risankizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av klinisk effekt og sikkerhet, legemiddelkostnader og budsjettvirkning gjennomføres ved Statens legemiddelverk av Risankizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Sak 113-19. To saker til orientering.

A)Oppfølging sak 14-19 fra Bestillerforum RHF 28.01.2019. Brukermedvirkning i Nye metoder.

Tatt til orientering.

B) Forslag om heldagsmøte i Bestillerforum RHF okt/nov 2019.

Beslutning:

Fagdirektørene kommer tilbake til sekretariatet for Bestillerforum RHF med dato for heldagsmøte i september eller oktober.

Sak 114-19. Eventuelt.

Eventuelt sak 1:

Erubilin (Halaven) til liposarkom (ID2016_003)

Orientering om status for metodevurderingen. Legemiddelverket har ventet på innsendelse av dokumentasjon fra produsent (legemiddelfirma).

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens Legemiddelverk for Eribulin (Halaven) til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.

Eventuelt sak 2:

Orientering om status for tre hurtig metodevurderinger av legemidler til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom. Gjelder sakene: ID2017_115: Hurtig metodevurdering for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV, ID2018_010 : Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist): Kombinasjonsbehandling av

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

Statens legemiddelverk har levert de tre metodevurderingene. Tilhørende prisnotat fra LIS ventes å komme i løpet av inneværende uke.

Når Bestillerforum RHF har klarert at oppdraget er besvart (metodevurdering med tilhørende prisnotat foreligger), sendes metoden til de fire regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder saken til Beslutningsforum for Nye metoder i en prosess.

Eventuelt sak 3:

Orientering om status for hurtig metodevurdering av prosigna test (PAM50 ROR) til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft.

Metodevurderingsrapporten er estimert til å være ferdig 30. juni 2019.

Eventuelt sak 4:

Orientering om tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom (ID2017_116) og Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom (ID2017_105)

Statens legemiddelverk fikk aksept for å publisere rapportene.

Saksnummer 116-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_069_ Buprenorfin/nalokson (Suboxone Film) til behandling av opioidavhengighet (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er leverandør; Indivior Europe LTD
- Ny administreringsform av en etablert behandling
- Metoden representerer først og fremst et alternativ til sublingval tablettene av buprenorfin/nalokson; Suboxone
- Den nasjonale retningslinjen er under revisjon og det er ventet at denne metoden blir omtalt der.
- Foreslår en forenklet metodevurdering

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Legemiddelverket støtter oppdrag om en forenklet metodevurdering, som primært legger vekt på kostnadsbildet ved behandling med buprenorfin/nalokson formulert som oppløselig film sammenlignet med buprenorfin(/nalokson) formulert som sublingvaltabletter

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Har tatt i bruk preparatet på registreringsfritak i noen år, og har dermed gjort seg noen erfaringer med det.
- Preparatet er vurdert å ha noen fordeler. Noen av disse som kan nevnes er:
 - *Bruk hos pasienter som har ukontrollert og ukritisk bruk av rusmidler særlig i form av injisering av opioider, for å redusere fare for overdose.
 - *Bruk hos pasienter som ønsker kortere og mindre hyppigere overvåkninger.
 - *Bruk hos LAR-pasienter under soning i Bergen fengsel for å redusere mulighet og risiko for lekkasje av LAR-legemidlet i fengslet.
- Tross flere fordeler, har preparatet ikke vært det beste med tanke på pasienttilfredshet i vårt helseforetak og i avdelingen har vi registrert flere tilfeller med pasientrapporterte bivirkninger og noen klagesaker i den perioden preparatet har vært i bruk. Bivirkningene som rapporteres er stor sett subjektive og handler om pasientopplevde ubehag eller plager. I en undersøkelse som er gjort av ProLAR i 2014, kunne denne misnøyen imidlertid ikke bli bekreftet eller dokumentert, og den hang i hovedsak sammen med ikke-tilfredshet ift kontrolltiltak i LAR generelt.
- Avdelingen vurderer at Suboxone film er et nyttig og velegnet preparat for bruk i LAR Norge og støtter opp om at preparatet vurderes av helsemyndighetene godkjent for bruk i det norske markedet. Det vil medføre betydelig lavere kostnader og ikke minst forutsigbarhet ift tilgjengelighet i Norge.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig (forenklet) metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

-Likestiller med suboxone tabletter. Vært i bruk over flere år til pasienter i LAR, men er hentet inn på registreringsfritak. Da preparatet har raskere oppløsningstid i munnslimhinne sammenlignet med tabletter erfarer man mindre lekkasje til det illegale markedet. Hensynet til tredjepart vurderes således bedre ivaretatt med film formulering. Suboxone film tilbys i dag våre mest ustabile pasienter. Bivirkningsprofil er tilnærmet identisk med tabletter. Erfaringene med preparatet er gode.

-Enkel metodevurdering bør gjennomføres. Suboxone sublinguale tabletter er fornuftig komparator. Dersom stor kostnadsforskjell bør det søkes å få estimert antallet pasienter der faren for misbruk og/eller lekkasje til det illegale markedet er stor.

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Påvirker den nasjonale faglige retningslinjen; Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet.
- Suboxone film har vært i bruk i LAR i Norge over flere år, selv om det verken har hatt markedsføringstillatelse eller vært godkjent i Beslutningsforum.
- Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

- Finansieringsansvaret for behandling i LAR ligger hos RHF-ene

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

Contact information:

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

Indivior Europe LTD

Name of proposal contact:

Agneta Linne

Telephone number:

+46706008922

E-mail address:

Agneta.linne@indivior.com

Date and locality:

2019-03-22 Landskrona

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Buprenorphine Film for the treatment of opioid dependence

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

Suboxone Film

Suboxone 2mg/0,5mg sublingual film

Suboxone 4mg/1mg sublingual film

Suboxone 8mg/2mg sublingual film

Suboxone 12mg/3mg sublingual film

Indication: Substitution treatment for opioid drug dependence, with a framework of medical, social and psychological treatment.

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

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

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

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

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

The patient profile for this formulation will be same as for tablets but with less time for supervision of the drug intake. The cost for specialist health services/RHF will be reduced due to decreased daily supervision time.

4. This proposal concerns:	Yes	No
A brand new and innovative health technology	☐	☐
A new application, or a new indication for an established method	☒	☐
A comparison between several methods	☐	☐
A technology that is already in use	☒	☐
If yes – technology used in clinical practice	☒	☐
If yes – technology used in research/clinical trials	☐	☐
A re-evaluation of technology used in clinical practice	☐	☐

The technology is relevant for disinvestment

☐
☐

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

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

Pharmaceutical

☒

Medical device/IVD medical device that is CE-marked*

☐

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

Medical device/IVD medical device that is not CE-marked

☐

Procedure

☐

Screening

☐

Highly specialized services / national offers

☐

Organization of the health services

☐

Other (describe)

☐

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

6. Application of the technology:

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

7. Responsibility for funding Yes No

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Is the specialized health service responsible for financing the technology today? | ☒ | ☐ |
| May the specialized health service become responsible for funding the health technology? | ☒ | ☐ |

Treatment of opioid dependence is funded through regional hospital healthcare budgets/ RHF.

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health? Yes No

☒ ☐

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

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)? Yes No

☐ ☒

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

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

The health technology is used in addiction medicine, a multidisciplinary field involving psychiatry, social work and pharmacology. The technology has implications for delivery of therapy as, unlike available oral and sublingual products, there is less time required for daily supervision.

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

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

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

Patient: Patients requiring treatment for opioid drug dependence

Intervention: Suboxone Film

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

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

The efficacy and safety for the Film comparable with the sublingual tablets

The Film formulation is not a new technology but rather a new administrative form of an established treatment. The patient profile for this formulation will be the same as for tablets. There will be benefits vs tablets for patients (less time for daily supervision of the drug intake). The cost for HF will be reduced due to less supervision time.

A Cost minimization model and a "forenklet metodevurdering" would be relevant for this Film formulation.

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

Suboxone Film represents an innovation in opioid dependence treatment. It has a potential to eliminate the potential for buprenorphine diversion and misuse, a concern for health authorities in Norway. A study has demonstrated a preference for the Film compared to the tablets.

It affords potential savings to the healthcare service because the use of the Film can reduce supervision time.

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

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

Expected effect

For patients, Suboxone Film represents an opportunity to decrease daily supervision time. This has potential to increase patient's acceptance for treatment of visiting addiction clinics on a regular basis. The Film has the potential to reduce diversion and increase adherence to treatment. Study has shown a preference for the Film compared to tablets.

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

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

In the draft SPC text it is mentioned that after 30 seconds of the Film, none of the patients could remove the Film. This was shown in a RCT study with tablets as a comparator. In the same study a strong preference was demonstrated for the Film compared to the tablets. A database analysis after the introduction of Suboxone Film in the US indicates that this improved preference translates to improved adherence and better outcomes for patients using Suboxone Film vs Tablets (14% more Film patients remained adherent to treatment at 12 months, with a 27% lower total health care costs over 12 months).

Safety

Summary of the safety profile

The Suboxone sublingual film safety information is based upon findings obtained during the clinical development of buprenorphine/naloxone sublingual tablets. The most commonly reported treatment related adverse reactions reported during the pivotal clinical studies were constipation and symptoms commonly associated with drug withdrawal (i.e. insomnia, headache, nausea, and hyperhidrosis and pain). Some reports of seizure, vomiting, diarrheas, and elevated liver function tests were considered serious.

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

Relevant for the existing patients in "LAR" treatment. The licensed indication for Suboxone Film does not limit usage to any one subpopulation of patients with opioid dependence.

Consequences for resource use in the public health service

The Suboxone product is expected to result in savings in supervision costs.

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

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

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

N.Lintzeris, et al. A randomised controlled trial of sublingual buprenorphine–naloxone film versus tablets in the management of opioid dependence Drug and Alcohol Dependence. Volume 131, Issues 1–2, 1 July 2013, Pages 119-126.

Soyka M. Buprenorphine and buprenorphine/naloxone soluble-film for the treatment of opioid dependence. Expert Opin. Drug Deliv (2012)9(11).1409_17.

Clay E et al. Persistence and healthcare utilization associated with the use of buprenorphine/naloxone film and tablet formulation therapy in adults with opioid dependence J Med Econ (2014)179: 626–36

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

Indivior Europe LTD

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

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

EMA/H/C/000697/015	Suboxone	2 mg / 0.5 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/016	Suboxone	2 mg / 0.5 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/017	Suboxone	2 mg / 0.5 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/018	Suboxone	4 mg / 1 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/019	Suboxone	4 mg / 1 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/020	Suboxone	4 mg / 1 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/021	Suboxone	8 mg / 2 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/022	Suboxone	8 mg / 2 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/023	Suboxone	8 mg / 2 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/024	Suboxone	12 mg / 3 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/025	Suboxone	12 mg / 3 mg	Sublingual film
EMA/H/C/000697/026	Suboxone	12 mg / 3 mg	Sublingual film

The MA approval is expected Q1 2020.

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

The Film formulation is not a new technology but rather a new administrative form of an established treatment. The patient profile for this formulation will be the same as for tablets. There will be benefits vs tablets for patients (reduce risk of diversion and misuse and less time for daily supervision of the drug intake). The cost for RHF will be reduced due to less time of supervision.

A Cost minimization model and a "forenklet metodevurdering" would be relevant for this Film formulation.

19. Interests and potential conflicts of interests

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

Indivior Europe LTD will be the marketing authorization holder of the Suboxone Film buprenorphine product.



Bestilling nr ID2019- 069

Tittel på bestillingen:

Buprenorfin/nalokson (Subuxone) sublingval film til behandling av opioidavhengighet

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Kombinasjonspreparater med buprenorfin og nalokson er en etablert del av substitusjonsbehandling av opioidavhengige via legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge. Kombinasjonspreparatene som foreligger på det norske markedet i dag er alle formulert som sublingvaltabletter.

Forslagsstiller ber om at det bestilles en forenklet metodevurdering buprenofrin/nalokson formulert som oppløselig film. Det aktuelle preparatet har for tiden ikke markedsføringstillatelse (MT) i Norge eller Europa, men er under utredning hos det europeiske legemiddelbyrået (EMA).

Forslagsstiller hevder at potensielle fordeler ved film-formuleringer inkluderer redusert risiko for illegal spredning av LAR-preparater og redusert tidsbruk knyttet til overvåket inntak. Forslagsstiller forventer ikke at en innføring av buprenorfin/nalokson vil føre til noen økning i pasientgrunnet, og at preparatet vil være et aktuelt behandlingsalternativ for eksisterende pasienter i LAR-systemet.

Metoden er allerede kjent i Norge, dels i studiesammenheng og via ordningen med godkjenningssritak.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

-

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten, LAR-anbud

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Europeisk MT er p.t. under utredning hos det europeiske legemiddelbyrået (EMA)

Leveringstid:

Ikke undersøkt.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnet:

Legemiddelverket støtter at det bestilles en forenklet metodevurdering, som primært legger vekt på kostnadsbildet ved behandling med buprenorfin/nalokson formulert som oppløselig film sammenlignet med buprenorfin(/nalokson) formulert som sublingvaltabletter. Dette er i tråd med tidligere metodevurderinger av nye formuleringer av allerede kjente virkestoff benyttet i legemiddelassistert rehabilitering (buprenorfin depotinjeksjon¹)

¹ <https://nyemetoder.no/metoder/buprenorfin-buvidal>

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_069

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Suboxone film har vært i bruk i LAR i Norge over flere år, selv om det verken har hatt markedsføringstillatelse eller vært godkjent i Beslutningsforum.

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Finansieringsansvaret for behandling i LAR ligger hos RHF-ene

Saksnummer 117-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_070_Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av brystkreft (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er produsent, Novartis Norge AS
- Nytt legemiddel til behandling av metastatisk brystkreft som i kombinasjon med fulvestrant har vist en forbedring i progresjonsfri overlevelse sammenliknet med fulvestrant alene.
- Estimeres at rundt 30-50 pasienter i Norge kan være aktuelle for behandling årlig.
- MT forventes Q1 2020.

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metodevarselet fra Statens legemiddelverk var ferdigstilt først 16. august og er derfor ikke sendt ut for innspill. Siden forslaget ble sendt inn tidlig i mai velger vi å ta med saken nå.
- Tittel metodevarsel: *Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av postmenopausale kvinner og menn med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, avansert eller metastatisk brystkreft, som har progrediert under endokrin behandling*
- Metoden omfatter nytt virkestoff
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Har fått MT av FDA.
- Alpelisib er en selektiv hemmer av phosphatidylinositol 3-kinase α (PI3K α)
- Metoden innebærer at det må testes for PIK3CA mutasjoner. Antas at PIK3CA mutasjoner er tilstede i 27% - 36% av brystkrefttilfellene
- Alpelisib er tablettbehandling og gis sammen med fulvestrant (antiøstrogen som gis som intramuskulære injeksjoner)
- Foreligger en fase III studie hvor delresultater er publisert i august 2019. Studien estimert ferdigstilt i september 2020.
- Statens legemiddelverk foreslår kostnad-nytte analyse

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Registrerer at søknaden begrunnes med økt PFS i fase III studie. Hva med CSS og OS?

NYE METODER

Metodevurdering bør avvenges til det foreligger ytterligere dokumentasjon og EMA-godkjenning.

Samlet vurdering / prioritering:

I sin egnethetsvurdering sier SLV at de er i ferd med å utarbeide et metodevarsel og anbefaler at saken avvenges inntil den er ferdigstilt. Dette støttes.

**Innspill fra Helsedirektoratet:
Retningslinjesekretariatet:**

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Oppdatert sist 02.05.2019.

Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

Nytt virkestoff mot kreft, finansieringsansvar vil bli plassert hos RHFene.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Novartis Norge AS (produsent)

Navn på kontaktperson:

Reidun Reinertsen Selmer

Telefonnummer:

+47 98658455

E-postadresse:

reidun.selmer@novartis.com

Dato og sted:

Oslo, 07.05.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av brystkreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Alpelisib er et nytt legemiddel som hemmer PIK3CA. Det er søkt EMA om markedsføringstillatelse for behandling av postmenopausale kvinner og menn med HR-positiv, HER2- negativ avansert eller metastatisk brystkreft, i kombinasjon med fulvestrant, hos pasienter med PIK3CA mutasjon som har progrediert under endokrin behandling.

Effekt og sikkerhet av alpelisib er undersøkt i den randomiserte fase-III studien SOLAR-1, som viste signifikant forskjell i PFS mellom aktiv arm og placeboarm. Median PFS i alpelisib-armen var 11,0 mnd (95 % KI: 7,5 - 14,5) versus 5,7 i placeboarmen (95 % KI: 3,7 - 7,4).

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

I følge retningslinjer fra NBCG anbefales 4 alternativer i behandlingslinje 2+3 for HR-positiv, HER2-negativ brystkreft, se tabell nedenfor (ref. <https://nbcgblog.files.wordpress.com/2019/02/is-2760-retningslinjer-nasjonalt-handlingsprogram-12.-utgave-v2.pdf>).

Ikke alle disse alternativene er foreløpig godkjent av Beslutningsforum.

	Medikament	Spesifikasjon	Kommentar
Behandlingslinje 2 + 3	Eksemestan + everolimus	Dersom tidligere progresjon på letrozol/anastrozol	Behandlingsvalg i 2. og 3. linje kan være avhengig av individuell vurdering av hva som vil være til nytte for den enkelte pasient (inkludert sykdomsstadium, forventet effekt og bivirkningsnivå) #Det foreligger også data på effekt av everolimus i kombinasjon med tamoxifen og fulvestrant
	Fulvestrant + palbociclib	Dersom palbociclib/ribociclib ikke ble benyttet i 1. linje	
	Aromatasehemmer	Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroidale AI, eller motsatt	
	Fulvestrant (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	

Alpelisib er ikke en kurativ behandling, men forlenger PFS. Det vil være et tilbud til pasienter som har progrediert på endokrin behandling.

4. Forslaget gjelder:

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

Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis ☐ ☒

Er metoden relevant for utfasing? ☐ ☒

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Vi forutsetter at finansiererinsansvaret vil ligge hos spesialisthelsetjenesten på lik linje med andre legemidler til behandling av metastatisk brystkreft.

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

Ja Nei

☐ ☒

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

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

Ja Nei

☐ ☒

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

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

Fagområde onkologi. Brystkreftpasienter med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutasjon.

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

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

Juridiske



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

Problemstilling: Er alpelisib et kostnadseffektivt behandlingsalternativ som bør finansieres av spesialisthelsetjenesten?

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

Alpelisib er et nytt legemiddel til behandling av metastatisk brystkreft som i kombinasjon med fulvestrant har vist en forbedring i progresjonsfri overlevelse sammenlignet med fulvestrant alene. Det forventes at alpelisib vil bli finansiert av de regionale helseforetakene, og norske pasienter vil ikke få tilbud om behandling med alpelisib før legemiddelet er godkjent av Beslutningsforum. Det er derfor viktig at det utføres en metodevurdering så snart det er mulig.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

I nylige metodevurderinger for samme populasjon har SLV anslått absolutt prognosetap til ca 12-14 tapte gode leveår.

Forventet effekt

Effekt og sikkerhet av alpelisib er undersøkt i den randomiserte fase-III studien SOLAR-1, som viste signifikant forskjell i PFS mellom aktiv arm og placeboarm. Median PFS i alpelisib-armen var 11,0 mnd (95 % KI: 7,5 - 14,5) versus 5,7 i placeboarmen (95 % KI: 3,7 - 7,4).

HR 0,65 (95 % KI: 0,50 - 0,85, p-verdi 0,00065).

For mer detaljert informasjon vises det til referanse oppgitt i punkt 15.

Sikkerhet

Det henvises til oppgitt referanse i punkt 15.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det estimeres at rundt 30-50 pasienter i Norge kan være aktuelle for behandling årlig.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Brystkreftpasienter følges opp av spesialisthelsetjenesten, og en innføring av alpelisib vil ikke påvirke ressursbruk på sykehusene i noen særlig grad. Virkning på legemiddelbudsjettet vil avhenge av prisen på legemiddelet, og en eventuell fortrenkning av annen behandling.

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

Ved en godkjenning fra Beslutningsforum bør NBCG sine retningslinjer oppdateres for å inkludere alpelisib.

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.)

F. André, E.M. Ciruelos, G. Rubovszky, M. Campone, S. Loibl, H.S. Rugo, H. Iwata, P. Conte, I.A. Mayer, B. Kaufman, T. Yamashita, Y. Lu, K. Inoue, M. Takahashi, Z. Pápai, A. Longin, D. Mills, C. Wilke, S. Hirawat, D. Juric. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial

Tilgjengelig på <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Alpelisib-ALP-fulvestrant-FUL-for-advanced-breast-cancer-ABC-results-of-the-Phase-3-SOLAR-1-trial>

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

Novartis Norge AS

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

MT forventes Q1 2020. Det forventes at alpelisib vil være på markedet i Norge i løpet av første halvår 2020.

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.)

Forslagstiller er ansatt i Novartis Norge.

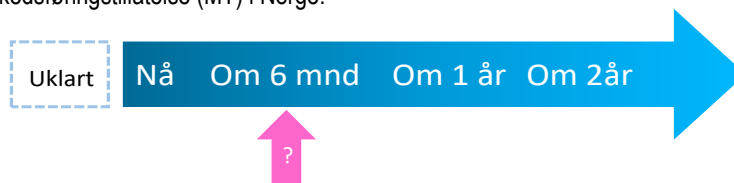


Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av postmenopausale kvinner og menn med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, avansert eller metastatisk brystkreft, som har progrediert under endokrin behandling

Type metode: Legemiddel
Område: Onkologi
Virkestoffnavn: Alpelisib
Handelsnavn: -
ATC-kode: Foreløpig ikke angitt
MT søker/innehaver: Novartis Europharma Ltd.
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har fått MT av US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Alpelisib er en selektiv hemmer av phosphatidylinositol 3-kinase α (PI3K α). PI3K/mTOR signalveien er ofte dysregulert ved kreft, ofte grunnet mutasjoner i PIK3CA (2). Hormon reseptor (HR) og epidermal vekst faktor 2 (HER2) er cellereseptorer som betegner et vevs egenskaper, og brukes i dag som biomarkører for å optimalisere medikamentell kreftbehandling. Alpelisib er tablettbehandling og gis sammen med fulvestrant. Fulvestrant er et antiøstrogen som gis som intramuskulære injeksjoner. Metoden innebærer at det må testes for PIK3CA mutasjoner.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner (3). Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertlene uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastaser. I 2017 ble 3589 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge, hvorav de fleste var over 50 år. Brystkreft hos menn utgjør >1% av tilfellene (4). 13% av brystkrefttilfellene var HER2-positive i 2017 (4). I en metodevurdering av et legemiddel til behandling av HR-positiv, HER2- negativ brystkreft antok Legemiddelverket at 350-400 pasienter kunne være aktuelle (5). PIK3CA testing er ikke nevnt i det nasjonale handlingsprogrammet (3). Det antas at PIK3CA mutasjoner er tilstede i 27% - 36% av brystkrefttilfellene (2).

Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft oppdatert i 2019 (3). Målsettingen med systemisk behandling av metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen. Ved potensielt endokrinfølsom metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Behandling i første og andre linje er bla. aromatasehemmer eller fulvestrant, evt. med tillegg av CDK4/6 hemmer i en av sekvensene. Behandling med everolimus (mTOR) kombinert med annen endokrin terapi er et alternativ i andre/tredje linje. Flere behandlingslinjer og legemidler kan være aktuelle, onkolog bør ha ansvar for all sekvensiell endokrinbehandling ved avansert brystkreftsykdom.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante metodevurdering om virkestoffet er identifisert

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

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (7)

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
Menn og postmenopausale kvinner med HR+, HER2-, avansert brystkreft som har progrediert under eller etter behandling med aromatasehemmer (N=572)	Alpelisib 300 mg 1 tablett daglig, kombinert med Fulvestrant 500 mg 1 i.m. injeksjon hver 28 dag (pluss dag 15 i første syklus)	Placebo 300 mg 1 tablett daglig, kombinert med Fulvestrant 500 mg 1 i.m. injeksjon hver 28 dag (pluss dag 15 i første syklus)	PFS	NCT02437318 (SOLAR-1) Dobbelblindet RCT, fase III	Juni 2018 (actual primary completion)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	Kommentar til FHI: Metoden forutsetter antageligvis innføring av nye diagnostiske rutiner for testing av PIK3CA-mutasjon

Hovedkilder til informasjon

- 1: *Alpelisib*. (30. mai 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12. juni 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/alpelisib/>
- 2: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.72.7107>
- 3: *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft*. (mai 2019). (Rapport IS-2831). Oslo: Helsedirektoratet.
- 4: <https://www.kreftregisteret.no/Registre/Kvalitetsregistre/Brystkreftregisteret/>
- 5: https://nyemeter.no/Documents/Rapporter/ID2017_024_Metodevurdering.pdf
- 6: *Alpelisib in combination with fulvestrant for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative, PIK3CA-positive breast cancer [ID1412]*. (2018). (In development [GID-TA10398]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 12. juni 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10398/documents>
- 7: *Alpelisib in Combination with Fulvestrant for Advanced HR Positive, HER2-negative Breast Cancer in Men and Postmenopausal Women*. (2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory

Dato for første publisering 23.08.2019
Siste oppdatering 23.08.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_070

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft](#). Oppdatert sist 02.05.2019.

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Nytt virkestoff mot kreft, finansieringsansvaret vil bli plassert hos RHF-ene

Saksnummer 118-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_071 Benforankret protese (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Oslo Universitetssykehus.
- Metoden som omtales markedsføres av et svensk firma, Integrum AB.
- Forslaget gjelder benforankret ekstremitetsprotese som et alternativ til konvensjonelle proteser. Aktuell som et alternativ til pasienter som i dag ikke kan bruke protese eller har utilfredsstillende protesefunksjon.
- I Norge tilbys kun konvensjonelle proteser. Pasienter som ønsker benforankret protese sendes til Sverige (Gøteborg) og får behandlingen finansiert av den offentlige helsetjenesten.
- Metoden består i å implantere en titanbolt i marghulen på amputert legemsdel slik at bolten stikker ut av huden, og montere proteser på disse.
- Titanboltene som står ut gjennom huden representerer en mulig inngangsport for bakterier, viktig at disse behandles raskt og kompetent. Det vil være en fordel om slike komplikasjoner håndteres i Norge, i dag blir også komplikasjoner henvist til Gøteborg.
- Forslagstiller beskriver at metoden er veldokumentert og kan i dag utføres ved OUS, ortopedisk avdeling, Rikshospitalet, da de har forsket og drevet klinisk utprøving av benforankrede leddproteser.
- Forslagstiller skriver at metoden egner seg kun for bruk ved ett enkelt senter i Norge, slik det er organisert i Sverige.
- Forslagstiller estimerer at metoden er aktuell for 15-20 nye pasienter årlig.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- Metoden er tatt i bruk flere steder i verden og i Europa tilbys metoden i Tyskland, Nederland og Italia i tillegg til Sverige.
- Integrums OPRA™ implant system proteser ble CE-merket i 1999.
- Metoden godkjent for bruk i USA i 2015 for pasienter med amputasjon over kneet.
- Kan ikke finne noen nasjonal faglige retningslinjer vedrørende amputasjon og/eller protesebruk.
- Finnes flere systematiske oversikter internasjonalt, finnes en hurtig metodevurdering fra Canada og en retningslinje fra NICE.
- Det finnes flere ferdigstilte kliniske studier av ulike benforankrede ekstremitetsprotesesystemer (produsenter).
- Identifisert tre pågående studier forventet ferdigstilt henholdsvis 2020, 2023 og 2027.
- Forespeilet at pasientgrunnet er begrenset og metoden innebærer høyspesialisert helsehjelp (bør muligens kun etableres ved ett helseforetak i Norge) kan det være hensiktsmessig med en hurtig metodevurdering av metoden som tilbys i Sverige.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF (medisinsk utstyr):

Innspill: Ingen

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

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

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Oslo universitetssykehus

Navn på kontaktperson:

Avdelingsleder Magne Røkkum, Ortopedisk avdeling, Ortopedisk klinikk
Fagdirektør Kjell Magne Tveit, Direktørens stab
Seksjonsleder Harald Platou, Kontor for pasientbehandling i utlandet, Direktørens stab

Telefonnummer:

Avdelingsleder Magne Røkkum: 230 76025
Fagdirektør Kjell Magne Tveit: 91649163
Seksjonsleder Harald Platou: 992 16 445

E-postadresse:

Avdelingsleder Magne Røkkum: mrokkum@ous-hf.no
Fagdirektør Kjell Magne Tveit: kjetve@ous-hf.no
Avdelingsleder Harald Platou: HARPLA@ous-hf.no

Dato og sted:

Oslo universitetssykehus, direktørens stab 06.05.19

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Benforankrede ekstremitetsproteser

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Etter ekstremitetsamputasjoner er det vanligvis indikasjon for å tilpasse protese. Konvensjonelle proteser festes ved hjelp av en hylse som omslutter amputasjonsstumpen og tillater belastning. Hos mange pasienter fungerer dette tilfredsstillende. Enkelte har imidlertid problemer med slik protesebruk. Amputasjonsstumpen kan være for kort til å få tilstrekkelig feste for protesen. Gnag og plagsomme sårddannelser kan forårsakes av utilfredsstillende bløtdelsdekning eller andre forhold. Yngre og aktive pasienter kan være særlig utsatt for den slags problemer.

Benforankrede ekstremitetsproteser har blitt etablert som et godt alternativ for slike tilfeller. Man får implantert en titanbolt i marghulen på amputerte lemsdelar (f.eks. tibia eller humerus) slik at en del av boltene stikker ut av huden. Etter at benet har grodd inn i disse boltene, monteres det proteser på dem. Prinsippet gir en rekke fordeler, men det er også rapportert noen komplikasjoner. Titanboltene som står ut gjennom huden, representerer en mulig inngangsport for bakterier. De fleste infeksjonene lar seg imidlertid behandle relativt greit.

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

I Norge tilbys kun konvensjonelle proteser. Den nye metoden med benforankrede ekstremitetsproteser markedsføres av et svensk firma, Integrum AB. Pasienter som ønsker denne metoden, sendes til Gøteborg og får behandlingen der finansiert av det norske helsevesenet. Kostnadene er relativt høye, og det kunne være både penger å spare og medisinske fordeler ved å behandle disse pasientene i Norge.

Metoden er veldokumentert og kan i dag gjøres ved Oslo universitetssykehus, ortopedisk avdeling, Rikshospitalet. Vår avdeling har i mange år forsket og drevet klinisk utprøving av benforankrede leddproteser. Vi har f.eks. stått bak utviklingen av en håndleddsprotese og en protese for tommelens rotledd. Således mener vi å ha kompetanse for å ta i bruk benforankrede proteser. Vi har vært i kontakt med det svenske firmaet, som har vært positiv til en slik løsning.

4. Forslaget gjelder:

En helt ny og innovativ metode

Ja

Nei

☐
☒

Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode

☐
☒

En sammenligning mellom flere metoder

☐
☒

Er metoden tatt i bruk?

☒
☐

Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis

☒
☐

Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving

☐
☒

Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis ☐ ☒

Er metoden relevant for utfasing? ☐ ☒

Egner seg kun for bruk ved ett enkelt senter i Norge, slik det også er organisert i Sverige.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☐

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☒

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

"Klikk her og beskriv nærmere om finansieringsansvar"

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Ortopedi, ortopediteknikk

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

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

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

"Klikk her og skriv"

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

Det er en stor fordel for norske pasienter å få denne behandlingen og oppfølgingen i Norge. Økonomiske sett er det også gunstig.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

For ekstremitetsamputerte er det avgjørende viktig med en best mulig fungerende protese.

Forventet effekt

Pasienter som i dag ikke kan bruke protese, eller har utilfredsstillende protesefunksjon, vil kunne få et tilbud.

Sikkerhet

Det viktigste problemet er infeksjon. Slike infeksjoner må behandles raskt og kompetent. Det er en stor fordel om slike komplikasjoner kan håndteres i Norge. I dag blir også komplikasjoner henvist til Gøteborg.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

I 2016 fikk jeg opplyst at de i Gøteborg hadde behandlet ca. 35 norske pasienter. De behandlet den gang ca. 30 svenske pasienter årlig, men mente at behovet nok var noe større. Siden den gang har det svenske firmaet utvidet og forbedret sitt produkt-assortiment, hvilket kan bidra til litt øket bruk. Basert på de svenske tallene kunne det være naturlig å anslå behovet i Norge til 15-20 nye pasienter årlig.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Metoden gjøres billigere i Norge. Oppfølging av pasientene blir lettere, gir mer kontinuitet og blir billigere.

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

Det bør utvikles nasjonale faglige retningslinjer for bruk av benforankrede proteser.

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.)

Thesleff, A., Brånemark, R., Håkansson, B., Ortiz-Catalan, M. (2018). Biomechanical Characterisation of Bone-anchored Implant Systems for Amputation Limb Prostheses: A Systematic Review. *Ann Biomed Eng*, 46: 377. doi: <https://doi.org/10.1007/s10439-017-1976-4>.

Brånemark, R., Brånemark, P.-I., Rydevik, B., & Myers, R. R. (2001). Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: A review. *J Rehabil Res Dev*, 38(2), 175–81.

Li, Y., Kulbacka-Ortiz, K., Caine-Winterberger, K., Brånemark, R. (2019). Thumb amputations treated with osseointegrated percutaneous prostheses with up to 25 years of follow-up. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-18-00097

Brånemark, R., Hagberg, K., Kulbacka-Ortiz, K., Berlin, Ö., Rydevik, B. (2018). Osseointegrated percutaneous prosthetic system for the treatment of patients with transfemoral amputation: A prospective five-year follow-up of patient-reported outcomes and complications. *J Am Acad Orthop Surg*, doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00621

Tillander, J., Hagberg, K., Berlin, Ö., Hagberg, L. Brånemark, R. (2017). Osteomyelitis risk in patients with transfemoral amputations treated with osseointegration prostheses. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, doi: 10.1007/s11999-017-5507-2

Tsikandylakis, G., Berlin, Ö., & Brånemark, R. (2014). Implant Survival, Adverse Events, and Bone Remodeling of Osseointegrated Percutaneous Implants for Transhumeral Amputees. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. doi:10.1007/s11999-014-3695-6

Jönsson, S., Caine-Winterberger, K., & Brånemark, R. (2011). Osseointegration amputation prostheses on the upper limbs: methods, prosthetics and rehabilitation. *Prosthet Orthot Int*, 35(2), 190–200. doi:10.1177/0309364611409003

Lundberg, M., Hagberg, K., & Bullington, J. (2011). My prosthesis as a part of me: a qualitative analysis of living with an osseointegrated prosthetic limb. *Prosthet Orthot Int*, 35(2), 207–14.

Palmquist, A., Windahl, S. H., Norlindh, B., Brånemark, R., & Thomsen, P. (2014). Retrieved bone-anchored percutaneous amputation prosthesis showing maintained osseointegration after 11 years-a case report. *Acta Orthopaedica*, 85(3).

Häggström, E. E., Hansson, E., & Hagberg, K. (2013). Comparison of prosthetic costs and service between osseointegrated and conventional suspended transfemoral prostheses. *Prosthet Orthot Int*, 37(2), 152–60.

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

Integrum AB
Krokslätts Fabriker 50
SE-431 37 Mölndal
Sweden
<https://integrum.se/>
Phone: +46 31 760 10 60
info@integrum.se

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

"Klikk her og skriv"

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Vi har ingen interessekonflikter i denne saken

ID2019_071 Benforankrede ekstremitetsproteser

Type metode	Utstyr				
Område	Muskel og skjelett				
Generisk navn	Benforankret ekstremitetsprotese				
Produktnavn	OPRA (Integrum AB); Integral Leg Prosthesis (Orthodynamics GmbH); Osseointegrated Prosthetic Limb (PerMedica s.p.a), etc				
Produsenter	Integrum AB Orthodynamics GmbH, PerMedica s.p.a., etc				
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten				
Status for bruk og godkjenning					
I følge forslagsstiller opereres ikke benforankret ekstremitetsproteser i Norge i dag. Norske pasienter som er aktuelle for denne metoden, sendes til Gøteborg, Sverige. Metoden er tatt i bruk flere steder i verden (1), og i Europa oppgis det å være klinikker som tilbyr metoden i Tyskland, Nederland og Italia, i tillegg til i Sverige (2). Integrum's OPRA™ implant system proteser ble CE-merket i 1999, og i 2015 godkjente USA bruk av metoden i pasienter med amputasjoner over kneet (1).					
Beskrivelse av den nye metoden					
Forslaget beskriver at metoden går ut på å feste en titanbolt i marghulen på amputerte lemsdel, f.eks. i leggben (tibia), overarmsben (humerus), eller i lårben (femur). Etter at bolten har grodd fast i benvevet, festes den delen av bolten som stikker ut av huden til en protese. Hensikten med metoden er å gi pasienter en mer stabil protese, samtidig som man reduserer problemer som oppstår med konvensjonelle proteser, som gnagsår osv (3). Ettersom titanboltene står ut gjennom huden (stoma), må denne vaskes grundig flere ganger daglig for å hindre bakterievekst (3). En konsekvens av metoden kan dermed være infeksjon som må behandles med antibiotika.					
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag					
Metoden er aktuell for pasienter som har blitt amputert og som ikke kan bruke vanlig protese eller ikke har tilfredsstillende protese-funksjon, f.eks. grunnet sår, smerte ved bruk, o.l. Forslagsstiller opplyser om at det ble behandlet 35 norske pasienter i Gøteborg i 2016, og basert på svenske tall vil metoden trolig være aktuell for 15-20 nye norske pasienter årlig.					
Dagens behandling					
Dagens behandling i Norge er konvensjonelle proteser, hvor stumpen settes i en protesehylse. Det virker ikke å foreligge noen nasjonale retningslinjer vedrørende amputasjon og/eller protesebruk. Mulig dette i så fall er underpunkter under nasjonale retningslinjer for enkeltsykdommer som ligger til grunn for amputasjon, men det er ikke funnet noe om amputasjon eller proteser i retningslinjen for behandling av diabetes. Forslagsstiller mener at metoden med benforankrede ekstremitetsproteser er godt dokumentert og at dette bør kunne utføres på ortopedisk avdeling ved Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus, da denne avdelingen har forsket og gjort klinisk utprøving på metoden.					
Dokumentasjonsgrunnlag					
Metodevurderinger -norske					
Det er ikke identifisert relevante metodevurderinger for denne metoden.					
Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale					
Det finnes flere systematiske oversikter fra de senere år som er basert på kliniske studier av ulike benforankrede ekstremitetsprotese-systemer (produsenter) (4-9). I tillegg finnes det en hurtig metodevurdering fra CADTH (10) og en retningslinje fra NICE (11). Det virker å være en pågående systematisk oversikt som skal se på sikkerhet og effekt (12).					
Metodevarsler					
Det er ikke identifisert relevante metodevarsler for denne metoden.					
Kliniske studier					
Det finnes flere ferdigstilte kliniske studier på benforankrede ekstremitetsproteser, av ulike typer og produsenter, som blant annet inngår i systematiske oversikter (se over). Det er i tillegg flere pågående kliniske studier (se utdrag under).					
Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
n=51, 20-70 år, transfemoral amputasjon	OPRA implantat system	Ingen kontrollgruppe	Q-TFA prosthetic use score	NCT01725711	2027
n=6, 22-65 år, unilateral transfemoral amputasjon med minst 13 cm residual femur etter amputasjon...	e-OPRA implantat system	Ingen kontrollgruppe	Elektrode funksjon	NCT03720171	2023
n=18, 18-69 år, transhumeral eller transradial amputasjon, har eller har hatt OPRA syst...	Osseointegrated Human Machine Gateway	Ingen kontrollgruppe: hver pasient er sin egen kontroll	Alvorlige uønskede hendelser	NCT03178890	2020
*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov					

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering		
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse/ lengre progresjonsfri overlevelse/ nedsatt sykkelighet/ økt livskvalitet/ økt pasienttilfredshet
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metoden med benforankrede proteser vil kunne gi andre bivirkninger enn vanlige proteser med protesehylster, særlig grunnet stoma som kan gi opphav til infeksjon.
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Det finnes flere ulike produsenter med egne produkter. Kan muligens være behov for å sammenlikne produktene dersom disse er veldig forskjellige fra hverandre.
Hva slags metodevurdering kan være aktuell		
Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☒	Pasientgrunnlaget virker å være begrenset. Det finnes flere ulike produsenter og varianter av mer eller mindre samme metode. Ettersom forslagsstiller spesifikt henviser til metoden som benyttes i Gøteborg, kan det være aktuelt å gjennomføre en hurtig metodevurdering av denne.
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Metoden innebærer høyspesialisert helsehjelp
Hovedkilder til informasjon		
1. Integrum. Integrum's history[cited 17.06.2019]. Available from: https://integrum.se/about-us/integrum-history/ 2. Amputee Osseointegration Foundation Europe. Osseointegration clinics in Europe[cited 18.06.2019]. Available from: https://www.osseointegration.eu/osseointegration-clinics-europe 3. Amputee Osseointegration Foundation Europe. What is osseointegration[cited 17.06.2019]. Available from: https://www.osseointegration.eu/what-osseointegration 4. Atallah R, Leijendekkers RA, Hoozeboom TJ, Frolke JP. Complications of bone-anchored prostheses for individuals with an extremity amputation: A systematic review. PLoS One 2018;13(8):e0201821. 5. Hebert JS, Rehani M, Stiegelmar R. Osseointegration for Lower-Limb Amputation: A Systematic Review of Clinical Outcomes. JBJS Rev 2017;5(10):e10. 6. Kunutsor SK, Gillatt D, Blom AW. Systematic review of the safety and efficacy of osseointegration prosthesis after limb amputation. Br J Surg 2018;105(13):1731-41. 7. Leijendekkers RA, van Hinte G, Frolke JP, van de Meent H, Nijhuis-van der Sanden MW, Staal JB. Comparison of bone-anchored prostheses and socket prostheses for patients with a lower extremity amputation: a systematic review. Disabil Rehabil 2017;39(11):1045-58. 8. Thesleff A, Branemark R, Hakansson B, Ortiz-Catalan M. Biomechanical Characterisation of Bone-anchored Implant Systems for Amputation Limb Prostheses: A Systematic Review. Ann Biomed Eng 2018;46(3):377-91. 9. van Eck CF, McGough RL. Clinical outcome of osseointegrated prostheses for lower extremity amputations: a systematic review of the literature. Current Orthopaedic Practice 2015;26(4):349-57. 10. Kellee Kaulback, Alison Jones. Osseointegrated prosthetic implants for lower limb amputation: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines [Rapid response summary with critical appraisal]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017. Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0856%20Osseointegrated%20Prosthetic%20Implants%20Final.pdf 11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using an intraosseous transcutaneous implant [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. IPG270. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg270 12. Saravana Kumar, Julie Walters, Esther Jie Tian. Osseointegration for lower-limb amputation: an updated review of safety and effectiveness [Project plan]. PROSPERO: 2018. Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088585		
Første varsel	18.06.2019	
Siste oppdatering	18.06.2019	

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

Oppsummering

Metoden går ut på at festet for en ekstremitetsprotese blir forankret i benvev, dvs en bolt festes i marghulen på den amputerte legemsdelen. Den delen av bolten som stikker ut gjennom huden kobles så til protesen. Fordel: protesen er mer stabil og kan redusere sårproblematikk i forhold til konvensjonell protese. Ulempe: stomi krever nøye renhold, og er en potensiell inngang for bakterier. Det finnes flere produsenter med egne varianter av metoden, men forslagsstiller henviser spesifikt til metoden i Sverige (Integrum AB), hvor norske pasienter har blitt henvist. Forespeilet pasientgrunnlag er begrenset. Metoden innebærer høyspesialisert helsehjelp, og bør muligens kun etableres ved ett helseforetak landet. Basert på dette kan det være hensiktsmessig med en hurtig metodevurdering av metoden som tilbys i Sverige.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_071

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 119-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_029/(ID2018_114) Larotrectinib (Vitrakvi) ved NTRK (neurotropisk tropomyosin reseptor kinas)-fusjonsgenpositiv kreft. Revurdering. (forslag)

Kort om metoden fra forslag og innspill:

- Forslag og innspill fra leverandør; Bayer AS
- Tidligere beslutninger i Bestillerforum RHF:
 - *18.03.2019: Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt da det er for tynt dokumentasjonsgrunnlag.
 - *19.11.2018: Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering. En eventuell bestilling av nasjonal metodevurdering kan vurderes på bakgrunn av metodevarselet som vil utarbeides av Statens legemiddelverk om få måneder.
- Metoden er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig antitumor aktivitet i pasienter med NTRK-fusjonsgen positiv kreft, uavhengig av pasientens alder og tumortype.
- Finnes ikke noen rettet behandling for NTRK-fusjonsgen positiv kreft i dag.
- Problemstilling: Er Vitrakvi (larotrectinib) kostnadseffektiv for behandling av NTRK-fusjonsgen positiv kreft?
- Hovedteknikkene anvendt for NTRK-fusjongendeteksjon inkluderer immunhistokjemi, fluorescens in situ-hybridisering, RT-PCR og både RNA-basert og DNA-basert neste generasjons sekvensering. Hver teknikk har fordeler og begrensninger, og valget av analyser for screening og endelig diagnose bør også ta hensyn til ressursene og klinisk sammenheng.
- I innspill gis en liste med oversikt over NGS- hard ware og testing kit som kan brukes til å identifisere NTRK-fusjonsgenpositiv kreft. Leverandører av IHC tester er listet også.
- Indikasjonen i Europa er enda ikke klar. FDA-godkjent (26.11.18): "Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation, are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment"
- Mer dokumentasjon tilgjengelig nå enn ved møtet 18.03.2019.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Godkjent indikasjon av EMA: "Vitrakvi as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours that display a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion, who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and who have no satisfactory treatment options."
- Tumoragnostiske indikasjoner er en ny problemstilling som ikke tidligere har vært vurdert i Nye metoder. Heller ikke funnet andre metodevurderinger som ser på denne problemstillingen. NICE har planlagt en hurtig metodevurdering for larotrectinib, og har publisert scope for denne.
- Legemiddelverket mener beslutningsgrunnlaget fortsatt er tynt men kanskje mulig å foreta en kostnad-nyttevurdering, avhengig av hva firmaet leverer.
- Bli viktig for fremtidige saker med samme problemstilling. Bør utredes grundig.

NYE METODER

- Anbefales kostnad-nyttevurdering av legemidlet. Må tas i betraktning og eventuelt bestille metodevurdering av test.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Persontilpasset medikamentell kreftbehandling ved ulike diagnoser, noe som er høyaktuelt. Imidlertid blir det kanskje vanskelig å gjøre kost-nytte analyse siden det kun synes å foreligge fase II data hvor median tid til progresjon, PFS og OS ikke er nådd? Saken synes fortsatt prematur, nasjonal metodevurdering bør avvente ytterligere dokumentasjon?

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Problemstillingen vil gjelde mange retningslinjer på kreftområdet.
- Lite dokumentasjon, få pasienter, og ulike diagnosegrupper er etter vår vurdering fortsatt en utfordring. Sjeldne sykdomsgrupper kommer ikke bare til å klassifiseres ut fra diagnosegruppe, men også ut fra markørprofiler. Likevel tror vi det er viktig at det gjøres en grundig vurdering av om det innsendte kunnskapsgrunnlaget kan brukes til å vurdere metoden.
- RHF fikk i juli 2018 to oppdrag som er relevante for denne saken. 1) utrede hvordan persontilpasset medisin kan håndteres i nye metoder 2) Legge til rette for pasientforløp som integrerer forskning og klinikk. Vi er kjent med at det også pågår et forskningsprosjekt i regi av Statens legemiddelverk som omhandler hvordan presisjonsmedisin/behandling for sjeldne sykdomsgrupper skal håndteres i Nye Metoder.
- Hvis det viser seg at det fortsatt ikke er mulig å gjøre en metodevurdering for dette legemiddelet, foreslår vi at det kan vurderes som en pilot for å framskaffe ny kunnskap.
- I tillegg må vel også testen vurderes? Forslaget nevner 4 ulike måter å detektere fusjonsprotein på. NGS kan gi mutasjonsstatus for også andre relevante mutasjoner som kan ha behandlingsmessige konsekvenser (andre legemidler).

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 1.1.2019

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Bayer AS

Navn på kontaktperson:

Vebjørn Enger Karlsen

Telefonnummer:

+47 98 85 08 62

E-postadresse:

vebjoernenger.karlsen@bayer.com

Dato og sted:

10.05.19, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Vittrakvi (larotrectinib) ved NTRK fusjonsgen positiv kreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

De nevrotropiske tyrosinkinase-reseptorene, TRKA, TRKB og TRKC, er single-pass transmembrane proteiner som fungerer som høyaffinitetsreseptorer for nevrotropiner, en familie av proteiner som regulerer mange aspekter av nevronal utvikling og funksjon. TRKA, TRKB og TRKC reseptorer er kodet av NTRK1, NTRK2 og NTRK3 gener [...] (Kummar og Lassen, 2018).

Fusjonsgener som inkluderer en av tre nevrotropiske tropomyosin reseptor kinaser (NTRK) er tilstede i en rekke krefttyper, og pre-klinisk forskning støtter TRK fusjonsproteiner sin rolle som primære drivere av onkogenese, tumor vekst og metastasering (Chen, Y. & Tseng, SH., 2014).

Vitrakvi (larotrectinib) er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig antitumor aktivitet i pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft, uavhengig av pasientens alder og tumortype (Drilon et al, 2018).

Testing for NTRK fusjoner kan gjøres med next-generation sequencing (NGS), fluorescence in situ hybridization (FISH), reverse transcriptase polymerase chain-reaction (rtPCR) og immunhistokjemi (IHC).

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?)

Vitrakvi (larotrectinib) retter seg mot NTRK fusjonsgenpositiv kreft, som det i dag ikke finnes noen rettet behandling for. Bayer har søkt EMA markedsføringstillatelse og er per 26.11.18 godkjent i FDA med følgende indikasjon:

"Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation, are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment" (FDA.gov, 2018).

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

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

6. Metodens bruksområde:

Forebygging ☐

Utredning og diagnostikk ☐

Behandling ☒

Rehabilitering ☐

Spesialisthelsetjenesten ☒

Primærhelsetjenesten ☐

Vitakvi (larotrectinib) er et legemiddel for behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft

7. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Vitakvi (larotrectinib) er et legemiddel for behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft

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

☐ ☒

Larotrectinib er inkludert i NCCN guidelines ved NSCLC, cancer tyroidea, mykvevssarkom og der kreftens opphav ikke er kjent («occult primary»), i henhold til FDA indikasjon (NCCN.org, 2019).

Larotrectinib er omtalt av ESMO i deres publikasjon om ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) (Mateo et al, 2018):

"Targets are designated 'tier I-C' if clinical trials in multiple tumour types, or basket clinical trials, have demonstrated a clinically meaningful benefit for the target–drug pair with similar magnitude of benefit across the different tumour types. In this scenario, the clinical value of a target–drug match can be accepted across cancers that harbour the target abnormality. An example is larotrectinib, an inhibitor of the neurotrophic receptor tyrosine kinase (a.k.a. tropomyosine receptor kinase, TRK) family showed substantial antitumour activity in cancers of diverse histological tumour type sharing activating fusions in TRK genes"

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

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

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

Dette dreier seg om medikamentell kreftbehandling. Indikasjonen i Europa er enda ikke klar, men Vitrakvi ble FDA-godkjent 26.11.18 med indikasjonen:

"Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation, are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment" (FDA.gov, 2018).

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

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

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

Problemstilling: "Er Vitrakvi (larotrectinib) kostnadseffektiv for behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft?"

P: Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation, are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment (FDA.gov, 2018)

I: Vitrakvi (larotrectinib) er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig antitumor aktivitet i pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft, uavhengig av pasientens alder og tumortype (Drilon et al, 2018).

Testing for NTRK fusjoner kan gjøres med next-generation sequencing (NGS), fluorescence in situ hybridization (FISH), reverse transcriptase polymerase chain-reaction (rtPCR) og immunhistokjemi (IHC).

Doseringen brukt i studien er 100mgx2 daglig, kontinuerlig. For pasienter med BSA under 1m² benyttes 100mg/m² (Drilon et al, 2018). Vitrakvi (larotrectinib) gis som kapsel eller oral løsning.

C: det er i dag ingen rettet behandling for NTRK fusjonsgen positiv kreft

O: ORR i følge RECIST v1.1, median TTR, median DoR (ikke nådd), median PFS (ikke nådd), median OS (ikke nådd), AE, smerte og HRQoL

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

Fusjionsgener som inkluderer en av tre neurotropiske tropomyosin reseptor kinaser (NTRK1-3) er tilstede i en rekke kreftformer og TRK fusjonsproteiner er en primær driver av onkogenese, tumor vekst og metastasering. Vitakvi (larotrectinib) er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig antitumor aktivitet i pasienter med NTRK fusjionsgen positiv kreft, uavhengig av pasientens alder og tumor type. Denne pasientgruppen har per i dag ingen adekvat behandling.

Metoden bør vurderes for kostnadseffektivitet og budsjettpåvirkning som grunnlag for en beslutning om man skal tilby norske pasienter med NTRK fusjionsgen positiv kreft tilgang til denne behandlingen.

I tillegg er det viktig at utfordringene med metodevurderinger av metoder for histologiagnostiske indikasjoner, basert på basket trials, blir belyst og løst på en hensiktsmessig måte.

Metoden har vært vurdert for nasjonal metodevurdering tidligere, men ble 18.03.19 avslått av Bestillerforum grunnet «tynt dokumentasjonsgrunnlag». Det er imidlertid mer dokumentasjon tilgjengelig enn det som var referert til i metodevarselet som lå til grunn:

- Søknad om MAA til EMA baserer seg på et utvidet datasett med lengre oppfølgingstid på det primære analysesettet (N=55) samt nye inkluderte pasienter som ble RECIST vurdert av en uavhengig komite (IRC-vurdert), med data cut 30. juli 2018 (N=38). Det integrerte datasettet heter extended Primary Analysis Set 2 (ePAS2) og inneholder 93 IRC-vurderte pasienter.
- En presentasjon holdt av Dr. Ulrik Lassen på ESMO 2018 baserer seg på samme data cut, men inkluderer pasienter som er vurdert av investigator. Det integrerte datasettet inneholder i denne presentasjonen N=122, og en safety populasjon på N=207.
- Under ELCC, 11.04.19., ble det presentert data for en subgruppe med NSCLC, som også viste aktivitet i CNS (Drilon, 2019)
- Det vil bli presentert en analyse av patient reported outcomes (PRO) på ASCO 2019
- Ytterligere data, med flere pasienter og lengre oppfølging, fra et data-cut i februar 2019 vil bli presentert på ESMO 2019.
- En intra-pasient sammenligning (GMI=growth modulation index) vil bli presentert på ESMO 2019
- Flere prosjekter for å samle inn RWD er i gang og vil kunne gi ytterligere dokumentasjon til metodevurderingen

Larotrectinib er inkludert i NCCN guidelines for NSCLC, cancer tyroidea, mykvevssarkom og kreft med ukjent opphav, og har fått tumoragnostisk FDA godkjenning i november 2018. Larotrectinib for NTRK fusjionsgen positiv kreft er også omtalt av ESMO i deres publikasjon om ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) som et eksempel på et mål-legemiddel-par som har demonstrert klinisk meningsfull nytte.

Med dette bakteppet ønsker Bayer å sende inn forslag om nasjonal metodevurdering i tide til Bestillerforums møte i august.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Gitt at flere av krefttypene som har høy frekvens av NTRK fusjonsgener primært opptrer hos unge barn eller svært syke voksne/eldre, at pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft per i dag ikke har noen adekvat behandling, og at pasientgruppen er anntatt å være svært liten, antar Bayer høy alvorlighet og prioritet.

Forventet effekt

Effektestimatene er hentet fra Drillon et al (2018), og representerer resultatene for datasettet med cut-off 17. juli 2017, primary analysis set (PAS):

ORR (central assessment, N=55): 75%

Partial response: 62%

Complete response: 13%

Stable disease: 13%

Progressive disease: 9%

Median TTR: 1,8 måneder

Median DoR: ikke nådd ved median oppfølging på 8,3 måneder

Median PFS: ikke nådd ved median oppfølging på 9,9 måneder

Under ESMO 2018 presenterte Dr. Ulrik Lassen (fase 1 enheten ved Rigshospitalet i København) oppdaterte data (Lassen et al, 2018). Per 30. juli 2018 var ytterligere 67 pasienter inkludert (supplementary), og presentasjonen inneholdt 122 pasienter (resultatene for det integrerte og supplementære datasettet inkluderer ikke 13 pasienter som sto på behandling men på daværende tidspunkt ikke hadde blitt vurdert for respons).

Integrert

ORR (investigator assessed, N=109): 81%

Partial response: 63%

Complete response: 17%

Median TTR (N=122): 1,8 måneder

PAS

ORR (investigator assessed, N=55): 80%

Partial response: 62%

Complete response: 18%

Median DoR: ikke nådd ved median oppfølging på 17,6 måneder

12 måneders DoR: 75%

Supplementary

ORR (investigator assessed, N=54): 81%

Partial response: 65%

Complete response: 17%

Median DoR: ikke nådd ved median oppfølging på 7,4 måneder

12 måneders DOR: 81%

Ytterligere data med lengre oppfølging vil være tilgjengelig i tide til en eventuell metodevurdering.

Sikkerhet

Teksten er hentet fra Drilon et al (2018):

Clinically significant adverse events were uncommon, with the majority (964 of 1038 events [93%]) of all the adverse events being of grade 1 or 2. Few adverse events of grade 3 or 4, regardless of attribution, were observed. The most common were anemia (in 11% of the patients), an increase in the alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase level (in 7%), weight increase (in 7%), and a decrease in the neutrophil count (in 7%). No grade 4 or 5 events were considered by the investigators to be related to treatment, and no treatment-related grade 3 adverse events occurred in more than 5% of the patients.

ESMO-presentasjonen til Dr. Lassen bekrefter den fordelaktige bivirkningsprofilen til larotrectinib, denne gangen med et safety dataset på N=207 (Lassen et al, 2018):

Adverse events (AEs) were predominantly grade 1, with dizziness, increased AST/ALT, fatigue, nausea and constipation the most common AEs reported in $\geq 10\%$ of patients. No AE of grade 3 or 4 related to larotrectinib occurred in more than 5% of patients.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Forekomsten av NTRK fusjonsgen positiv kreft i Norge er ikke kjent. Bayer er i ferd med å hente frem estimater basert på norske og danske registerdata og forekomst av NTRK fusjonsgener blant ulike krefttyper.

Foreløpige beregninger, basert på uttrekk fra Kreftregisteret og Bayers antagelser, tyder på en teoretisk pasientpopulasjon på 91 pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft. På grunn av nødvendigheten av genetisk testing og lav frekvens av NTRK fusjonsgener er det ikke trolig at mer enn halvparten av disse vil bli identifisert.

Estimatene er heftet med stor usikkerhet, men forekomsten antas å være lav.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Se over. Bayer forventer at budsjettpåvirkningen av å innføre Vitrakvi (larotrectinib) vil være lav.

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

Innføringen av presisjonsmedisin vil stille krav både til revisjon av eksisterende nasjonale retningslinjer og 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.)

Chen, Y. & Tseng, SH., 2014: Targeting tropomyosin-receptor kinase fused gene in cancer

Drilon et al, 2018: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children

Drilon et al, 2019: Emerging data on TRK inhibition in TRK fusion lung cancer.
<https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/European-Lung-Cancer-Congress-2019/Emerging-data-on-TRK-inhibition-in-TRK-fusion-lung-cancer> Hentet 10.05.19

FDA.gov, 2018: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oncology-drug-targets-key-genetic-driver-cancer-rather-specific-type-tumor>. Hentet 29.04.19

Kummar, S. og Lassen, U., 2018: TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy

Laetsch et al, 2018: Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study

Lassen et al, 2018: Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach.
<https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Larotrectinib-efficacy-and-safety-in-TRK-fusion-cancer-an-expanded-clinical-dataset-showing-consistency-in-an-age-and-tumor-agnostic-approach> Hentet 10.05.19

Mateo et al, 2018: A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

NCCN.org, 2019: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site. Hentet 29.04.19

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

Bayer AG, Loxo Oncology

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

EMA MT forventes i oktober 2019.

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Bayer AG markedsfører Vitrakvi (larotrectinib).



Bestilling nr ID2019_029

Tittel på bestillingen:

Vitrakvi (larotrectinib) ved NTRK fusjonsgen positiv kreft

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Larotrectinib er det første legemiddelet som har søkt om markedsføringstillatelse for kreft uavhengig av svulstens opphav (såkalt agnostisk indikasjon). Det har dokumentert effekt på tumorvekst i ulike svulsttyper, med en responsrate på 75 – 80 % og tilsynelatende god effekt uavhengig av tumortype.

Saken ble ikke bestilt av Bestillerforum i februar på grunn av for tynt dokumentasjonsgrunnlag.

Bayer har vist til data innsendt til EMA, og publisert på vitenskapelige kongresser, slik at de mener de har data på i alt rundt 100 pasienter, mens det i forrige vurdering fra Bestillerforum ble referert til de 55 pasientene som lå til grunn for godkjenningen fra FDA, og som er publisert.

Larotrectinib fikk «positive opinion» CHMP 25. juli 2019, og det europeiske legemiddelverket (EMA) har dermed vurdert effekt og sikkerhet ved legemidlet.

CHMP har godkjent indikasjonen slik¹:

“Vitrakvi as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours that display a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion, who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and who have no satisfactory treatment options.”

For å kunne ta legemidlet i bruk, er det nødvendig å kartlegge tumoren med spesifikk test(er), dette må tas i betraktning og eventuelt bestille metodevurdering av test.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Ukjent

Finansieringsordning:

Sykehus (H-resept)

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Positive opinion, norsk MT forventet 1. oktober 2019.

Leveringstid:

Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Tumoragnostiske indikasjoner er en ny problemstilling som ikke tidligere har vært vurdert i systemet for nye metoder, Legemiddelverket har heller ikke funnet andre metodevurderinger som ser på denne problemstillingen. NICE har planlagt en hurtig metodevurdering for larotrectinib, og har publisert scope for denne.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vitrakvi>



Legemiddelverket mener beslutningsgrunnlaget fortsatt er tynt mtp en metodevurdering, men at det kan være mulig å etablere kostnad-nytte, avhengig av hva firmaet leverer. Samtidig vil denne saken bli viktig for fremtidige saker med samme problemstilling, slik at den bør utredes grundig.

Saken anbefales bestilt med en kostnad-nyttevurdering.

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2018_114/ID2019_029
Metodens tittel:	Larotrectinib (Vitrakvi) - revurdering

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Bayer AS, 911 268 647
Organisasjonsnummer:	
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Stivarga, Nexavar, Xofigo, Xarelto, Eylea, med flere
Kontaktperson med kontaklinformasjon:	Vebjørn Karlsen, vebjoernenger.karlsen@bayer.com , +47 98 85 08 62

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Nei
I så fall:
Tidspunkt for Markedsføringstillatelse:
Godkjent indikasjon:

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Nei
Hvis legemidlet er i bruk:
Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk:
Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk:

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer? Nei
I så fall beskriv:

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet? Det er ikke flere leverandører

I så fall hvilke(n):

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

På oppfordring fra FHI supplerer Bayer AS her forslag om nasjonal metodevurdering av larotrectinib (Vitrakvi) med mer informasjon om diagnostikk:

I de kliniske studiene ble pasienter med NTRK genfusjoner identifisert vha. next-generation sequencing (NGS), fluorescence in-situ hybridization (FISH) eller reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). I tillegg kan man identifisere TRK proteiner vha. immunhistokjemi (IHC).

I tabllen under sees en oversikt over leverandører av NGS-hard ware og testing kit som kan brukes til å identifisere NTRK fusjonsgenpositiv kreft:

Vendor	Kit Name	Includes RNA	Gene fusion detection	
			NTRK	Unknown partners
			1, 2, and 3	
Illumina	TruSight Oncology 500 DNA/RNA Kit	✓	✓	✓
	TruSight Tumor 170	✓	✓	✓
	TruSight RNA Fusion Panel	✓	✓	✓
	TruSight RNA Pan-Cancer Panel	✓	✓	✓
Thermo Fischer	Oncomine Focus Assay, 318 Solution	✓	✓	✗
	Oncomine Comprehensive Assay v3	✓	✓	✗
	Oncomine Childhood Cancer Research Assay	✓	✓	✗
Archer	FusionPlex®	✓	✓	✓

	Solid Tumor Kit			
	FusionPlex® Oncology Research Kit	✓	✓	✓
	FusionPlex® CTL Kit	✓	✓	✓

Screening med IHC er omtalt som en mulig tilnærming, men forutsetter på grunn av lav spesifisitet bekreftelse av diagnosen vha. NGS. Leverandører av IHC tester er listet i tabellen under.

Company	Antibody or Test	Classification/Specifics
Abcam	Anti-TrkA + TrkB + TrkC antibody [EPR18413]	RUO – TRK (pan). Recombinant rabbit mAb. Synthetic peptide within Human TrkC aa 800 to the C-terminus (phospho Y820) (C residue)
Abcam	Anti-TrkA + TrkB + TrkC antibody [EPR17341]	RUO – TRK (pan). Recombinant rabbit mAb. Synthetic peptide within Human TrkC aa 800 to the C-terminus
Cell Signaling Technologies	Trk (pan) (C17F1) Rabbit mAb #4609	RUO – TRK (pan) (C17F1) Rabbit mAb detects endogenous levels of total TRK protein. This antibody detects TRKA, TRKB and TRKC.
Roche Tissue Diagnostics/ Ventana	VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay	IVD/CE/IVD – VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay is intended for the immunohistochemical detection of the C-terminal region of the tropomyosin receptor kinase (TRK) proteins A, B and C, which is known to be conserved across wild-type and chimeric fusion proteins, in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) neoplastic tissues stained with BenchMark IHC/ISH instruments

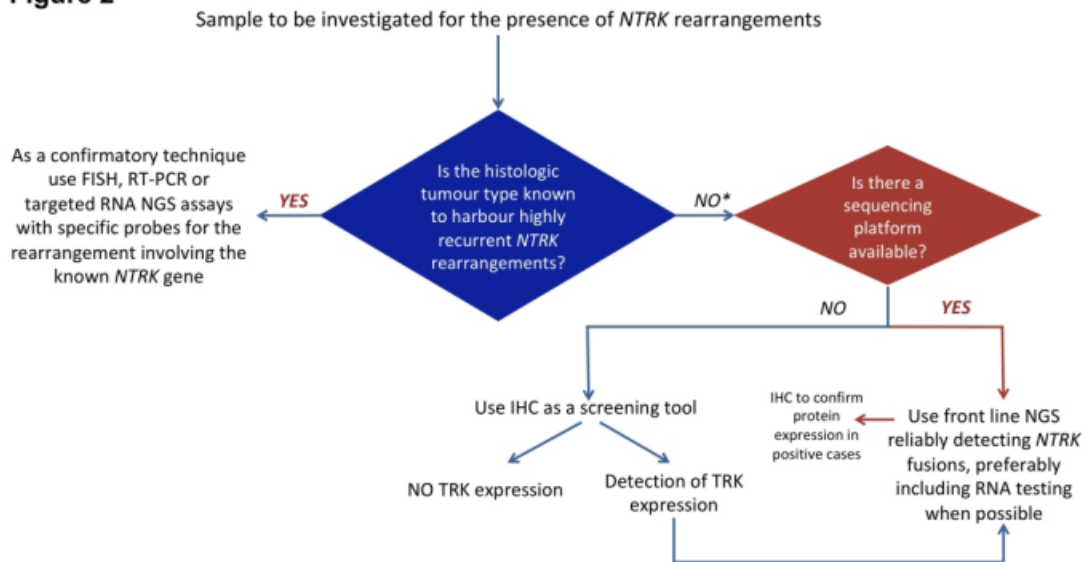
En nylig publisert ESMO anbefaling beskriver standardmetoder for å identifisere NTRK fusjoner i klinisk praksis (Marchiò et al):

NTRK-fusjoner har dukket opp som nye mål for kreftbehandling, da de effektivt hemmes av små molekylkinasehemmere som fører til varige svar på tvers av sykdomssteder. I lys av de mange partnerne som er involvert i NTRK1 / 2/3-fusjoner, er det viktig å utvikle optimale tilnærminger for påvisning av aktiverende NTRK1 / 2/3-fusionsgener. Hovedteknikkene anvendt for NTRK-fusjongsdeteksjon inkluderer immunhistokjemi, fluorescens in situ-hybridisering, RT-PCR og både RNA-basert og DNA-basert neste generasjons sekvensering. Hver teknikk har fordeler og begrensninger, og valget av analyser for screening og endelig diagnose bør også ta hensyn til ressursene og klinisk sammenheng. Det europeiske samfunnet for medisinsk onkologi (ESMO) Translational Research og Precision Medicine Working Group (TR og PM WG) lanserte et samarbeidsprosjekt for å gjennomgå tilgjengelige metoder for påvisning av NTRK-genfusjoner, deres potensielle applikasjoner og strategier for

implementering av en rasjonell tilnærming til påvisning av NTRK1 / 2/3 fusjionsgener i maligniteter hos mennesker.

Anbefalingene er oppsummert i figuren.

Figure 2



Kilde: C Marchiò, M Scaltriti, M Ladanyi, A J Iafrate, F Bibeau, M Dietel, J F Hechtman, T Troiani, F López-Rios, J -Y Douillard, F André, J S Reis-Filho, ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research, Annals of Oncology, , mdz204, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz204>

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

I så fall beskriv kortfattet: I dag er det ingen evidensbasert behandling for NTRK fusjionsgenpositiv kreft.

Øvrige kommentarer

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

Ja

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:

Bayer AS har sendt forslag om nasjonal metodevurdering av larotrectinib (Vitrakvi) og skal markedsføre produktet i Norge ved innvilget markedsføringstillatelse.

Sted, dato: Oslo, 05.07.19

Firmanavn: Bayer AS

Vebjørn Enger Karlsen

Navn

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_029

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Dette vil gjelde mange retningslinjer på kreftområdet.

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

- Lite dokumentasjon, få pasienter, og ulike diagnosegrupper er etter vår vurdering fortsatt en utfordring. Sjeldne sykdomsgrupper kommer ikke bare til å klassifiseres ut fra diagnosegruppe, men også ut fra markørprofiler. Likevel tror vi det er viktig at det gjøres en grundig vurdering av om det innsendte kunnskapsgrunnlaget kan brukes til å vurdere metoden.
RHF fikk i juli 2018 to oppdrag som er relevante for denne saken. 1) utrede hvordan persontilpasset medisin kan håndteres i nye metoder 2) Legge til rette for pasientforløp som integrerer forskning og klinikk. Vi er kjent med at det også pågår et forskningsprosjekt i regi av Statens legemiddelverk som omhandler hvordan presisjonsmedisin/behandling for sjeldne sykdomsgrupper skal håndteres i Nye Metoder.
Hvis det viser seg at det fortsatt ikke er mulig å gjøre en metodevurdering for dette legemiddelet, foreslår vi at det kan vurderes som en pilot for å framskaffe ny kunnskap.
- I tillegg må vel også testen vurderes? Forslaget nevner 4 ulike måter å detektere fusjonsprotein på. NGS kan gi mutasjonsstatus for også andre relevante mutasjoner som kan ha behandlingsmessige konsekvenser (andre legemidler).

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2019 NEI ☐

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

Saksnummer 120-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_075_ Imipenem/cilastatin/relebactam til behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff (relebactam) i kombinasjon med eksisterende virkestoff (imipenem og cilastatin).
- Forventet indikasjon (MT) er behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner; nærmere spesifikasjon kan tilkomme.
- Effekt er undersøkt ved sykehuservvert bakteriell pneumoni (HABP), ventilator-assosiert bakteriell pneumoni (VABP), komplisert intra-abdominal infeksjon (cIAI), og komplisert urinveisinfeksjon (cUTI).
- Imipenem/cilastatin/relebactam administreres intravenøst hver 6. time.
- Foreslår en forenklet metodevurdering

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt i sin helhet);

- Innspill fra; MSD
- Relabactam er et nytt virkestoff som gjenoppretter bakteriell følsomhet til det antibakterielle legemidlet (imipenem) der patogenet har blitt karbapenemresistent.
- Det forventes at imipenem/cilastatin/relebactam blir brukt primært ved bekreftede karbapenem-resistente infeksjoner.
- MSD søker om å slippe metodevurdering for imipenem/cilastatin/relebactam med samme begrunnelse som for meropenem/vabobactam (ID2018_008): «Bestillerforum RHF ønsker ikke en metodevurdering, men legemiddelet kan brukes selv om ikke metodevurderes. Legemiddelet representerer i utgangspunktet en type behandling som det er målsetning om å ha restriktiv bruk av. Beslutning: Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.»

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø Klinisk farmakolog antar at legemidlet ikke vil bli mye brukt i Norge, men vil kunne være viktig for enkelte pasienter med alvorlige infeksjoner og resistensproblematikk mot

NYE METODER

enklere antibiotika. Hurtig og forenklet metodevurdering (jf. SLVs forslag) bør gjennomføres.

Samlet vurdering / prioritering: Forenklet metodevurdering bør gjennomføres.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus.
- Retningslinjen er under revisjon, disse anbefalingene ble skrevet i 2013. I perioden 2013-2018 har det vært en 4-5 dobling i antall karbapenemresistente bakterieisolater, men det dreier seg likevel om mindre enn 100 per år totalt i Norge
- Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

- Finansieringsansvaret er ikke plassert hos RHF-ene. Finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene på bakgrunn av administrasjonsmåte og type infeksjon.

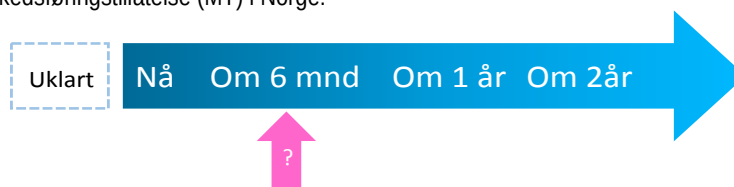


Imipenem/cilastatin/relebactam til behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner

Type metode: Legemiddel
Område: infeksjon
Virkestoffnavn: Imipenem/cilastatin/relebactam
Handelsnavn: N/A
ATC-kode: J01DH
MT søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V.
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff (relebactam) i kombinasjon med eksisterende virkestoff (imipenem og cilastatin). 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

Den nye metoden er et kombinasjonspreparat bestående av:

- Imipenem; et beta-laktam av typen karbapenem, et bredspektrert antibiotikum. Imipenem er en potent hemmer av bakterienes celleveggsyntese via spesifikk binding til de såkalte penicillin-bindende proteiner (PBP)
- Cilastatin; et enzym som blokkerer renal metabolisme av imipenem (derved oppnås effektive konsentrasjoner av imipenem også i urinveiene)
- Relebactam; en beta-laktamase hemmer

Kombinasjonen imipenem/cilastatin har markedsføringsstillatelse (MT) og er i bruk i Norge. Imipenem har effekt mot grampositive og gramnegative aerobe og anaerobe kokker og staver (3). Relebactam er et nytt virkestoff, en hemmer av klasse A og C betalaktamase. Det undersøkes hvorvidt relebactam kan bedre effekten av imipenem overfor imipenem-resistente gramnegative infeksjoner (2).

Forventet indikasjon (MT) er behandling av gramnegative bakterielle infeksjoner; nærmere spesifikasjon kan tilkomme. Effekt er undersøkt ved sykehuservvert bakteriell pneumoni (HABP), ventilator-assosiert bakteriell pneumoni (VABP), komplisert intra-abdominal infeksjon (cIAI), og komplisert urinveisinfeksjon (cUTI). Imipenem/cilastatin/relebactam administreres intravenøst hver 6. time.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Infeksjoner som cUTI, cIAI og HAP/VAP forårsaket av gramnegative bakterier diagnostiseres på bakgrunn av kliniske symptomer og undersøkelser, samt mikrobielle prøver. Karbapenemresistens er fortsatt svært sjelden i Norge hos gramnegative intestinale staver, men det er omfattende spredning på verdensbasis og rapportert utbrudd i en rekke land. *Pseudomonas* og *Acinetobacter* spp. kan være karbapenemresistente, og *Pseudomonas* kan utvikle resistens mot ciprofloksacin under behandling (4).

Dagens behandling

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus gir føringer for behandling av alvorlige infeksjonssykdommer, og omtaler videre også valg av behandling ved (multi)resistente bakterier. For karbapenemresistente stammer vil kolistin eller tigecyklin være behandlingsalternativer, eventuelt i kombinasjon med andre midler. Det rapporteres også om resistens mot kolistin og tigecyklin (4).

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

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter >18 år med imipenem resistent bakteriell infeksjon (cUTI, cIAI eller HAP/VAP) (N=50)	Imipenem + Cilastatin + Relebactam (ICR) Adm i.v. hver 6. time Varierende behandlings-varighet	Kolistin som Colistimethate sodium (CMS) + Imipenem + Cilastatin Adm i.v. hver 12./6. time Varierende behandlings-varighet	Effekt og sikkerhet	NCT02452047 (RESTORE-IMI 1) RCT fase III Dobbelblindet for pasienter uten dokumentert imipenem eller kolistin resistens. Åpen behandling med ICR for pasienter med dokumentert resistens	September 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- 1: *Relebactam + Cilastatin + Imipenem*. (06. februar 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 20. mai 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/relebactam-cilastatin-imipenem/>
- 2: Pressemelding fra MSD (05. februar 2019); FDA Accepts for Review New Drug Application (NDA) for Merck's Investigational Combination of Imipenem/Cilastatin and Relebactam, and Supplemental NDA (sNDA) for ZERBAXA® (Ceftolozane and Tazobactam). Hentet 20. Mai 2019 fra <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2019/FDA-Accepts-for-Review-New-Drug-Application-NDA-for-Mercks-Investigational-Combination-of-Imipenem-Cilastatin-and-Relebactam-and-Supplemental-NDA-sNDA-for-ZERBAXA-Ceftolozane-and-Tazobactam/default.aspx>
- 3: EMA. Preparatomtale for Tienam. Hentet 20. mai fra <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07308.pdf>
- 4: Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. (08. januar 2018). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 20. mai 2019, fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>

Dato for første publisering 21.06.2019

Siste oppdatering 21.06.2019

Statens legemiddelverk
Postboks 240 Skøyen
0213 Oslo

Drammen, 19. februar 2019

Søknad om unntak fra metodevurdering

Imipenem/cilastatin/relebactam (MK-7655A) 500 mg/500 mg/250 mg til behandling av infeksjoner

MSD sendte søknad om markedsføringstillatelse via sentral prosedyre for ovennevnte produkt i november 2018. Prosessen hos de europeiske legemiddelfmyndighetene startet 28. november, og vi regner med et kommisjonsvedtak i november 2019.

Foreslått indikasjon for imipenem/cilastatin/relebactam er: *“Treatment of bacterial infections due to gram-negative microorganisms in patients 18 years of age and older with limited treatment options”*

Imipenem og cilastatin finnes på det norske markedet i dag som Tienam «MSD» og Imipenem/Cilastatin «Actavis». Imipenem er et bredspektret betalaktamantibiotika og cilastatin er en spesifikk enzyminhibitor, som hemmer metabolismen av imipenem i nyrene. Relabactam er et nytt virkestoff som gjenoppretter bakteriell følsomhet til det antibakterielle legemidlet (imipenem) der patogenet har blitt karbapenemresistent.

Det er en økende internasjonal bekymring rundt resistens overfor antibiotika som til nå er ansett som “siste utvei”-behandling, f.eks. karbapenemer (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem).

Det forventes at imipenem/cilastatin/relebactam blir brukt primært ved bekreftede karbapenem-resistente infeksjoner.

Et lignende produkt, meropenem/vabobactam, ble behandlet i Bestillerforum 5. mars 2018 (Sak 21-18 Metodevarsel ID2018_008_Meropenem/vabobactam til behandling av infeksjoner)¹. Følgende er tatt fra møtoreferatet:

«Ser ikke behov for en nasjonal metodevurdering. Gitt resistenssituasjonen i Norge (selv om resistens øker) forventes bruken av denne type legemidler å være relativt begrenset i Norge framover. Det synes ikke hensiktsmessig bruk av ressurser å gjøre en metodevurdering av meropenem/vaporbactam» og «Bestillerforum RHF ønsker ikke en metodevurdering men legemiddelet kan brukes selv om ikke metodevurderes. Legemiddelet representerer i utgangspunktet en type behandling som det er målsetning om å ha restriktiv bruk av.» **«Beslutning:** Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.»

MSD søker om å slippe metodevurdering for imipenem/cilastatin/relebactam med samme begrunnelse som for meropenem/vabobactam. I Norge er forekomsten av karbapenemase-produserende bakterier lav (45 tilfeller i 2017)². Det vil derfor være en svært liten gruppe pasienter som legemidlet er aktuelt for, og disse pasientene vil måtte få den nødvendige behandling uansett, da karbapenem-resistente infeksjon er svært alvorlige og har høy mortalitet.

MSD anerkjenner ønsket om å redusere antibiotikabruken i Norge og vi støtter Regjeringens målsetting om at sykehusene skal bruke 30% mindre bredspektrede antibiotika innen utgangen av 2020. Det er likevel viktig å ha den nødvendige behandlingen tilgjengelig. Imipenem/cilastatin/relebactam vil være en slik siste-skanse for de riktige pasientene.

Med vennlig hilsen
MSD Norge AS



Nina Berg
Market Access Manager

Referanse:

1. <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Referat%209.%20mars%202018.pdf>
2. https://www.vetinst.no/overvaking/antibiotikaresistens-norm-vet/_/attachment/download/3b568168-1005-4925-8b83-535a384275d7:591d6da99e48213389ab94e986aab3f23707b13f/NORM%20NORM-VET%202017.pdf

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_075

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Retningslinjen er under revisjon, disse anbefalingene ble skrevet i 2013. I perioden 2013-2018 har det vært en 4-5 dobling i antall karbapenemresistente bakterieisolater, men det dreier seg likevel om mindre enn 100 per år totalt i Norge

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene på bakgrunn av administrasjonsmåte og type infeksjon

Saksnummer 121-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_076_ Tagraxofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk celle-neoplasi (BPDCN) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff
- Orphan drug. BPDCN antas å representere mindre enn 1% av alle hematologiske maligne sykdommer med 1000-1400 tilfeller årlig i USA og EU tilsammen.
- BPDCN er en sjelden og aggressiv hematologisk krefttype som karakteriseres ved malign proliferasjon av plasmacytoide dendritiske celler. Den presenteres i beinmarg, perifert blod og/eller hud.
- Det er ingen godkjent eller etablert standard behandling for BPDCN og sykdommen er heller ikke beskrevet i norske retningslinjer for behandling av maligne blodsykdommer.
- Foreslår kostnad-nytte analyse. (Ingen komparator)

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig (forenklet) metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering bør gjennomføres, slik SLV anbefaler.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

- Kan være aktuelt for maligne blodsykdommer.
- Foreligger lite kunnskapsgrunnlag. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 15.07.2019. Metoden defineres som orphan drug.

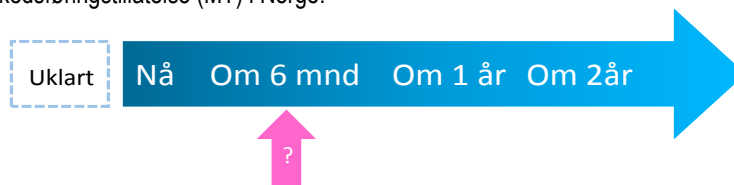


Tagraxofusp til behandling av blastisk plasmacytoid dendrittisk celle-neoplasi (BPDCN)

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Hud; Kreft;
Virkestoffnavn: tagraxofusp
Handelsnavn:
ATC-kode: L01X (OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS)
MT søker/innehaver: TMC Pharma (EU) Limited / Stemline Therapeutics, Inc (1).
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Tagraxofusp er et diphtheria toxin - interleukin 3 (IL-3) fusjonsprotein. CD123 (IL3 reseptor) er høyt uttrykt i BPDCN med minimal forekomst i normale celler. Tagraxofusp binder via IL-3 til CD123 på overflaten til maligne celler. Denne tas så opp av cellen noe som fører til inhibering av protein syntesen etterfulgt av celledød (2).
Tagraxofusp administreres intravenøst (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

BPDCN antas å representere mindre enn 1% av alle hematologiske maligne sykdommer med 1000-1400 tilfeller årlig i USA og EU tilsammen. BPDCN er en sjelden og aggressiv hematologisk krefttype som karakteriseres ved malign proliferasjon av plasmacytoide dendritiske celler. Den presenteres i beinmarg, perifert blod og/eller hud (2).
Omtrent 90% av pasientene blir diagnostisert med asymptomatiske hudlesjoner (3). Median overlevelse etter diagnose er omtrent et år (3). Gjennomsnittsalder for diagnose er midten av 60-årene og tre ganger så mange menn som kvinner blir diagnostisert med BPDCN.

Dagens behandling

Det er ingen godkjent eller etablert standard behandling for BPDCN og sykdommen er heller ikke beskrevet i norske retningslinjer for behandling av maligne blodsykdommer. Akutt leukemi basert kjemoterapi anbefales for pasienter som tåler dette (3). Langtidsremisjon kan ses ved stamcelletransplantasjon.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (4)

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,5)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med AML (akutt myelogen leukemi) og BPDCN (N = 47 with BPDCN) (4)	SL-401 (tagraxofusp)	ingen	Ikke spesifisert annet enn at det inkluderer både effekt og sikkerhet	NCT02113982 Fase 1 og fase 2	Resultater foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

1. *Tagraxofusp*. (05. mars 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 09. mai 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tagraxofusp/>
2. *Tagraxofusp*. Drugs.com. Hentet 30. mai fra <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=tagraxofusp&a=1>
3. *Facts about blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*. Leukemia and lymphoma society; Hentet fra https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FSHP2_BPDCN.pdf
4. Pammaraju N et al, Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm, New England Journal of Medicine, 2019; 380:1628-1637
5. *Tagraxofusp for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 21.06.2019
Siste oppdatering 21.06.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_076

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Krefthandlingsprogrammene ved: Sissi Espetvedt, Seniorrådgiver

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

Kan være aktuelt for maligne blodsykdommer.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Foreligger lite kunnskapsgrunnlag.

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

Navn: Sissi Espetvedt

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.7. 2019 NEI ☐

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

Metoden defineres som orphan drug

Saksnummer 122-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_077 Hydroksykarbamid (Xromi) til behandling av komplikasjoner ved sigdcelleanemi hos pasienter over to år (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Ny formulering av eksisterende virkestoff.
- Fått MT 1. juli 2019.
- Administreres som mikstur.
- Hydroksykarbamid blokkerer et enzym som er viktig for celledeling. Legemidlet reduserer antall såkalte vaso-okklusive kriser som er kjennetegn til sigdcelleanemi og hovedårsak til sykehusinnleggelser.
- I Norge er dette en sjelden sykdom som i 1997 tilsvarte 15 tilfeller. På grunn av økt mobilitet av verdens populasjoner kan man forvente en økning i prevalens av sigdcellesykdom. 5% av verdens populasjon er bærere av tilstanden.
- Dagens behandling innebærer forebygging og behandling av infeksjoner, samt lindring av følgesykdommer. Benmargstransplantasjon er på forsøksstadiet og tilbys ikke alle.
- Eneste behandling spesifikt rettet mot sigdcelleanemi er hydroxyurea (hydroksykarbamid) tabletter (Siklos) som reduserer dødelighet.
- Xromi har fått MT gjennom en hybrid søknad til EMA, hvor de benytter Hydrea som referanseprodukt. Hydrea inneholder samme virkestoff, men er godkjent for andre indikasjoner. MT-innehaver har ikke gjort egne studier på pasienter over to år, men Xromi er undersøkt hos barn mellom 9 og 18 måneder med sigdcelleanemi.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig og forenklet metodevurdering i tråd med SLVs anbefaling bør gjennomføres.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHE-ene siden 01.05.2017. Ny formulering av etablert virkestoff.

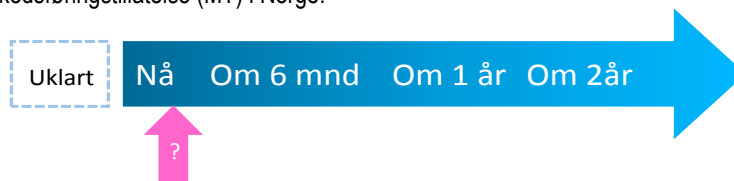


Hydroksykarbamid (Xromi) til behandling av komplikasjoner ved sigdcelleanemi hos pasienter over to år

Type metode: Legemiddel
Område: Blod
Virkestoffnavn: hydroksykarbamid
Handelsnavn: Xromi(1)
ATC-kode: L01XX05
MT søker/innehaver: Nova Laboratories Ltd (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

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 fikk positivt opinion hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) 26 april 2019 (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden, Hydroksykarbamid Nova Laboratories 100 mg/mL Mikstur (Xromi), er en ny formulering av hydroksykarbamid til behandling av sigdcelleanemi. Hydroksykarbamid tabletter (Siklos) ble godkjent hos FDA i 2017 og EMA i 2007 til voksne og barn. Hydroksykarbamid anvendes til flere indikasjoner f.eks blodkreft (leukemi), sigdcelleanemi og infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV). Hydroksykarbamid blokkerer et enzym viktig for celle-deling (ribonukleosiddifosfat reduktase). Stoffet har effekt på mange tumortyper, men det er de kraftige virkninger på celler fra beinmargen som danner grunnlaget for dets kliniske bruk. Legemidlet reduserer antall såkalte vaso-okklusive kriser som er kjennetegn til sigdcelleanemi og hovedårsak til sykehusinnleggelser (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sigdcellesykdom omfatter flere forskjellige arvelige lidelser som innebærer en feil i de røde blodlegemene. Disse blodlegemene er vanligvis tallerkenformete, mens de ved sigdcellesykdom får en sigdform. Dette hemmer blodets evne til å ta opp og frakte oksygen rundt om i kroppen. I tillegg kan sykdommen gi blodmangel (sigdcelleanemi). Dette gjelder særlig for den mest alvorlige formen for sigdcellesykdom. Sigdcelleformete blodceller skaper vaso-okklusive kriser (VOE) ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem. Dette kan hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførsel til vev noe som gir opphav til smerter, for eksempel i skjelett og muskulatur. Slike VOE kan også skape ytterligere vevsskade og betennelse når blodtilførsel returneres (reperfusjonsskade) (3).

Sigdcellesykdom er den hyppigste arvelige blodsykdom globalt der omtrent 5% av verdens befolkning er bærere av tilstanden (det vil si, har arvet genfeilen fra bare en av foreldrene). Bærere blir ikke selv syke men kan få barn med sykdommen. Personer som arver genfeilen fra begge foreldre får sigdcellesykdom og blir syke. Sigdcellesykdom er sjelden hos mennesker med genetiske avstamning fra Nord-Europa. Den er vanligst i Afrika, men finnes også hos personer fra middelhavsland som Karibien, Midt-Østen og Asia (3). I tropiske land har man sett en økt malariaovertellelse blant bærere av tilstanden. Storbritannia rapporterer mer enn 12 500 personer med sykdommen og omtrent 240 000 bærere (4). I Norge er dette en sjelden sykdom som i 1997 tilsvarte 15 tilfeller (5) Vi har ikke funnet informasjon om dagens prevalens. På grunn av økt mobilitet av verdens befolkninger, kan man forvente en økning i sigdcellesykdom prevalens i flere land blant annet Norge.

Dagens behandling

Behandlingen av sigdcellesykdom innebærer forebygging og behandling av infeksjoner (f.eks. ved vaksinasjon og bruk av antibiotika) samt lindring av akutte, og etterhvert kroniske, følgesykdommer som oftest resulterer i sykehusinnleggelse (f.eks.

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](#).

vaso-okklusiv krise). Benmargstransplantasjon er på forsøksstadiet, og tilbys ikke alle. Behandlingen er svært krevende, og det er dessuten fare for alvorlige og farlige bivirkninger for mottageren.

Den eneste behandling spesifikt rettet mot sigdcelleanemien er hydroxyurea (hydroksykarbamid) tabletter (Siklos) som reduserer dødelighet. Siklos er assosiert med noen bivirkninger f.eks reduksjon av en annen type hvite blodlegemer (neutrofiler). Ved behandling med hydroksykarbamid skal man ikke gi levende vaksiner under behandling og seks måneder etter avsluttet behandling (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder ID2018_050)] (6).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7-11).

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert for denne formulering

Klinisk forskning

Xromi har fått markedsføringstillatelse gjennom en hybrid søknad til EMA, hvor de benytter Hydrea som referanseprodukt. Hydrea inneholder samme virkestoff, men er godkjent for andre indikasjoner (1). MT-innehaver har ikke gjort egne studier i pasienter over to år, men Xromi er undersøkt hos barn mellom 9 og 18 måneder med sigdcelleanemi (12).

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp – Mikstur som er enklere svelge enn tabletter/kapsler for barn og voksne med dysfagi
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☐	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/xromi>
2. Sigdcellesykdom [Oppdatert 21. oktober 2017] HelseNorge Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/sykdom/blod-og-lymfe/sigdcellesykdom> [Hentet 03.september 2018]
3. Sigdcellesykdom [Oppdatert 21. oktober 2016]. Redaksjonen, Helsebibliotek.no. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/blod/sigdcellesykdom> [Hentet 31. august 2018].
4. L-glutamine for Sickle Cell Disease. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/06/8086-L-glutamine-for-sickle-cell-disease-V1.0-JUN2018-NON-CONF.pdf> [Hentet 31.august 2018].
5. Græsdal JS, et al. Talassemi og sigdcellesykdom i Norge Tidsskr Nor Legeforen 2001; 121: 678-80.
6. ID2018_050 Automatisert utskifting (afereze) av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) - Til behandling av pasienter med sigdcelleanemi. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/automatisert-utskifting-afereze-av-rode-blodceller-spectra-optia-apheresis> [Hentet 31.august 2018]
7. Nevitt SJ, et al. (2017). [Hydroxyurea \(hydroxycarbamide\) for sickle cell disease](#). *Cochrane Database Syst Rev.* (4), CD002202
8. Roy NBA, et al. (2017). [Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease](#). *Cochrane Database Syst Rev.* (7), CD012380.
9. Estcourt LJ, et al. (2017). [Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease](#). *Cochrane Database Syst Rev.* (5), CD012389.
10. Cooper TE, et al. [Pharmacological interventions for painful sickle cell vaso-occlusive crises in adults](#). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016, issue 5, Art. no, CD012187.
11. Asnani MR, et al. [Interventions for treating neuropathic pain in people with sickle cell disease](#). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018, issue 2. Art. No CD012943.
12. Wang W. et al. A multicenter randomised controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia. *Lancet* 2011; 377(9778): 1663-1672.

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_077

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ny formulering av etablert virkestoff

Saksnummer 123-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_078_Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA
- Tilkjent orphan drug designation
- Daratumumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til proteinet CD38, som det finnes store mengder av på overflaten av myelomatosekreftceller
- Administreres som intravenøs infusjon
- Foreligger en fase III studie som er estimert avsluttet i august 2022
- Legemiddelverket foreslår en kostnad-nytte analyse

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:	Ingen faglige innspill
Samlet vurdering / prioritering:	Hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill:	Ingen
------------------	-------

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill:	Ingen
------------------	-------

Helse Midt Norge RHF:

Innspill:	Ingen faglige innspill
Samlet vurdering / prioritering:	Hurtig metodevurdering bør gjennomføres, som SLV anfører med fokus på kostnad/nytte-analyse

Innspill fra Helsedirektoratet:

<u>Retningslinjesekretariatet:</u>	Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer påvirkes, sist oppdatert september 2018. Ser behov for en hurtig metodevurdering.
---	---

<u>Finansieringsdivisjonen:</u>	Finansieringsansvaret plassert hos RHFene siden 01.05.2017
--	--

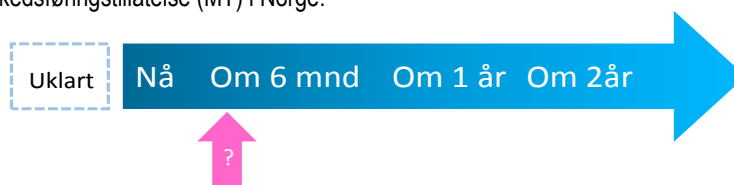


Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

Type metode: Legemiddel;
Område: Blod; Kreft;
Virkestoffnavn: Daratumumab
Handelsnavn: Darzalex
ATC-kode: L01X C24
MT søker/innehaver: Janssen-Cilag (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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Daratumumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til proteinet CD38, som det fins store mengder av på overflaten av myelomatosekreftceller. Dette styrker immunsystemets evne til å drepe kreftcellene (2).

Daratumumab er fra tidligere godkjent i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) ikke er aktuelt, som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose som er tidligere behandlet med proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, som andrelinjebehandling av voksne pasienter med myelomatose (3). Det antas at den aktuelle indikasjonsutvidelsen vil omfatte daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for ASCT (1).

Daratumumab administreres som intravenøs infusjon (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft, multipelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av antistoffproduserende B-celler (plasmaceller) i benmargen. Man antar at kreften (den maligne transformasjonen) oppstår i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute. Samtidig undertrykkes produksjonen av benmargsceller som etterhvert kan føre til benmargssvikt med pancytopeni. MM er fortsatt i de aller fleste tilfeller en inkurabel sykdom. Prognosen viser stor heterogenitet. Den mediane overlevelsen er nå minst 5-7 år, men antas å være noe høyere (4). I 2017 ble det diagnostisert 459 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 274 menn og 185 kvinner (5).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, utgitt september 2018. Ifølge handlingsprogrammet skal førstegangsbehandling av pasienter med MM som er yngre enn ca. 70 år bestå av høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), med mindre det foreligger

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](#).

kontraindikasjoner for dette. I forkant av transplantasjonen mottar pasienten induksjonsbehandling som har som formål å gi sterkere respons på selve transplantasjonen. I henhold til handlingsprogrammet er de tre induksjonsregimene bortezomib/cyklofosamid/deksametason, bortezomib/lenalidomid/deksametason og bortezomib/talidomid/deksametason sidestilt (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det er identifisert to fullførte norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder ID2016_026, ID2017_011), samt to pågående metodevurderinger av virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder ID2018_007, ID2017_010).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er identifisert én relevant pågående internasjonal metodevurdering.

Metodevarsler

Det foreligger minst to relevante internasjonale metodevarsler (1, 8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som er aktuelle for høydose kjemoterapi etterfulgt av ASCT (n=1085).	<u>Del 1:</u> 4 behandlings-sykluser induksjonsterapi med daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason, etterfulgt av ASCT. Deretter 2 nye behandlings-sykluser som konsoliderings-terapi. <u>Del 2:</u> Daratumumab administrert hver 8. uke i 2 år.	<u>Del 1:</u> 4 behandlings-sykluser induksjonsterapi med bortezomib, talidomid og deksametason, etterfulgt av ASCT. Deretter 2 nye behandlings-sykluser som konsoliderings-terapi. <u>Del 2:</u> Observasjon.	Stringent komplett respons (sCR) etter konsoliderings-terapi, progresjonsfri overlevelse etter vedlikeholds-behandling, progresjonsfri overlevelse etter randomisering, totaloverlevelse.	MMY3006, NCT02541383 , Fase III-studie.	Estimert august 2022.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

- (1) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/daratumumab/>
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>
- (3) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_no.pdf
- (4) <http://oncolex.no/Myelomatose>
- (5) <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
- (6) <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- (7) <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10449/documents>
- (8) <http://www.io.nihr.ac.uk/report/daratumumab-in-addition-to-bortezomib-thalidomide-and-dexamethasone-for-newly-diagnosed-multiple-myeloma/>

Dato for første publisering	21.06.2019
Siste oppdatering	21.06.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_078

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt Handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert september 2018

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Saksnummer 124-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_079_Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA
- Tilkjent orphan drug designation
- Daratumumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til proteinet CD38, som det finnes store mengder av på overflaten av myelomatosekreftceller
- Administreres som intravenøs infusjon
- Foreligger en fase III studie som er estimert avsluttet i mars 2024. Primærstudie fullført i september 2018.
- Legemiddelverket foreslår en kostnad-nytte analyse

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Samlet vurdering / prioritering:

Hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill:

Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill:

Ingen faglige innspill

Samlet vurdering / prioritering:

Hurtig metodevurdering bør gjennomføres, som SLV anfører med fokus på kostnad/nytte-analyse.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer påvirkes, sist oppdatert september 2018.

Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret plassert hos RHFene siden 01.05.2017

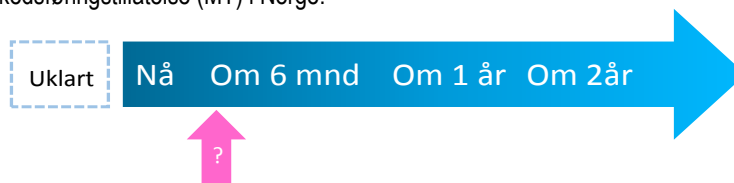


Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Kreft;
Virkestoffnavn: Daratumumab
Handelsnavn: Darzalex
ATC-kode: L01X C24
MT søker/innehaver: Janssen-Cilag
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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Daratumumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til proteinet CD38, som det fins store mengder av på overflaten av myelomatosekreftceller. Dette styrker immunsystemets evne til å drepe kreftcellene (2).

Daratumumab er fra tidligere godkjent i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) ikke er aktuelt, som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose som er tidligere behandlet med proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, som andrelinjebehandling av voksne pasienter med myelomatose (3). Det antas at den aktuelle indikasjonsutvidelsen vil omfatte daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT ikke er aktuelt (1).

Daratumumab administreres som intravenøs infusjon (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft, multipelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av antistoffproduserende B-celler (plasmaceller) i benmargen. Man antar at kreften (den maligne transformasjonen) oppstår i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute. Samtidig undertrykkes produksjonen av benmargsceller som etterhvert kan føre til benmargssvikt med pancytopeni. MM er fortsatt i de aller fleste tilfeller en inkurabel sykdom. Prognosen viser stor heterogenitet. Den mediane overlevelsen er nå minst 5-7 år, men antas å være noe høyere (4). I 2017 ble det diagnostisert 459 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 274 menn og 185 kvinner (5).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, utgitt september 2018. Ifølge handlingsprogrammet skal førstegangsbehandling av pasienter med MM som er yngre enn ca. 70 år bestå av høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), med mindre det foreligger

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](#).

kontraindikasjoner for dette. For pasienter som ikke er egnet for stamcelletransplantasjon anbefaler handlingsprogrammet kombinasjonsbehandling med melfalan, prednison og bortezomib, eller kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det er identifisert én norsk metodevurdering om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder ID2017_050). Det er i tillegg identifisert to fullførte norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder ID2016_026, ID2017_011), samt en pågående metodevurdering av virkestoffet, med samme indikasjon, men i en annen virkestoffkombinasjon (se Nye metoder ID2018_007).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er identifisert to relevante pågående internasjonale metodevurdering (7, 8).

Metodevarsler

Det foreligger minst to relevante 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
Voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatoser som er uegnet for ASCT (n=737).	Daratumumab 16mg/kg administrert én gang per uke i 8 uker, deretter én gang annenhver uke i 16 uker, etterfulgt av hver fjerde uke + lenalidomid 25 mg administrert på dag 1–21 av hver 28-dagerssyklus + deksametason 40 mg administrert peroralt eller intravenøst én gang per uke.	Lenalidomid 25 mg administrert på dag 1–21 av hver 28-dagerssyklus + deksametason 40 mg administrert peroralt eller intravenøst én gang per uke.	Progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse	MMY3008, NCT02252172 , Fase III-studie.	Primærstudie fullført september 2018.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

- (1) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/daratumumab/>
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>
- (3) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_no.pdf
- (4) <http://oncolex.no/Myelomatose>
- (5) <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
- (6) <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- (7) <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10319>
- (8) <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10441>
- (9) <http://www.io.nihr.ac.uk/report/daratumumab-darzalex-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-multiple-myeloma-first-line/>

Dato for første publisering 21.06.2019

Siste oppdatering 21.06.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_079

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, utgitt sept. 2018

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Saksnummer 125-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_080 Selinexor i kombinasjon med lavdose deksametason til behandling av relapsert og refraktær myelomatose (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Selinexor virker ved å binde seg til og inaktivere transportproteinet XPO1, noe som fører til at kreftcellene gjennomgår kontrollert celledød.
- Administreres peroralt.
- Diagnostisert 459 nye tilfeller at myelomatose i Norge i 2017 (274 menn og 185 kvinner).
- Foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer.
- Myelomatose er vanligvis karakterisert av gjentatte tilbakefall og behandlingen kan ofte strekke seg over 5-10 behandlingslinjer.
- Identifisert én pågående relevant internasjonal metodevurdering (forventet ferdig januar 2021).
- Identifisert en fase IIb-studie. Primærstudie fullført april 2019, men resultater er ikke publisert.
- Statens legemiddelverk foreslår å avvente bestilling.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Avvente internasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering bør avventes til det foreligger ytterligere dokumentasjon og EMA-godkjenning.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer (utgitt september 2018) påvirkes. Avvente nasjonal metodevurdering til den internasjonale metodevurderingen er ferdigstilt.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.07.2019. Nytt virkestoff ved myelomatose.

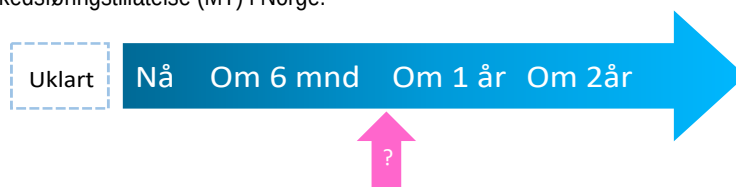


Selinexor i kombinasjon med lavdose deksametason til behandling av relapsert og refraktær myelomatose

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Kreft;
Virkestoffnavn: Selinexor
Handelsnavn:
ATC-kode: L01XX
MT søker/innehaver: Karyopharm Europe GmbH (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (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) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Selinexor virker ved å binde seg til og inaktivere transportproteinet XPO1, som det fins høye nivåer av i myelomatoseceller. Dette fører til at kreftcellene gjennomgår kontrollert celledød (apoptose). Det antas at selinexor vil brukes i kombinasjon med lavdose deksametason til behandling av pasienter med relapsert (tilbakevendende) og refraktær (behandlingsresistent) myelomatose. Selinexor administreres peroralt (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft, multipelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av antistoffproduserende B-celler (plasmaceller) i benmargen. Man antar at kreften (den maligne transformasjonen) oppstår i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute. Samtidig undertrykkes produksjonen av benmargsceller som etterhvert kan føre til benmargssvikt med pancytopeni. MM er fortsatt i de aller fleste tilfeller en inkurabel sykdom. Prognosen viser stor heterogenitet. Den mediane overlevelsen er nå minst 5-7 år, men antas å være noe høyere (4). I 2017 ble det diagnostisert 459 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 274 menn og 185 kvinner (5).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, utgitt september 2018. Myelomatose er vanligvis karakterisert av gjentatte tilbakefall, og behandlingen kan ofte strekke seg over 5–10 behandlingslinjer. Det foreligger en rekke ulike legemidler som kan være aktuelle når pasienten opplever tilbakefall av sykdommen, og ifølge handlingsprogrammet fins det ikke studier som beskriver optimal rekkefølge av medikamenter som bør gis tilbakefall 1, 2 3 osv., Pasientene bør få anledning til å prøve mange medikamenter i ulike kombinasjoner fordi det er vanskelig å forutsi hvilket medikament som fungerer best. Ved tilbakefall av sykdom er det mange aspekter som vil ha betydning for valg av behandling, inkludert pasientens alder, allmenntilstand, komorbiditeter, respons på forrige behandling m.v. (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det har blitt gjennomført en rekke norske metodevurderinger av legemidler til behandling av myelomatose i ulike behandlingsjer (se Nye metoder ID2015_005, ID2016_039, ID2018_075, ID2016_026, ID2017_011, ID2016_027, ID2018_059, ID2016_001, ID2017_049, ID2017_050, ID2014_040).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er identifisert én pågående relevant internasjonal metodevurdering (7).

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](#).

Metodevarsler

Det er identifisert to relevante internasjonale metodevarsler (2, 3).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med myelomatose som har mottatt tre eller flere behandlingslinjer (n=202).	Selinexor 80mg + deksametason 20mg, begge administrert peroralt 2 ganger per uke.	Ingen.	Responsrate, responsvarighet, clinical benefit rate, progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse	STORM, NCT02336815 , Fase IIb-studie.	Primærstudie fullført april 2019.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår å avvente bestilling
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- (1) https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-28-31-january-2019_en.pdf
- (2) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/selinexor/>
- (3) <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/08/24079-Selinexor-dexamethasone-for-multiple-myeloma-V1.0-AUG2018-NON-CONF.pdf>
- (4) <http://oncolex.no/Myelomatose>
- (5) <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
- (6) <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- (7) <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10412/documents>

Dato for første publisering 21.06.2019
Siste oppdatering 21.06.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_080

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, utgitt september 2018

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Det bør forventes til den internasjonale metodevurderingen er ferdigstilt

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

Navn: Bente Bryhn
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.7.2019 NEI ☐

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

Nytt virkestoff ved myelomatose

Saksnummer: 126-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Legemiddelverket
Dato:	29/7-2019

Bestilling for ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua)_ NSCLC

Bakgrunn

Denne saken var på agendaen i Bestillerforum i oktober 2018. En eventuell bestilling av metodevurdering av denne saken ble utsatt, ettersom det var usikkerhet knyttet til tidspunkt for MT for legemiddelet.

Legemiddelet har nå fått følgende godkjente indikasjon:

Lorviqua er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der sykdommen har progrediert etter:

- *alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller*
- *krizotinib og minst én annen ALK-TKI.*

På bakgrunn av dette, ber Legemiddelverket Bestillerforum om å ta stilling til om det skal bestilles en metodevurdering. Firma har levert dokumentasjonspakke.

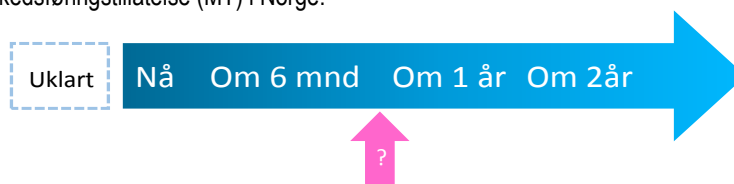


Lorlatinib til andrelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft, luftveier
Virkestoffnavn: Lorlatinib
Handelsnavn:
ATC-kode: L01X
MT søker/innehaver: Pfizer Ltd. (1)
Finansieringsordning: 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 i USA (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Lorlatinib virker ved å hemme anaplastisk lymfom kinase (ALK) og ROS1 reseptor tyrosin kinaser og på den måten indukere celledød og hindre økt vekst av kreftceller. Den nye metoden er rettet mot ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft, og vil være annenlinjebehandling etter tidligere bruk av ALK-hemmer.

Legemidlet administreres peroralt (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge, og på verdensbasis er det den vanligste kreftformen. I 2016 ble det registrert 3080 nye tilfeller i Norge, og sykdommen forårsaket samme år 2234 dødsfall – flere enn noen annen kreftform. ALK-translokasjonen er påvist i 2-5 % av NSCLC pasienter, og synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men kan forekomme i alle aldre og også hos røykere 3.

Dagens behandling

Dagens behandling av pasienter med verifisert ALK-mutasjon består av TKI-behandling med crizotinib i førstelinje inntil progresjon, etterfulgt av ceritinib eller alectinib. I videre linjer kan platinumdublett være aktuelt etterfulgt av immunterapi hos pasienter med påvist PDL1-uttrykk i tumor. Immunterapi direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater uavhengig av PD-L1 uttrykk (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2016_047 Alectinib \(Alecensa\)](#), [ID2017_019 Ceritinib \(Zykadia\)](#), [ID2017_041 Crizotinib \(Xalkori\)](#), [ID2017_064 Alectinib \(Alecensa\)](#), [Indikasjon II](#), [ID2017_086 Brigatinib](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert et pågående relevant internasjonalt prosjekt (4).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (2,5).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne over 18 år med bekreftet lokalavansert eller metastatisk ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (N=280) Åpen randomisert studie.	Lorlatinib 100 mg (4 x 25 mg) orale tabletter en gang daglig kontinuerlig	Aktiv komparator, crizotinib 250 mg (1 x 250 mg) orale kapsler 2 ganger daglig kontinuerlig	Primærmål: Progresjonsfri overlevelse Sekundærmål: Totaloverlevelse m. fler.	A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC NCT03052608 Fase III	Måling av primærutfall: estimert avslutning februar 2020. Estimert avslutning av studien oktober 2023.

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

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny behandling ved ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft
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 FHI: Metoden er en av mange nye legemidler for behandling av ALK positiv ikke-småcellet lungekreft. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene.

Hovedkilder til informasjon

1. *Specialist Pharmacy Service*. Hentet 13.07.2018 fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lorlatinib/>
2. *Lorlatinib (PF-06463922) for advanced ALK or ROS1 positive non-small cell lung cancer – second line*. (august 2017). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.
3. *Nasjonalt behandlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom* (oppdatert 09.08.2017). Helsedirektoratet. Hentet 13.07.2018 fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/epidemiologi>
4. *Lorlatinib for previously treated ALK-positive and ROS1-positive non-small-cell lung cancer ID1338*. [NICE technology appraisal guidance in development]. National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 12. juni 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10317>
5. *Orientering om nyt legemiddel: Lorlatinib*. (22. mars 2018). (Horizon Scanning). København: Amgros.

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018

Saksnummer: 127-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	15/08-2019

ID2018_004_Sykdomsbegrensende legemidler for behandling av attakkpreget multippel sklerose, inkludert rituximab. Fullstendig metodevurdering fra Folkehelseinstituttet

Fullstendig metodevurdering ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet 28.06.2019.

Bestillerforum RHF har bedt om at metodevurderingen diskuteres i møtet.

Vedlegg:

1. Metodevurdering som omhandler effekt, sikkerhet og juridiske aspekter
2. Rapport som omhandler helseøkonomiske analyser av de aktuelle legemidlene
3. Notat av førsteamanuensis Ingrid Mijeteig, UiB, som belyser etiske aspekter
4. Innspill fra Elisabeth Gulowsen Celius, Nevrologisk avdeling, OUS og Universitetet i Oslo

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2019_032
Metodens tittel:	Ocrevus til behandling av MS
*ID2016_XX	

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Elisabeth Gulowsen Celius
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nevrologisk avdeling, OUS og Universitetet i Oslo
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	uxelgu@ous-hf.no

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/Nei
Hvis metoden er i bruk: Nei, ikke tilgjengelig. Noen få har fått behandling i Norge på unntak. 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: Se punkt 4 for redegjørelse

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Ja, til behandling av pasienter med svært aktiv MS.

4. Øvrige kommentarer

MS er en kronisk neurologisk sykdom med debut hos unge voksne i aldersgruppen 20-40 år. Forekomsten i Norge er 203/100.000, dvs at ca 12.000 personer lever med sykdommen i dag. Vi har gjennom de siste 22 årene fått flere ulike medikamenter på markedet og har derigjennom fått muligheten til å gi behandling og bremse sykdomsutviklingen hos flertallet av de som nå diagnostiseres. Felles for medikamentene er at de har best effektivitet tidlig i sykdommen / hos yngre pasienter med mindre grad av handicap. Ettersom sykdommen utvikler seg reduseres mulighetene for å påvirke med de behandlingene vi har tilgjengelige i dag.

Medikamentene vi har tilgjengelige har ulike virkningsmekanismer og ulik effekt på sykdommen. I økende grad må man gjøre individuelle vurderinger og velge den behandlingen som er riktig for den aktuelle pasienten – en vurdering basert på sykdomsaktivitet, alder, kjønn, komorbiditet, livssituasjon, jobb og reisevirksomhet, mulig fremtidig ønske om barn etc. Som i alle andre felt blir behandlingen i stadig større grad persontilpasset. Tilgjengelige, oppdaterte nettverksmetaanalyser viser at det er effektforskjeller mellom de ulike tilgjengelige medikamentene, og det er all grunn til å tro at den pågående metodevurderingen vil komme frem til samme resultat.

Ocrevus har ved to anledninger vært til behandling i Beslutningsforum og ikke blitt innført. Det er rimelig å anta at man ønsker at det behandles med rituximab i stedet – dette fremgår også tydelig av den siste LIS-anbefalingen.

For oss som behandler pasientene er dette svært problematisk. Rituximab har vært benyttet i relativt stor grad i deler av Sverige, men data derfra baserer seg på ulike doseringer og ulike intervaller. Graden av oppfølging er også varierende – og en nettopp publisert validering av det svenske registeret konkluderer med underrapportering av relapse og MR-funn (Alping, P et al, 2019). For sikkerhet registreres i utgangspunktet kun bivirkninger som har direkte betydning for skifte av behandling, andre bivirkninger registreres vanligvis ikke. Det er ikke noen studier som dirkte sammenligner aktuell dosering av Ocrevus med de dosene rituximab som har vært benyttet. Ocrevus er humanisert utgave av Rituximab, Ocrevus er mindre immunogent og har lengre halveringstid. Antagelser om sammenlignbar effekt er grunnlagte for bruk av Rituximab i deler av Sverige og ved enkelte sykehus i Norge, men det finnes foreløpig ingen dokumentasjon. I utlandet forøvrig er bruken av Rituximab meget begrenset, det er kun i spesielle tilfeller man har valgt dette (i tråd med vanlig off-label-bruk).

Vi vet at tidlig, effektiv behandling er viktig for å forebygge varig handicap og til pasienter med svært aktiv sykdom ønsker vi å benytte godt dokumenterte preparater. På grunn av pågående vurdering av mulige bivirkninger knyttet til alemtuzumab er indikasjonen for bruk av dette (mulig midlertidig) innskrenket. De andre aktuelle, godt dokumenterte alternativene til disse pasientene er Ocrevus og Tysabri. Tysabri er kun et alternativ til JC-virus negative pasienter (dvs knapt halvparten av pasientpopulasjonen). Våre kolleger internasjonalt har muligheten til å benytte Ocrevus og gjør dette – men vi kan ikke tilby det til våre pasienter og det er lite tilfredsstillende. Mange pasienter risikerer derfor å få suboptimal behandling.

Det er anført fra HSØ fagdirektør Jan Frich på LIS-møtet i januar at samfunnet pr i dag bruker store summer på MS-behandling og at det er vanskelig å øke dette. Det stemmer at man bruker store summer, men det dyreste alternativet er fravær av effektiv behandling og utvikling av varig handicap som medfører uførhet. Vår erfaring de senere årene med de nye medikamentene er at betydelig flere pasienter kan fortsette i jobb, velger å få barn – og i det hele tatt kan leve et ganske normalt liv. Det er også svært dyrt for samfunnet med feil behandling /mindre effektiv behandling medførende behandlingsbytter etc. Mhp reduksjon i kostnader til MS-behandling bør fokus settes inn på rett behandling til rett pasient og til rett

tid, reduksjon i feilbehandling **og** avslutning av behandling når det ikke lenger er forventet effekt/ikke behov.

En håper Beslutningsforum kan revudere Ocrevus og snarest mulig gi oss muligheten til å behandle enkelte av våre pasienter med dette effektive, godt dokumenterte alternativet.

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: Jeg har mottatt honorar for foredrag og rådgivning fra alle firmaene som har MS-medikamenter på markedet (alt er alltid oppgitt). Avdelingen har mottatt forskningsmidler (unrestricted grants) fra Novartis, Biogen og Genzyme)

Saksnummer: 128-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	13.08.2019

ID2018_089_Fingolimod (Gilenya) til behandling av RRMS hos barn og unge. Hurtig metodevurdering med supplerende notat fra Statens legemiddelverk samt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS

Hurtig metodevurdering med tilhørende prisnotat ble oversendt for klarering hos Bestillerforum RHF 28.06.2019.

Bestillerforum RHF har bedt om at metodevurderingen diskuteres i møtet.

Vedlegg:

1. Hurtig metodevurdering fra Statens legemiddelverk (datert 24.06.2019)
2. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS (datert 28.06.2019)
3. Notat fra Statens legemiddelverk (datert 02.07.2019)

Saksnummer: 129-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	13.08.2019

**ID2018_086_Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom.
Hurtig metodevurdering fra Statens legemiddelverk samt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS**

Hurtig metodevurdering med tilhørende prisnotat ble oversendt for klarering hos Bestillerforum RHF 28.06.2019.

Bestillerforum RHF har bedt om at metodevurderingen diskuteres i møtet etter innspill fra Helse-Sør-Øst RHF.

Vedlegg:

1. Hurtig metodevurdering fra Statens legemiddelverk (datert 21.05.2019)
2. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS (datert 28.06.2018)

Saksnummer: 130-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	13.08.2019

**ID2019_009_Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtecPLUS).
Oppfølging av Sak 21-19 (Bestillerforum RHF 25.02.2019).**

Forslaget som er sendt inn av Roche Diagnostics Norge var oppe i Bestillerforum RHF 25.02.2019.

Fra Protokollen til Bestillerforum RHF 25.02.2019, sak 21-19:

«Finnes det andre tester som bør vurderes eller som foreslått metode bør vurderes mot?
Har Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet ytterligere innspill i forhold til hvordan saken
bør håndteres videre?

Beslutning:

Bestillerforum RHF uttrykker at det i samsvar med intensjonene for systemet Nye metoder skal være en vei inn i spesialisthelsetjenesten for alle metoder. I tråd med dette er det derfor riktig at saker om teknologi som foreslås brukt i nasjonale screeningprogram blir vurdert i Nye metoder.

Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for Bestillerforum RHF om å kontakte Styringsgruppen for livmorhalsprogrammet for innspill i saken.»

Vedlegg:

1. Innspill fra Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet

Vedlegg:

Til Nye Metoder

Vi har som tidligere avtalt behandlet saken 'CINtec PLUS' i møte den 19 juni med Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet.

Styringsgruppen (SG) ser behov for en kunnskapsoppsummering av den immunhistokjemiske metoden Ki67 og P16, men tenker at forslaget IKKE må gå til beslutning i beslutningsforum. Det er flere grunner til dette:

1) Livmorhalsprogrammet (Lp) er for tiden i endring ved at HPV testing implementeres for kvinner i alderen 34-69 år. Denne implementeringen skal være ferdig implementert nasjonalt innen år 2022 med mulige forsinkelser frem til år 2023. Det er derfor IKKE ønskelig at nok en metode inkluderes i dagens Lp

2) Dagens Lp følger en nasjonal screening-algoritme som viser hvordan og med hvilken metode deltagende kvinner skal testes og hvordan de skal følges opp ved positive funn. Både cytologi og HPV testing benyttes i henholdsvis primær-screening (første test) og i sekundær-screening (andre test) avhengig av en rekke kriterier. Hvilke HPV-tester som kan benyttes i Lp og som gis rett til refusjon av HELFO, vurderes av en ekspertgruppe nedsatt av Helsedirektoratet. Ekspertgruppen vurderer HPV-tester etter anmodninger fra produsentene og "godkjente" HPV-tester er oppgitt på Krefregisteret og Helsedirektoratets hjemmesider. Dette systemet er godkjent av Helse- og omsorgsdepartementet. I dag brukes det kun HPV tester i Lp som er "godkjent" av ekspertgruppen.

En helt ny metode kan ikke implementeres i dagens screeningprogram uten at den nye test-metoden er funnet å ha en plass i dagens algoritme. En slik vurdering må typisk først behandles av a) rådgivningsgruppen til Lp før b) Styringsgruppen for Lp, før selve testen vurderes av c) ekspertgruppen som i dag vurderer HPV tester på oppdrag av Helsedirektoratet.

Dette er litt komplisert men om ønskelig kan jeg gjerne delta på et møte eller lignende for å forklarer om prosessen for "godkjenning" av dagens tester i Lp.

Det er videre noen feil påstander i forslaget stilt av Roche.

I Forslagsstillers tittel står det:

"Bedre triage av HPV DNA positive primærprøver i livmorhalsprogrammet, for å redusere unødvendig kolposkopi/biopi."

I dagens algoritme for Lp tas det ikke vesentlig flere kolposkopier/biopsier i HPV-armen enn i cytologiarmen. Algoritmen ble endret i 2018 nettopp for å redusere antall unødige kolposkopier/biopsier i HPV armen. Kvinner med positiv HPV test og lavgradig celleprøve, skal i hht algoritmen vente i 12 måneder før ny HPV-test. Kvinner med positive HPV-test og normal celleprøve skal vente 12 til 24 måneder avhengig av om det foreligger HPV type 16/18 eller andre typer. Bruk av den foreslåtte algoritmen ned CINtec PLUS fra Roche er basert på praksis i USA, og vil medføre vesentlig flere henvisninger til kolposkolpi og biopsi enn den norske algoritmen.

NYE METODER

Dere spør også i deres e-post datert 4 mars 2019: "*Finnes det andre tester som bør vurderes eller som foreslått metode bør vurderes mot?*"

Både metylering, HPV mRNA testing og utvidet genotypen ut over HPV 16/18 kan være aktuelle i triage av kvinner med positiv HPV DNA test. Det vil nok komme mer data på dette i løpet av få år. Så langt er det cytologi i triage av kvinner med positiv HPV DNA test som er best dokumentert. Det vil ta 2-3 år for Kreftregisteret får data fra endringen av algoritmen i 2018. Generelt er det lurt å ikke gjøre for mange endringer i screening programmet samtidig. Fotodynamisk behandling (PDT) av kvinner med HPV-infeksjon kan redusere behovet for å følge opp kvinner med positive HPV-test i flere år. Slik PDT behandling kan ha en fremtidig plass i Lp og som det også vil være behov for en kunnskapsoppsummering om.

Med vennlig hilsen
Trude Andreassen
Seniorrådgiver
Avdeling spesialisthelsetjenester
Tlf 992 65 740



Pb 220, Skøyen, 0213 Oslo,
Vitaminveien 4, 0483 Oslo
Tlf.: 810 20 050, postmottak@helsedir.no
www.helsedirektoratet.no

Saksnummer: 132-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	16.08.2019

Endring i referat til sak 62-19; ID2019_039_Quizartinib til andrelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML)

Hva saken omhandler i korte trekk

Det foreligger ikke et Compassionate Use (CUP) program for legemidlet. Firma har gjort oss oppmerksomme på at referatet kan gi et feilaktig inntrykk. Sekretariatet oppdaterer referat fra 29.04.2019 ved å fjerne setningen; «Pasientene har i dag tilgang til legemiddelet via Compassionate Use program.»

Bakgrunn for saken

- I møtet 29.04.2019 ble Bestillerforum RHF informert om at det foreligger et Compassionate Use (CUP) program for legemidlet.

- I protokollen fra møtet står det som følger på aktuell metode:

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

Beslutning:

Bestillerforum RHF avventer bestilling av nasjonal metodevurdering inntil indikasjonen for markedsføringstillatelse (MT) er klar.»

- Firma, Daiichi Sankyo, henvendte seg til sekretariatet i juli 2019 med følgende kommentarer:

*Etablering av CUP for Quizartinib i Norge er godkjent fra Legemiddelverket. Dog er ikke standardavtale inngått.

* Referatet kan gi et feilaktig inntrykk av at legemiddelet er tilgjengelig for pasienter i RHF-ene

- Sykehusinnkjøp HF bekrefter at det ikke foreligger en signert avtale, og dermed ikke en CUP.

- Sekretariatet har ellers ikke noen informasjon som tilsier at indikasjonen for MT er klar.

Saksnummer: 133-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Martin Lerner og Ingrid Kristine Ohm
Dato:	16.08.2019

Implanterbar mini-teleskoplins (Implantable Miniature Telescope) ved avansert aldersrelatert makuladegenerasjon ID2017_014

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag om hurtig metodevurdering ble gitt til Folkehelseinstituttet 20.03.2017 basert på metodevarsel. Dokumentasjonspakke er ikke blitt mottatt.

Bakgrunn for saken

Det vises til sak 214-18 i Bestillerforum RHF den 17.12.2018 da FHI gjennomgikk ikke-iverksatte oppdrag fra tidligere. Forumet besluttet at FHI gjennomgår metodevarslene og oppdaterer dem med nye studier som er tilkommet. Bestillerforum RHF får tilsendt de oppdaterte metodevarslene. Sakene kan da enten bestilles ved at det gjøres metodevurdering uten dokumentasjonspakke fra leverandør eller lukkes.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Vedlagt er oppdatert metodevarsel ILM nr 001 2017 (ID2017_014) datert 14.6.2019.

Implanterbar mini-teleskoplinse (Implantable Miniature Telescope) ved avansert aldersrelatert makuladegenerasjon

Kategori: Utstyr; Prosedyre

Bruksområde og fagområde: Spesialisthelsetjenesten; Øye

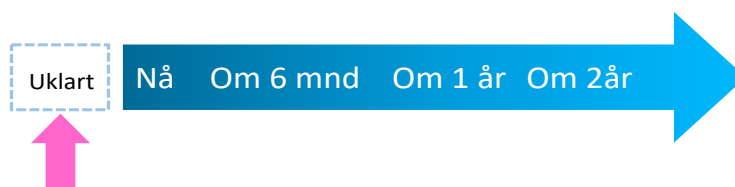
Navn: Implanterbar mini-linse

Produktnavn og produsenter: Implantable Miniature Telescope; [VisionCare](http://visioncareinc.net/)

Søkestermer/synonymer: miniature telescope prosthesis; miniature lens; **Macular Degeneration**; Age-Related Maculopathy; Macular Dystrophy; AMD; aldersrelatert makuladegenerasjon;

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv tilgjengelighet i Norge:



I følge produsentens hjemmeside (<http://visioncareinc.net/>) ble metoden FDA godkjent i 2010 og metoden er også CE-merket (tidspunkt ikke oppgitt). I USA tilbys metoden i en større oppfølgingsstudie med vekt på sikkerhet. Vi er ikke kjent med at metoden tilbys i Norge, men den er tilgjengelig i England som del av registrert utprøving (1). Det finnes andre typer implanterbare mini-linser for samme indikasjon, men dokumentasjonen for klinisk bruk for disse er mer begrenset (1,2) og metodene er derfor ikke omfattet av dette metodevarselet.

Finansieringsordning

- | | |
|------------------|-------------------------------------|
| Sykehus | ☐ |
| Blå resept | ☐ |
| Egenfinansiering | ☐ |
| Usikkert | ☒ |

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden består av et lite glassteleskop som implanteres i øyet til personer med ødelagte netthinner av typen irreversibel, fremskreden aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), hvor det er utviklet en blind flekk i sentralsynet på begge øynene (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Makula er den del av netthinnen hvor skarpsynet sitter. AMD utvikler seg i to former. Den vanligste formen er tørr makuladegenerasjon, hvor sansecellene dør og synet forverres sakte. Den andre typen er våt makuladegenerasjon, hvor små blodkar vokser på baksiden av øyet. Disse lekker blod og væske, og gir raskere synstap. Tørr makuladegenerasjon kan slå over til den våte typen. Over år vil synet gradvis bli dårligere, særlig midt i synsfeltet og pasientene mister evnen til å lese og gjenkjenne ansikter og liknende. Sykdommen rammer årlig anslagsvis 20 000 nye pasienter i Norge. Den "tørre" formen utgjør majoriteten (ca. 90%) av pasientene (3). Vi vet ikke hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden i Norge.

Dagens tilbud

AMD kan ikke forebygges med noen kjent behandling. Noen leger anbefaler at man prøver å bremse synstapet ved å bruke kosttilskudd som inneholder betakaroten, vitamin C, vitamin E og sink, men effekten er usikker. Ved våt AMD kan laserbehandling inkludert fotodynamisk terapi, eller legemiddelbehandling med ranibizumab eller bevacizumab som hemmer human vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) være aktuelle (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

-Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge

-Vi har identifisert en engelsk tidlig-vurdering utarbeidet som kunnskapsgrunnlag for anbefalinger (2). I databasen over pågående systematiske oversikter (PROSPERO) har vi identifisert flere protokoller, inkludert en Cochrane protokoll (ikke vist),

men kjenner ikke til ferdigstilte systematiske oversikter.

Oppdatering per 14.6.2019:

Metodevurderinger - norske

- Det ble bestilt hurtigmetodevurdering av metoden i Bestillerforum RHF den 20.3.2017. FHI har forsøkt å komme i kontakt med firmaet, men har ikke lyktes. Det forventes da ikke å mottas dokumentasjonspakke som er nødvendig for å kunne gjennomføre en hurtigmetodevurdering som bestilt.

Metodevurderinger eller systematiske oversikter – internasjonale

NICE-rapporten fra 2016 med anbefalinger om bruk av implanterbar mini-teleskoplins ved avansert aldersrelatert makuladegenerasjon skal revideres i september 2019 (1). De senere år er det kommet systematiske oversikter og metodevurderinger om makuladegenerasjon og implanterbar mini-teleskoplins (5, 6), hvor også kostnadseffektivitet vurderes (7).

Metodevarsel

Det finnes internasjonale metodevarsel, men disse er godt over 10 år gamle (2004-2007).

Kliniske studier

Flere kliniske studier som involverer makuladegenerasjon og implanterbar mini-teleskoplins er relativt nylig fullført, og et par kliniske studier er pågående (se under).

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
Voksne ≥ 65 år, makuladegenerasjon, n=75	Implanterbart miniteleskop	Ingen komparator	Uønskede hendelser, 3 år oppfølging	NCT03011554	2022
Voksne >65 år med alvorlig bilateralt endestadium synstap grunnet AMD, n=770	Implanterbart miniteleskop	Ingen komparator	Sikkerhet: Insidens av hornhinneødem fem år etter implantasjon	NCT01757132	2028

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒	Behandlingsmål er gjenopprettelse av noe restsyn
Sikkerhet/bivirkninger	☐	
Kostnader/ressursbruk	☐	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☐
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. National Institute for Health and care Excellence (NICE) [Miniature lens system implantation for advanced age-related macular degeneration Interventional procedures guidance \[IPG565\] September 2016](#)
2. National Institute for Health and care Excellence (NICE) [Interventional procedure overview of implantation of miniature lens systems for advanced age-related macular degeneration](#)
3. Fotodynamisk terapi ved aldersrelatert makuladegenerasjon. Tidlig identifikasjon og vurdering av metode. SMM-rapport nr. 3/2000. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2000.
4. <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/60822>
5. Waugh N, Loveman E, Comquitt J, Royle P, Yeong JL, Hoad G & Lois N. Treatments for dry age-related macular degeneration and Stargardt disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2018;22(27)

6. Gupta A, Lam J, Custis P, Munz S, Fong D, Koster M. Implantable miniature telescope (IMT) for vision loss due to end-stage age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD011140. DOI: 10.1002/14651858.CD011140.pub2.
7. Brown, Gary C. et al. Comparative Effectiveness and Cost-Effectiveness of the Implantable Miniature Telescope, Ophthalmology, Volume 118, Issue 9, 1834 - 1843

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslng.

Første varsel Februar 2017

Siste oppdatering 12.06.2019 (alle lenker sjekket)

Oppdatering per 14.06.2019 - oppsummert

- Dokumentasjonsgrunnlaget for metoden er større nå enn da varselet først ble laget i 2017. Det foreligger blant annet kliniske studier, samt systematiske oversikter.
- Det ble bestilt en hurtig metodevurdering om metoden i 2017. FHI har ikke kommet i kontakt med produsent, og har ikke fått dokumentasjonspakke som skal ligge til grunn for utarbeiding av hurtig metodevurdering.
- Ved kontakt i juni 2019 informerer firmaet (ved Blake D. Michaels; president and CEO for VisionCare) om at de på nåværende tidspunkt hverken har etablert seg i Norge eller i Skandinavia generelt. I Europa er linsene til VisionCare hovedsakelig brukt i Storbritannia, og noen i Spania og Irland. De fleste linsene er implantert i USA (firmaet er etablert i California, USA). Med hensyn på fremtiden ønsker VisionCare å etablere seg bedre i Europa, men har foreløpig ikke gjort det. De oppgir videre at de har begrenset godkjenning innen NHS i Storbritannia, men at de arbeider for å bedre dette.

Saksnummer: 134-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet, ved Martin Lerner og Ingrid Kristine Ohm
Dato:	20.06.2019

ID2016_014 Hurtigtest for måling av infliximab i serum hos pasienter med ulike inflammatoriske sykdommer

Hva saken omhandler i korte trekk

I forslaget som ble sendt til Bestillerforum RHF fra Lab-Tech den 7.3.2016, virker det som om Lab-Tech ber om å få inkludere sitt produkt i en stor norsk klinisk studie som skal studere effekt av therapeutic drug monitoring i pasienter som bruker infliximab. Denne studien (NOR-DRUM) er pågående; den ble startet i 2017 og er forventet avsluttet 2020-2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03074656>

Som følge av forslaget innsendt fra firmaet ble det på møte i Bestillerforum RHF den 25.4.2016 gitt oppdrag om en hurtigmetodevurdering fra FHI. FHI har vært i kontakt med firmaet, men har ikke mottatt dokumentasjonspakke.

Bakgrunn for saken

I forslaget av 2016 oppgir Lab-Tech følgende:

Dagens (per 2016) metode er ELISA-test, og prøvesvar mottas etter 5-20 dager. Metoden som Lab-Tech promoterer er utviklet av Bühlmann Laboratories. Dette er en hurtigtest hvor prøvesvaret kan avleses kort tid etter analysen. Hurtigmetoden er ikke i bruk i Norge (per 2016). På Bühlmanns nettsider oppgis det at analysetiden er ca 15 minutter og at deteksjonsgrensen er 0,15 µg/ml. Metoden krever Quantum Blue® Infliximab analyse kit og Quantum Blue® Reader analyseapparat.

På nettsidene til OUS står følgende om infliximab analyse:

Avdeling for medisinsk biokjemi ved Radiumhospitalet gjennomfører analysene på infliximab og eventuelt antistoffer mot infliximab. Analysemetoden er en 3-trinns immunofluorometrisk metode på analyseinstrumentet AutoDELFIA. Svartid oppgis å være 1-2 arbeidsdager etter mottatt prøve til konsentrasjonsmåling av infliximab. Konsentrasjonsområde som måles: 1-100 mg/L. Antistoff mot infliximab etterrekvireres av laboratoriet dersom nivået måles til <1 mg/L (= 1 µg/ml), og analyseres ikke ved infliximab >5 mg/L (5 µg/ml).

Andre (mulige) analysemetoder:

Matriks Biotek Shikari® Q-Inflix: ELISA-metode for kvantitativ analyse av fritt infliximab i serum og plasmaprøver. Krever 10 µl prøvevolum. Analysetid tar 70 minutter. Deteksjonsgrense er 100 ng/ml.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Siden forslaget kom i 2016, ser det ut til å ha kommet flere nye analysemetoder av infliximab, og man kan vurdere om det er behov for en sammenlikning av metodene. Forslaget fra Lab-Tech er imidlertid et spesifikt ønske om å inkludere sin test i NOR-DRUM-studien og ikke for generell implementering på det norske markedet. Ettersom FHI gjennom kontakt med firmaet har fått vite at de ikke kommer til å sende dokumentasjonspakke for analysemetoden, bør Bestillerforum RHF vurdere om det fortsatt er aktuelt å opprettholde oppdraget om hurtig metodevurdering for denne metoden.

Forslag til nasjonal metodevurdering

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): ☐

Kontaktinformasjon:

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

Lab-Tech AS

Navn på kontaktperson:

Mona Røseth

Telefonnummer:

kontor: 66982440 mobil: 91113251

E-postadresse:

mona@lab-tech.no

Sted og dato:

Asker, 07.03.2016

1. Tittel på bestillingen:

Hurtigtest for måling av infliximab (IFX) i serum ("trough levels") hos pasienter med ulike inflammatoriske sykdommer.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Pasienter som blir behandlet med IFX kommer alltid til rutinemessige blodprøver (plasma) (Hb, CRP, hvite mm) noen timer før behandlingen starter. Da kan laboratoriet også ta et serum som er enkelt og billig. Dette serumet benyttes til Bühlmann's IFX hurtigtest, som er basert på en lateral flow metode. Monoklonale antistoff mot IFX reagerer ved at 70µl serum dryppes i brønnen på hurtigtesten. Etter 15 min inkubasjon leses kassetten av i en liten QB analysemaskin (17,5x17x4,5 cm). CV 5% dynamisk range 3-7 mg/l som er anbefalt terapeutisk område for IFX-behandling.

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

I dag sender man en serumprøve til Radiumhospitalet når pasienten er inne for behandling, og mottar prøvesvar etter 5-20 dager. Dagens metode er en ELISA-test som er tidkrevende og arbeidskrevende og umuliggjør svar før infusjon.

4. Hva gjelder forslaget?

	Ja	Nei
En helt ny 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?	☐	☐

Quantum Blue® Infliximab Kvantitativ Lateral Flow Assay er en CE-merket hurtigtest. Den er optimalisert til dagens gull-standard av tilsvarende laboratorie ELISA test. Pasientens serumprøve analyseres på en hurtigtest-avleser. Selve analysetiden tar 15 minutter.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☐
Medisinsk utstyr/teknologi	☒
Prosedyre	☐
Screening	☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	☐
Organisatorisk oppsett av helsetjenesten	☐

Bühlmann Laboratories AG, Basel, Sveits har utviklet og CE godkjent hurtigtesten, som er den eneste infliximab hurtigtest på markedet. En stor norsk studie, som skal gå over 12 måneder med 500 pasienter med inflammasjon av ulike slag, vil startes opp i 2016. Studien har høy internasjonal standard. Resultatene av denne studien vil få direkte konsekvenser for behandling av pasienter med immunologiske inflammatoriske sykdommer som behandles med infliximab (Remicade®), biosimilar infliximab (bINX- Remsima® og Inflectra®), og andre anti-TNF α -medikamenter og i nær fremtid også Adalimumab (Humira). Studier har vist at man i dag over- eller underbehandler i over 50% av behandlingene, noe som kan få alvorlige konsekvenser for pasienten i tillegg til at overbehandling er svært kostbart for samfunnet. Dagens metode analyserer serum først i etterkant av behandlingen. Effekten av terapeutisk overvåkning av pasienter på TNF infliximab-preparater (TNF α) er for tiden et tema av stor interesse for klinikere både nasjonalt og internasjonalt. Data fra randomiserte studier mangler. Det er ytre ønske om et bedre alternativ, noe studien "A NORWEGIAN MULTICENTER TRIAL ASSESSING EFFECTIVENESS OF TARGETING BIOSIMILAR INFLIXIMAB TREATMENT BY THERAPEUTIC DRUG MONITORING" ønsker å studere. Dette er en stor norsk studie som skal finne sted i 2016-2017. Det er uttrykt ønske om å inkludere vår hurtigtest i denne store og viktige studien. Det forventes at denne studien vil bidra til en implementering av en tilnærming til personlig medisiner av anti-TNF α terapi, med en reduksjon i både under- og overbehandling. Underbehandling fører til tap av behandlingsrespons og overbehandling øker risikoen for mulige alvorlige bivirkninger.

Resultatene av denne studien vil trolig ha store økonomiske konsekvenser for samfunnet. Disse kostbare legemidlene blir brukt i mange kroniske sykdommer, og utgiftene til TNF α behandlinger er en økonomisk byrde i vestlige land. I Norge (befolkning på 5,2 mill) var kostnaden for infliximab 420 mill kroner (50 mill EUR) i 2014. Reduksjon i dagens overbehandling med infliximab og andre biologiske legemidler kan føre til betydelige besparelser.

Ved å inkludere denne hurtigtesten i studien ønsker man å vise at pasienter med kronisk inflammatoriske sykdommer av mange slag (ulike former for artritt, ulcerøs colitt, Crohn's etc) kan få korrekt behandling til rett tid.

6. Metodens bruksområde

Forebygging ☒

Utredning og diagnostikk ☒

Behandling ☒

Rehabilitering ☐

Spesialisthelsetjenesten ☒

Primærhelsetjenesten ☐

Sikre at pasienter med kroniske inflammatoriske sykdommer av mange slag (ulike former for artritt, ulcerøs colitt, Crohn's etc) får korrekt dosering og behandling til rett tid.

7. **Involverer metoden bruk av stråling** (ioniserende/ikke-ioniserende)? ☐

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

Nei.

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

Fagområdene som berøres er: Reumatologi og gastroenterologi. Metoden denne søknaden gjelder er utviklet for at pasienter med kroniske inflammatoriske sykdommer (Rheumatoid artritt, psoriasis artritt, ulcerøs kolitt, Crohn's sykdom mfl.) som behandles med ulike infliximab-preparater skal få en optimal behandling.

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

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

10. **Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger** (i samsvar med pkt. 8):

Hovedproblemstillingen: Dette er en ny, CE-merket metode som sikrer pasienten en bedre medisinerings enn dagens alternativ. Dette sikrer bedre helse og store økonomiske besparelser som følge av dagens overforbruk av dyre medikamenter.

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

For å bedre behandlingen av den enkelte pasient ved at IFX doseres korrekt hver gang.

12. **Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:**

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasientgruppen metoden er ment for omfatter en stor andel av befolkningen.
Det overordnede behandlingsmål for disse sykdommene er tidlig og aggressiv undertrykkelse av betennelse, og vedlikehold av remisjon eller lav sykdomsaktivitet for å hindre komplikasjoner og uførhet. TNF α anses andrelinjebehandling etter svikt av konvensjonell terapi i disse autoimmune sykdommer, men kan bli første-linje (induksjon) behandling hvis kostnadene reduseres.

Forventet effekt

Riktigere behandling, friskere pasienter, redusere feildosering av IFX og økonomisk gevinst.

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

ingen

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Man regner at 1% av befolkningen har leddgikt. De økonomiske konsekvensene av sykdommen er betydelige og amerikanske tall viser at 35% er uføre ti år etter at diagnosen er stilt.

Ca 40.000 (1%) av den norske befolkning har Ulcerøs colitt eller Crohn's sykdom. Studier viser at 60-70% av disse har god effekt av infliximab-behandling.

Hvis man regner med at omkring 1,5% av befolkningen lider av psoriasis og at 7% av disse får artritt, vil prevalensen (forekomsten) av PsA være 0,1%. Det vil si at 1 av 1000 nordmenn vil ha PsA. De fleste får diagnosen når de er mellom 20-40 år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Effekten av denne nye metoden forventes å være netto sparing. Trolig store beløp om man ser på såvel helse-effekt som rene kroner.

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

Vi forventer at de nasjonale faglige retningslinjene vil endres når denne testen har vi sin berettigelse.

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

A NORWEGIAN MULTICENTER TRIAL ASSESSING EFFECTIVENESS OF TARGETING BIOSIMILAR INFLIXIMAB TREATMENT BY THERAPEUTIC DRUG MONITORING. En studie som skal starte i 2016.

2015, Heading Back to the Trough (Levels of Biologics in IBD)

2015, Castelee, Trough concentrations of IFX guide dosing (Gastroenterology 2015)

2015, Infliximab Trough Concentrations 3µg_mL Are Associated with Clinical Response in Crohn Disease (Gastroenterology 2015)

2014, The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease (Gut)

2014, Utility of serum TNF-α, infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease (Gastroenterology 2014)

2013, Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in IBD

2013, Ulcerøs kolitt - Infliximab og Kolektomi (Årsoppgave UiT)

2012, Measurement of Infliximab and Anti-Infliximab Antibody Levels Can Help Distinguish Maintenance Versus Loss of Response (Gastroenterology and Hepatology)

2012, Low infliximab serum trough levels and

2010, Predicting the response to infliximab from trough serum levels (Gut)

- 14. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):**

Bühlmann Laboratories AG, Basel, Sveits www.buhlmannlabs.ch

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

Produktet har vært CE-merket og i salg fra januar 2016.

- 16. Fritekstrubrikk** (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Quantum Blue® Infliximab Kvantitativ Lateral Flow Assay har norsk bruksanvisning. Quantum Blue® er et enkelt, men meget avansert avlesningsapparat. Dette samme instrumentet kan også benyttes til andre av Bühlmann's analyser, som f.eks. calprotectin i serum, som også er en aktuell analyse for pasienter med artrose.

Saksnummer: 135-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Martin Lerner
Dato:	16.08.2019

MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi ID2016_080

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag om hurtig metodevurdering ble gitt til Folkehelseinstituttet 14.11.2016 basert på metodevarsel. Dokumentasjonspakke er ikke blitt mottatt.

Bakgrunn for saken

Det vises til sak 214-18 i Bestillerforum RHF den 17.12.2018 da FHI gjennomgikk ikke-iverksatte oppdrag fra tidligere. Forumet besluttet at FHI gjennomgår metodevarslene og oppdaterer dem med nye studier som er tilkommet. Bestillerforum RHF får tilsendt de oppdaterte metodevarslene. Sakene kan da enten bestilles ved at det gjøres metodevurdering uten dokumentasjonspakke fra leverandør eller lukkes.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Vedlagt er oppdatert metodevarsel ID2016_080 datert 27.6.2019.

MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi

Kategori: Utstyr; Prosedyre;

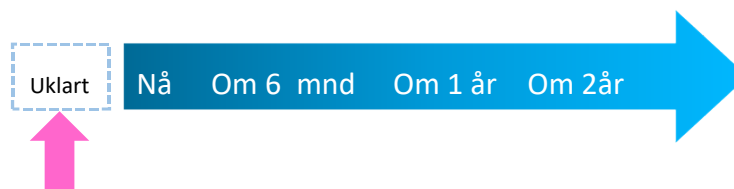
Bruksområde og fagområde: Spesialisthelsetjeneste; Kreft, Nevrologi; Kirurgi

Navn: MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi

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

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv



Tilgjengelighet i Norge:

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

Oppdatering per 27.06.2019:

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

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

Finansieringsordning

Sykehus ☒

Beskrivelse av den nye metoden

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

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

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

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

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

Dagens tilbud

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

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

Status for dokumentasjon

Oppdatering per 27.06.2019:

Metodevurderinger - norske

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

Metodevurderinger eller systematiske oversikter – internasjonale

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

Kliniske studier

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

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

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

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

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

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

Første varsel 28.09.2016

Siste oppdatering 27.06.2019, alle lenker sjekket.

Oppdatering per 27.06.2019 - oppsummert

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

Saksnummer: 136-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Martin Lerner
Dato:	16.08.2019

Fullstendig forsegling (Nellix EVAS) i behandling av abdominale aortaaneurismer ID2016_058

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag om hurtig metodevurdering ble gitt til Folkehelseinstituttet 22.08.2016 basert på metodevarsel. Dokumentasjonspakke er ikke blitt mottatt.

Bakgrunn for saken

Det vises til sak 214-18 i Bestillerforum RHF den 17.12.2018 da FHI gjennomgikk ikke-iverksatte oppdrag fra tidligere. Forumet besluttet at FHI gjennomgår metodevarslene og oppdaterer dem med nye studier som er tilkommet. Bestillerforum RHF får tilsendt de oppdaterte metodevarslene. Sakene kan da enten bestilles ved at det gjøres metodevurdering uten dokumentasjonspakke fra leverandør eller lukkes.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Vedlagt er oppdatert metodevarsel ID2016_058 datert 11.6.2019.

I mars 2019 meldte NICE at deres anbefaling trekkes tilbake og at CE-merking for metoden var trukket grunnet komplikasjoner med implantatet (<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg547>).

Fullstendig forsegling (Nellix EVAS) i behandling av abdominale aortaaneurismer

Kategori: Medisinsk utstyr; Prosedyre

Bruksområde og fagområde: Behandling; Spesialisthelsetjeneste; [Hjerte og kar](#); [Kirurgi](#); Radiologi

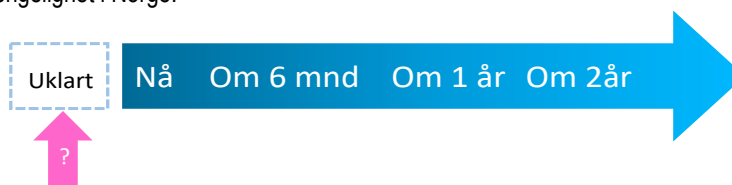
Navn: Endovaskulær forsegling

Produktnavn/produsent: Nellix EVAS/ Endologix, Inc

Søketermer/synonymer: endovascular aneurysm sealing; endovascular aneurysm repair; abdominalt aortaaneurisme; AAA; bukaortaaneurisme; **Aortic Aneurysm, Abdominal**; pararenal aortic aneurysm; juxtarenal aortic aneurysm; thoracoabdominal aortic aneurysm;

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv tilgjengelighet i Norge:



Metoden (Nellix EVAS) ble CE-merket i 2013, men vi kjenner ikke til bruk utenom forskning. Produsenten ([Endologix, Inc](#)) oppgir på sine hjemmesider at søknad om FDA-godkjenning er levert inn og at godkjenning for bruk utenom forskning i USA vil kunne foreligge i begynnelsen av 2017.

Oppdatering 11.06.2019: I august 2016 besluttet Bestillerforum RHF i Nye metoder (se Nye Metoder ID2016_058) at hurtig metodevurdering skulle gjennomføres ved Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet har ikke mottatt dokumentasjon fra produsent og har ikke kunnet iverksette vurderingen. I mars 2019 meldte engelske NICE at deres anbefaling trekkes tilbake og at CE-merking for metoden var trukket grunnet komplikasjoner med implantatet (<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg547>).

Finansieringsordning

Dersom metoden innføres er den aktuell for sykehusfinansiering.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden representerer en ny kirurgisk prosedyre for å behandle abdominal aorta aneurisme (AAA) basert på fullstendig forsegling av utposninger (anurismer) i bukdelen (abdominaldelen) av hovedpulsåren (aorta) ved hjelp av en polyetylen glykol (PEG) basert polymer. Metoden utføres endovaskulært og omfatter to behandlingskatetre for innsetting av ballongutvidbare stenter, en ekstern enhet for å kontrollere innsettingen, og en dispenser og sprøyte for levering av polymeren. Under prosedyren blir katetrene ført inn i aneurismet via femoralarteriene. Stentene føres inn og utvides via ballongsystemet. Polymeren sprøytes inn slik at hele utposningen fylles opp. Resultatet er en fullstendig forsegling av AAA-utposningen. Produsenten oppgir at metoden, i mindre grad enn eksisterende endoskopisk behandling av AAA, påvirkes av pasientens anatomi.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

AAA er en svekkelse i åreveggen av bukdelen av hovedpulsåren som resulterer i en unormal utposning (aneurisme). Dersom aneurismet sprekker (ruptur), er tilstanden livstruende og krever akutt operasjon / intervensjon. Jo større utposningen er, jo større er sjansene for ruptur. Som hovedregel er det indikasjon for operasjon hvis diameter av aneurismet er 6 cm eller mer. Alder, leveutsikter, allmenntilstand, eventuell bindevevssykdom og organfunksjon har også betydning for fastsettelse av operasjonsindikasjon og valg av metode. I en norsk studie fra 2001 av kvinner og menn i alderen 25 til 84 år ble det påvist aneurisme hos 4,1 % av mennene og 1,5 % kvinnene, men bare et fåtall av disse vil ha behov for operasjon (2). I Norge er antall operasjoner (akutte og elektive) ca. 800 per år. Risiko for AAA øker med alder, påvirkes av genetiske faktorer, livsstil og blodtrykk. Vi er usikre på om metoden er beregnet til spesifikke undergrupper av AAA. Tilstanden er livstruende dersom utposningen sprekker (ruptur) og krever akutt operasjon. Risikoen for ruptur øker med utposningens diameter. Ruptur av AAA er årsak til 1 til 2 % av dødsfallene i den vestlige verden.

Dagens tilbud

De som får påvist høyrisiko AAA, blir tilbudt en preventiv operasjon for å redusere risikoen for ruptur. Operasjonen foregår enten ved åpen operasjon eller ved innvendig armering av åren (behandling med stentgraft). Ikke alle pasienter kan i dag behandles endovaskulært.

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge. Et engelsk metodevarsel (1) var vår første kilde til metoden. I denne oppdateringen har vi identifisert engelske nasjonale anbefalinger med tilhørende oppsummering av kunnskapsgrunnlag (2).

Kliniske studier

Kliniske studier omfatter bare studier uten kontrollgrupper (se tabell for de to største). Studiene er pågående, men foreløpige data for et utvalg pasienter foreligger som fagfellelvurderte publikasjoner (ikke vist). Det foreligger også publiserte data fra andre mindre pasientserier uten kontrollgrupper (ikke vist).

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer *	Forventet ferdig
Voksne med AAA =>5,5 cm eller =>4,5 cm med økning (N= 289 planlagt)	Nellix System	---	Sikkerhet Effektivitet: fravær av ruptur Prosedyresuksess 3 mnd-5 år	NCT01726257	2021 Data fra 150 pasienter er tilgjengelig i publikasjon fra januar 2016
Voksne med AAA =>5,5 cm eller =>4,5 cm med økning	Nellix system	---	Sikkerhet Effektivitet: fravær av ruptur Prosedyresuksess 3 mnd-5 år	NCT02018744 Multisenter observasjons- studie	Pågående Ferdig 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒	Relevante utfallsmål omfatter blant annet overlevelse og fravær av ruptur. Metoden kan potensielt føre til færre reinnleggelser på grunn av lekkasjer assosiert med bruk av stent og stentmigresjon. I engelske anbefalinger fremheves det at det er usikkerhet knyttet til effekt særlig på lang sikt (2). Sannsynligvis foreligger det studier som sammenlikner åpen kirurgi og endovaskulær kirurgi, men i liten grad studier som direkte sammenlikner ulike andre former for endovaskulær kirurgi og ingen studier som direkte sammenlikner denne metoden med dagens tilbud.
Sikkerhet/bivirkninger	☒	I følge produsenten vil metoden gi færre komplikasjoner enn endovaskulær behandling av AAA.
Kostnader/ressursbruk	☒	Vi kjenner ikke til kostnadene forbundet med metoden
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Det er behov for opplæring. Metoden kan muligens gi et nytt tilbud til pasienter som i dag ikke har et tilbud om endovaskulær behandling
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Overvåking av implantatet etter innsetting kan utføres med ultralyd, mens eksisterende implantater må ifølge produsenten overvåkes med CT.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Hurtig metodevurdering	☒	Metoden er trukket fra markedet og vurdering anses ikke lenger å være aktuelt. (11.06.2019)
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Horizon Scanning Research and Intelligence Centre, UK. [Nellix® EndoVascular Aneurysm Sealing System for abdominal aortic aneurysm repair, July 2014](#)
2. [NICE, UK, Endovascular aneurysm sealing for abdominal aortic aneurysm, feb 2016](#)
3. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK et al. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø Study. Am J Epidemiol 2001; 154: 236–44.

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarsling.

Første varsel	Første versjon av metodevarselet ble publisert i MedNytt i februar 2015.
Oppdateringer	18.08.2016 – alle lenker sjekket. Oppdateringen omfatter informasjon om engelske anbefalinger fra februar 2016 og status for FDA godkjenning
Siste oppdatering	11.06.2019 – Metoden har mistet CE merke: Oppdateringer i rød skrift.

Saksnummer: 137-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Martin Lerner
Dato:	16.08.2019

Ny type ballongkateter (Lithoplasty® balloon catheter) til intravaskulær litotripsi ved behandling av perifer arteriesykdom
ID2016_008

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag om hurtig metodevurdering ble gitt til Folkehelseinstituttet 14.3.2016 basert på metodevarsel. Dokumentasjonspakke er ikke blitt mottatt.

Bakgrunn for saken

Det vises til sak 214-18 i Bestillerforum RHF den 17.12.2018 da FHI gjennomgikk ikke-iverksatte oppdrag fra tidligere. Forumet besluttet at FHI gjennomgår metodevarslene og oppdaterer dem med nye studier som er tilkommet. Bestillerforum RHF får tilsendt de oppdaterte metodevarslene. Sakene kan da enten bestilles ved at det gjøres metodevurdering uten dokumentasjonspakke fra leverandør eller lukkes.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Vedlagt er oppdatert metodevarsel ID2016_008 datert 27.6.2019.

Ny type ballongkateter (Lithoplasty® balloon catheter) til intravaskulær litotripsi ved behandling av perifer arteriesykdom

Type metode	Utstyr
Område	Hjerte og kar
Generisk navn	Ballongkateter til intravaskulær litotripsi
Produktnavn	Intravascular Lithotripsy (IVL) System
Produsenter	Shockwave Medical Inc
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Oppdatert per 27.06.2019:

Metoden er tatt i begrenset bruk i Norge, og til en annen indikasjon enn beskrevet i dette metodevarsel tidligere (se nedenfor). Ifølge leverandøren har metoden blitt brukt 6 ganger i Norge for å sikre passasjen i tarmbeinsarterien (arteria iliaca communis) i forbindelse med endovaskulær behandling av abdominalt aortaaneurisme (EVAR) eller ved kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR). Ifølge leverandøren har interessen blant karkirurger for å bruke metoden ved behandling av perifer arteriesykdom hittil vært lav.

Til orientering: Den samme produsenten tilbyr også tilsvarende teknologi for koronar bruk. Ifølge informasjon fra leverandøren har dette fått bred nasjonal etablering og har vært brukt opptil ca. 80 ganger i Norge i det siste året. Legg merke til at denne oppdateringen gjelder kun for perifer arteriesykdom.

Metoden ble første gang CE merket i 2015.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er en videreutvikling av konvensjonell endovaskulær behandling med ballongkateter (PTA-perkutan transluminal angioplastikk). Integreerte elektroder i ballongkateteret gir sjokkbølger (litotripsi) som bryter ned kalkavleiringene på innsiden av blodkaret, før stenosen utvides med en ekspanderende ballong. Kateteret er koblet til en litotripsigenerator via en spesiell kontaktkabel. Ved å bryte ned avleiringen før utvidelse av stenosen, tenker man at man får en mer effektiv og langvarig effekt. Slike sjokkbølger brukes i dag til knusing av nyre- og gallesten.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Indikasjonen er perifer arteriesykdom (åreforkalkning i beina, infrainguinal aterosklerose), det vil si symptomgivende forsnævring av arterier nedenfor lyskenivå på grunn av avleiringer i åreveggen.

Vi kjenner ikke til om det foreligger sikre anslag på forekomst i Norge, men i en norsk oversiktsartikkel fra 2009 (1) er det oppgitt en referanse som tilsier at aterosklerotiske forandringer i arteriene i beina forekommer hos to tredeler av befolkningen over 60 år, hvorav ca. 10 % er symptomgivende. Forekomsten øker med alder. Disponerende faktorer er røyking, forhøyet kolesterol (hyperkolesterolemi) og diabetes. Symptomene varierer med grad av karforsnævring, avleiringens lengde og den anatomiske lokalisasjonen. Gradvis utvikles kronisk lokal surstoffmangel (iskemi), som kan gi gangrelaterte smerter lokalisert til tykklegg («røykebein», claudicatio intermittens) eller belastningsrelaterte smerter i lår, hofte og/eller seteregion (Leriche symptomer). 5 til 10 % av pasientene utvikler over tid kritisk iskemi.

Dagens behandling

Mosjon, røykestopp og medikamentell behandling, er basis i forebygging og behandling av aterosklerose. Endovaskulær behandling (PTA) er i økende grad førstevalg ved symptomgivende perifer arteriesykdom. Kirurgi er aktuelt dersom endovaskulær behandling ikke er mulig eller ikke lykkes. Mer skånsomme operasjonsmetoder (akstilofemoral og femorofemoral bypass) kan være aktuelt ved tilleggssykdommer eller høy alder (1).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

Oppdatering per 27.06.2019:

Det ble bestilt hurtig metodevurdering av metoden i Bestillerforum 14.03.2016. FHI har ikke mottatt dokumentasjonspakke som er nødvendig for å kunne gjennomføre en hurtig metodevurdering som bestilt.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Oppdatering per 27.06.2019:

Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt (2).

Kliniske studier					
Oppdatering per 27.06.2019: Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av flere kliniske studier på effekt og sikkerhet og en randomisert kontrollert studie (RCT) i overensstemmelse med tabellen nedenfor, alle disse er finansiert av produsenten.					
Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Voksne planlagt for endovaskulær femoropopliteal intervensjon (N=400)	Litotripsibehandling i kombinasjon med legemiddeldekket ballong (DCB)	Standard ballongbehandling i kombinasjon med legemiddeldekket ballong (DCB)	Residualstenos $\leq 30\%$	NCT02923193	Dec 2021
*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov					
Aspekter relevante for metodevurdering					
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒				
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒				
Kostnader / Ressursbruk	☒				
Kostnadseffektivitet	☒				
Organisatoriske konsekvenser	☐	Innføring av metoden vil sannsynligvis ikke gi organisatoriske konsekvenser			
Etikk	☐				
Juridiske konsekvenser	☐				
Annet	☐				
Hva slags metodevurdering kan være aktuell					
Mini-metodevurdering	☐				
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐				
Hurtig metodevurdering	☒	Dokumentasjonsgrunnlaget for metoden er større nå, enn da varselet først ble laget i 2016, men fortsatt begrenset. Dokumentasjonspakke fra leverandør har ikke blitt gjort tilgjengelig hittil.			
Fullstendig metodevurdering	☐				
Annet	☒				
Hovedkilder til informasjon					
1. Flørenes T mfl. Kirurgisk behandling av aterosklerose i underekstremitetene Tidsskr Nor Legeforen nr. 21, 2009 2. Khan S, et al. (2019). The Current Status of Lithoplasty in Vascular Calcifications: A Systematic Review . Surg Innov. doi: 10.1177/1553350619848557.					
Første varsel	20.01.2016				
Siste oppdatering	27.06.2019				

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

Oppdatering per 27.06.2019 - oppsummert
- Dokumentasjonsgrunnlaget for metoden er større nå, enn da varselet først ble laget i 2016, men fortsatt begrenset. - Det ble bestilt en hurtig metodevurdering om metoden i 2016. FHI har ikke fått dokumentasjonspakke som skal ligge til grunn for utarbeiding av hurtig metodevurdering. - Metoden er tatt i begrenset bruk i Norge til annen indikasjon enn perifer arteriesykdom. - Tilsvarende teknologi for koronart bruk har fått bred nasjonal etablering i det siste året (nevnt til orientering).

Intrakoronar litotripsi (Shockwave C²) ved behandling av koronararteriesykdom

Type metode	Utstyr
Område	Hjerte og kar
Generisk navn	Intrakoronar litotripsi system – spesiell ballongkateter, generator og kontaktkabel
Produktnavn	Intravascular Lithotripsy (IVL) System
Produsenter	Shockwave Medical Inc
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten
Status for bruk og godkjenning	
Ifølge informasjon fra leverandøren har koronar litotripsi fått bred nasjonal etablering og har vært brukt opp til ca 80 ganger i Norge i løpet av det siste året. CE-merket i 2017 for koronar bruk.	
Beskrivelse av den nye metoden	
Metoden er en videreutvikling av konvensjonell koronar behandling med ballongkateter (PCI-perkutan koronar intervensjon) og påstås både å forenkle prosedyren og gi større sikkerhet og bedre resultater i gamle, forkalkede og / eller harde forsnevninger i koronararteriene. Integrerte elektroder i ballongkateteret gir sjokkbølger (litotripsi) som bryter ned kalkavleiringene på innsiden av blodkaret. Kateteret er koblet til en spesiell litotripsigenerator via en kontaktkabel. Etter litotripsibehandlingen kan foretrukket intervensjon, for eksempel stentimplantasjon, finne sted.	
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	
Åreforkalkning eller aterosklerose er en prosess som fører til forsnevring av arterier, inkludert koronararteriene. I koronararteriene fører det til hjertekrampe, 15000-20000 nye tilfeller i året i Norge, og hjerteinfarkt. Det er flere risikofaktorer som spiller en rolle, slik som høyt blodkolesterol, genetiske faktorer, høyt blodtrykk, røyking, overvekt m.fl. Kateterundersøkelse av koronararteriene, som foregår under røntgengjennomlysning, kan vise tilstopninger eller forsnevninger. PCI utføres vanligvis i forbindelse med kateterundersøkelsen. Det utføres årlig rundt 12000 PCI-behandlinger i Norge (1).	
Dagens behandling	
Livsstilsendringer er basis i forebygging og behandling av aterosklerose. Medikamenter blir ofte aktuelle for å redusere risiko. På mistanke om symptomgivende forsnevring i koronararteriene eller ved hjerteinfarkt blir kateterundersøkelse og PCI ofte tilbudt (1). PCI av forkalkede og / eller harde forsnevninger er assosiert med dårligere resultater (2).	
Dokumentasjonsgrunnlag	
Metodevurderinger -norske	
- Tilsvarende teknologi men med en annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2016_008 , oppdatert 06.2019).	
Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale	
- Ingen relevante systematiske oversikter for koronar bruk identifisert. - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) har metoden under vurdering, men uklart om dette gjelder et mer omfattende metodevarsel eller en metodevurdering. Dette har ennå ikke en publiseringsdato.	
Metodevarsler	
- Ingen relevante identifisert	
Kliniske studier	
Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av flere kliniske studier på effekt og sikkerhet og én prospektiv, multisenter studie med planlagte resultater i 2022, alle disse er finansiert av produsenten.	
Aspekter relevante for metodevurdering	
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒

Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	
Hva slags metodevurdering kan være aktuell		
Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☒	Metoden har en kommersiell produsent og det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☐	
Hovedkilder til informasjon		
1. Store Medisinske Leksikon – PCI (2018). Hentet 12.08.2019 fra https://sml.snl.no/PCI 2. Kassimis G, et al. (2019). How should we treat heavily calcified coronary artery disease in contemporary practice? <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> doi: 10.1016/j.carrev.2019.01.010.		
Første varsel	12.08.2019	
Siste oppdatering	12.08.2019	

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

NYE METODER

Sak 138-19. Til orientering

Referat fra møte med Referansegruppen til Nye metoder

Sted: Helse Sør-Øst RHF sine lokaler, Grev Wedels Plass 5, Oslo

Tidspunkt: Onsdag 12.06.2019 kl. 10:00 – 13:00

Deltakere: Hans Petter Næss, Helsetilsynet
Line Walen, Legemiddelindustriforeningen (LMI)
Audun Ohna, Roche / LMI
Ingvar Skjerve, Fagforbundet
Tove Ofstad, helseøkonomiske utvalget / Melanor
Henriette Ellefsen Jovik, Melanor
Jorunn Lunde, Norsk fysioterapeutforbund
Karin Borgen, Oslo Universitetssykehus
Anita Lyngstadaas, Legeforeningen
Arne Stenrud Berg, Legeforeningen
Stine Bergliot Høibak-Nissen, Kreftforeningen
Jon Andersen, Apotekforeningen
Øyvind Nordbø, Sykepleierforbundet
Øyvind Melien, Folkehelseinstituttet
Helene Arentz-Hansen, Folkehelseinstituttet
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Camilla Hjelm, Statens legemiddelverk
Jan Frede Unhjem, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet
Morten Græsli, Helsedirektoratet
Michael Vester, Helse Sør-Øst RHF
Sabrina Johannessen, Helse Vest RHF
Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF
Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF
Nora Gamst, Helse og omsorgsdepartementet
Maiken Engelstad, Helse og omsorgsdepartementet
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Referent: Ellen Nilsen v/Sekretariatet Nye metoder

Følgende tema ble presentert og diskutert i møtet:

1. Velkommen og presentasjonsrunde
2. Innledning v/ Sekretariatet for Nye metoder
3. Informasjon om arbeidet med en modell for utfasing av metoder med liten dokumentert effekt ved Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF
4. Informasjon om arbeidet med å utrede et bedre system for persontilpasset medisin v/ Gunn Fredriksen
5. Unntaksordningen – Innspill til fagdirektørene fra Norsk onkologisk forening
6. Mini-metodevurderinger v/ Helene Arentz-Hansen, Folkehelseinstituttet

NYE METODER

7. Arbeidet med mini-metodevurderinger ved Oslo universitetssykehus v/ Karin Borgen, OUS
8. Status for arbeid med Brukerinvolvering i Nye metoder v/ Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
9. Bestillerforum sin rolle, mandat og sammensetning v/ Line Walen, LMI
10. Hvordan utvikle møtene med Referansegruppen videre – hva fungerer og hva fungerer ikke.
11. Tema til neste møte med Referansegruppen – høsten 2019
12. Eventuelt

Alle presentasjonene vedlegges referatet.

1. Velkommen og presentasjonsrunde

2. Innledning fra Nye metoder v/ Sekretariatet

Ellen startet med å repetere hva som var utgangspunktet for etableringen av Nye metoder:

1. Gi pasienter og helsepersonell trygghet for at metodene som brukes på offentlige sykehus er dokumentert virkningsfulle og sikre.
2. Nye metoder skal gi bedre forutsigbarhet i prosessene.

Nye metoder er et bredt samarbeid mellom mange aktører. Bestillerforum RHF og Beslutningsforum for nye metoder er sentrale organer for å føre metoder gjennom systemet. På nettsidene www.nyemetoder.no under «Om systemet» finnes informasjon om Nye metoder, hvem som gjør hva samt en beskrivelse av alle aktørene og deres oppgaver inn mot Nye metoder.

Interregionalt fagdirektørmøte omhandler saker som berører alle de fire RHFene. Innspill fra Legeforeningen om at det savnes et offentlig referat fra interregionalt fagdirektørmøte. Det er saker som sendes inn til interregionalt fagdirektørmøte vedrørende metoder som også går i Nye metoder hvor svaret ikke blir referatført for offentligheten men hvor svaret kommer på mail til den som har sendt inn spørsmålet.

Sekretariatet for Nye metoder tar opp med fagdirektørene om det er mulig å orientere om saker tatt opp i interregionalt fagdirektørmøte som gjelder Nye metoder i påfølgende Bestillerforum RHF og som så referatføres i protokollen fra Bestillerforum RHF.

3. Informasjon om arbeidet med en modell for utfasing av metoder med liten dokumentert effekt ved Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Gunn Fredriksen orienterte.

Det er gitt to oppdrag fra Helse og omsorgsdepartementet (HOD)

1. Hvordan identifisere metoder som er kandidater for utfasing. Se til internasjonalt samarbeid.
2. Vurdere kirurgiske prosedyrer og se om noen ikke skal brukes rutinemessig. I samarbeid med UK.

De to oppdragene må sees i sammenheng.

NYE METODER

Legemidler er litt annerledes enn medisinsk utstyr da det er et sterkt europeisk samarbeid mht registrering/avregistrering av legemidler. Det kan for eksempel via anbud bli gitt en rangering eller legemiddelet kan stå nederst i en retningslinje (blir ikke helt utfasing).

Det skal være et møte for alle involverte i oppdragene 21. juni for å sikre at alle har samme bakgrunn og forståelse i forkant av det videre arbeidet.

Det blir viktig å avklare hvordan metoder som kan bli aktuelle for utfasing identifiseres.

Metodevarsling gjennom Nye metoder etc. kan være en vei å identifisere aktuelle kandidater. Det er behov for å monitorere bruken av metoder (både de som er innført og de som eventuelt skal utfases) og dette kan kanskje gjøres gjennom bruk av data fra kvalitetsregistre og Helseatlas. Dette gjøres for pasientens beste. Når en metode har vært i bruk en tid kan det vise seg at den ikke holder hva den lovte.

Innspill fra Legeforeningen: Klokke valg kampanjen. Hvilke metoder fungerer ikke – «bottom-up».

Prosjektet har ikke tatt kontakt med Legeforeningen ennå.

Gunn svarte at de skal undersøke mer og mulig blir Legeforeningen involvert på et senere tidspunkt.

Innspill fra Statens helsetilsyn:

Helsetilsynet har hatt noen saker som gjelder rettighetsklager etter beslutning på bakgrunn av metodevurderinger. Det gjelder nasjonale metodevurderinger med beslutning i Beslutningsforum og beslutninger i lokale helseforetak fattet på bakgrunn av mini-metodevurderinger.

Når det gjelder legemidler og andre metoder som er til vurdering i nye metoder eller i nasjonal metodevurdering, samt negative beslutninger (ikke ta i bruk en metode/et legemiddel evt. fase ut eksisterende) i Beslutningsforum, så kan vi komme opp i vurderinger av om avslag er i tråd med god praksis eller kan være uforsvarlig, spesielt ut fra en individuell vurdering. Det er etter vår erfaring sjelden at Nye metoder etter metodevurdering avslår å ta en metode i bruk med begrunnelse at den er uforsvarlig for pasientene. Som oftest vil derfor behandlingen kunne tilbys i privat helsevesen uten refusjon, uten at dette er uforsvarlig. Statens helsetilsyn har tilsyn med alle tjenesteleverandører, private og offentlige, og når det gjelder forsvarlighet skal vurderingen være den samme for disse. Begrunnelsen for beslutningene i Nye metoder er derfor vesentlige når vi skal vurdere hvorvidt disse er relevante for vår vurdering av forsvarlighet. (Rettighetsvurderingene blir annerledes ettersom de kun gjelder for pasienter med offentlig finansiering av tjenestene).

Når det gjelder beslutninger fattet i lokale foretak etter mini-metodevurderinger, var vi noe i tvil om disse vurderingene skulle være normerende for andre foretak. Det ble presisert at kun nasjonale metodevurderinger ga grunnlag for nasjonale beslutninger, og nasjonal beslutning med hensyn til rett til behandling. Lokale beslutninger og metodevurderinger vil ofte være gjort med bakgrunn i lokale forhold som organisering, tilgjengelig kompetanse og eventuelle kostnader knyttet til dette, og derfor bare gjelde for det aktuelle foretaket. Det kan derfor, i prinsippet, være fullt mulig for pasienter og søke om samme behandling på andre sykehus/foretak selv det er avslått etter metodevurdering på det lokale sykehuset.

Helsetilsynet bruker ofte nasjonale veiledere som en del av vår faglige normering, så når disse skal harmoniseres med beslutning i Beslutningsforum, er det også viktig at harmoniseringen ikke medfører at den helsefaglige normeringen blir ulik for privat og offentlig helsetjeneste.

4. Informasjon om arbeidet med å utrede et bedre system for persontilpasset medisin v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Gunn Fredriksen orienterte.

To oppdrag er gitt fra HOD til RHFene på persontilpasset medisin.

1. De regionale helseforetakene skal utrede hvordan innføring og bruk av persontilpasset medisin kan håndteres i Nye Metoder i tråd med de vedtatte prioriteringskriteriene, herunder beslutninger på enkeltpasientnivå. Det bør vurderes om ekspertpanelet kan ha en rolle i dette arbeidet.
2. Tilskudd til Helse Sør-Øst RHF som skal finansiere oppbygging og drift av en nasjonal, anonym database over genetiske varianter hos norske pasienter og etablering av et nasjonalt nettverk med oppbygning av regional, tverrfaglig kompetanse om persontilpasset medisin i alle helseregionene. Midlene skal også benyttes til å understøtte Helsedirektoratets oppdrag om utredning av juridiske, tekniske og etiske sider ved behandling av genetiske helseopplysninger.

Informerte om at det er utfordrende å arbeide med persontilpasset medisin i systemer som har fokus på gruppe- og ikke individnivå.

Det er etablert et Nasjonalt kompetansenettverk i persontilpasset medisin ved OUS som fikk sitt mandat i interregionalt fagdirektørmøte i mai.

Ønsker innspill – vi må få et system for å få på plass dette.

Kommentar fra Øyvind Melien, FHI:

Det skjer mye innen persontilpasset medisin både nasjonalt og internasjonalt.

Problemstillingen med hvordan den nasjonale helsetjenesten kan tilpasses persontilpasset medisin deler vi med andre land. I Norge fikk vi en strategi på persontilpasset medisin fra Helsedirektoratet for noen år siden samt en utredning fra RHFene. I tillegg er det under etablering et fagråd i Helsedirektoratet for å følge opp strategien.

Nye metoder har og har hatt problemstillinger som gjelder persontilpasset medisin.

Det første oppdraget er gitt til Folkehelseinstituttet og Legemiddelverket hvor Legemiddelverket skal gjøre metodevurdering på legemiddelet og Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test (ID2018_104 nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB)).

Dette blir en pilot for systemet – regner med at blir et interessant og nyttig pilotprosjekt.

Folkehelseinstituttet har vært i kontakt med LMI som sier at det er et informasjonsbehov ut mot industrien. Skal prøve å koordinere metodevarsler som gjelder «Companion use» – slik at vi får koordinerte bestillinger på metodevurderinger.

Mer overordnet satsning på diagnostikk på dette feltet – ikke bare ved metodevurderinger men også med det kliniske fagmiljøet.

Før jul 2018 var det oppe 4-5 saker som også var relatert til dette feltet – Molekylær profilering. Her ønsket ikke Bestillerforum RHF å gi et spesifikk oppdrag, men ba om en sondering med EUnetHTA. EUnetHTA var positive, men det var innspill fra det norske fagmiljøet som var litt betenkte som gjør at saken ligger i ro. Behov for dialog med de ulike nivåene i tjenesten da det er viktig å komme videre på dette området.

Internasjonalt: EU sin satsing på persontilpasset medisin. Prøvde å ekstrahere fra de ulike EU-landene og få et dokument. Også Norge er deltager. Helse-Sør-Øst RHF er kontaktpunkt i Norge – det er viktig å trekke veksel på det internasjonale samarbeidet i Norge.

Hvordan gjennomføre studier på dette feltet – hvor det er snakk om subgrupper etc. En problemstilling som vi deler med andre europeiske land er for eksempel hvordan studier skal gjennomføres for å dokumentere effekt og sikkerhet når det ikke er store pasientgrupper men flere små subgrupper. Hvordan kliniske studier gjennomføres vil influere sterkt på hvordan vi skal gjøre metodevurderinger.

Innspill fra Referansegruppen:

Savner i mandatet å se på finansiering av medikamentene etc.

- Vil bli større press på off-label behandling etc. Hvordan skal norske myndigheter forholde seg til dette?
- Ressursbehovet i Nye metoder mht persontilpasset medisin – allerede kapasitetsproblemer ved Folkehelseinstituttet og Legemiddelverket. I tillegg kommer også metodevurderinger på utfasing.

Gunn Fredriksen: Det er ikke tatt stilling til ressursbruken da vi ikke vet omfanget enda.

5. Unntaksordningen – Innspill til fagdirektørene fra Norsk onkologisk forening

RHFene som er beslutningstagere i Nye metoder, har etablert en unntaksordning.

Arne Stenrud Berg fra Legeforeningen/Norsk onkologisk forening refererte saksgangen her. Nye metoder har hatt mange kreftsaker og RHFene utstedt ikke noen unntak i starten. Det kom regel om unntak etter et års tid drift av Nye metoder og Legeforeningen er ikke kjent med at noen ble spurt om kriteriene og prosessen og finner ingen offentlige referat om saken. Har vært mange kontroversielle saker i media her.

Korrespondansen mellom Norsk onkologisk forening og Nye metoder om saken er vedlagt sakspapirene til Referansegruppen og dette referatet.

Norsk onkologisk forening sendte inn et nytt innspill i mars 2019 med forslag til presiseringer og endringer av unntaksregelen. Fagdirektørene har sendt en kort mail som svar hvor de fastholder sin beslutning.

Norsk onkologisk forening mener at man må ta til etterretning at fagdirektørene ikke tar konsekvens av sine formuleringer. Skaper mye usikkerhet innad i sykehusene. Legeforeningen mener spesielt at de pasientene som ikke har hatt effekt av etablert behandling bør kunne vurderes for unntak, slik det er i dag er disse helt ekskludert fra ordningen. Legene bør bli rådført da det er de som ser konsekvensene og bør involveres.

6. Mini-metodevurderinger v/ Helene Arentz-Hansen, FHI

Helene Arentz-Hansen fra Folkehelseinstituttet holdt en presentasjon om mini-metodevurderinger.

Mini-metodevurdering er en nedskalert form for metodevurdering som utføres på sykehusene ved innføring eller utfasing av metoder. Metodevurderingen utarbeides av klinikere/ledere i sykehusene med støtte fra bibliotekar og controller.

Alle mini-metodevurderinger skal fagfellevurderes, og helst på et annet sykehus og av en som ikke har interesse i den aktuelle metoden.

Ferdigstilte og påbegynte mini-metodevurderinger publiseres på nasjonal nettside www.mini-metodevurdering.no - dette for å være transparente og for å unngå dobbeltarbeid.

Per juni 2019 er det publisert 59 mini-metodevurderinger.

Forslag til konklusjon (ie. Ja eller Nei til innføring) blir publisert i mini-metodevurderingen, men ikke den endelige beslutningen som blir tatt på det enkelte sykehus. Per nå JA (46) og NEI (13). Begrunnelsen for NEI er stort sett at dokumentasjonsgrunnlaget er for dårlig.

Innspill fra Referansegruppen:

1. Hvorfor blir ikke beslutningen publisert?

Svar: Når en beslutning tas så kan det være ytterligere informasjon fra de enkelte sykehusene som tas med og som ikke står i selve metodevurderingen. Sykehuset kan selv publisere sin beslutning om de ønsker.

2. En mini-metodevurdering som besluttes ikke innført eller innføres på et enkelt sykehus. Da vil en pasient få rett til en behandling som en pasient på et annet sykehus ikke får.

Svar: Grunn til ikke å publisere en beslutning er at sykehusene kan ha ulik infrastruktur etc som ikke gjelder på andre sykehus med andre forutsetninger. Mini-metodevurderinger skal ikke være førende for nasjonale faglige retningslinjer. Tenkt som instrumenter for sykehusene i deres arbeid. (Alle metoder kan ikke behandles på nasjonalt nivå.)

Dersom mini-metodevurderinger har en nasjonal interesse så løftes de opp til en nasjonal beslutning og det har det vært eksempler på i Nye metoder.

7. Arbeidet med mini-metodevurderinger ved Oslo universitetssykehus v/ Karin Borgen, OUS

Presentasjon ved Karin Borgen som jobber i sekretariatet på Oslo universitetssykehus (OUS).

Oslo Univetsitetssykehus har et eget internt «Råd for metodevurdering» som ble opprettet i 2013.

OUS ønsker publisering av minimum fagfelle vurderingen og vil også diskutere om de skal publisere beslutningen.

Det er åtte påbegynte mini-metodevurderinger på OUS per juni 2019 med varierte tema. Kartlegger barrierer for å gjøre mini-metodevurderinger og ser på bruk ved utfasing av metoder som er i bruk. Jobber med å gjøre ordningen bedre kjent internt i helseforetaket.

8. Status for arbeid med Brukerinvolvering i Nye metoder v/ Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

Orientering ved Karianne Mollan Tvedt i Sekretariatet for nye metoder.

Nye metoder arrangerer et pasientseminar 26. september «Brukerstemmen i Nye metoder».

Nye metoder sine aktører vil informere om innspillmuligheter per i dag. Sekretariatet for nye metoder, vil sammen med aktørene i systemet, legge til rette for å kunne motta innspill til prosessene for brukarmedvirkning i Nye metoder på seminaret. Nettsidene til Nye metoder vil oppdateres med informasjon om seminaret fremover.

9. Bestillerforum sin rolle, mandat og sammensetning v/ Line Walen, LMI

Line Wahlen og Audun Ohna fra Legemiddelindustriforeningen (LMI) presentere.

LMI har vi flere utvalg som jobber med spesifikke tema.

Innspill fra LMI til Nye metoder:

- Sammensetningen av Bestillerforum RHF bør tydeliggjøres. Seks medlemmer og mange bisittere; Hvilken rolle har RHF-koordinatorene for eksempel?
- Er det mulig å gjøre rollene og prosesskartet tydeligere?
- Inkludere representanter for pasienter og klinisk, medisinsk fagmiljø
- Bestillerforum RHF bør invitere eksterne til å komme i møtene ved relevante saker.
- Metodevurderingsløpene bør avklares med leverandørene slik at det blir «riktig» løp.
- Nye metoder forholder seg til faglig likeverdige legemidler men hva ligger i det og hva er kriteriene? Det er for mange legemidler som blir vurdert til å være faglig likeverdige. Kriterier for likeverdighet er sentralt – ønsker en åpen diskusjon på hva det bør være da det kan få store implikasjoner for firmaene.
- LMI har tro på prosessene og tror at det vil gi raskere tilgang til legemidler. Det er behov for møter med flere aktører og diskutere.
- LMI ser behov for flere prisløsninger.
- Viktig at systemet Nye metoder er helhetlig. Vanskelig å vite hvor en skal henvende seg. Når snakker med Legemiddelverket sier de at de ikke har mandat til å svare på alt og det samme sier LIS etc.
- LMI savner direkte dialog med de som tar beslutninger på viktige spørsmål.

Aktørene i Nye metoder forklarte rollene til aktørene og henviste også til Nye metoder sine nettsider og sekretariatet for Nye metoder som kontaktpunkt for hele systemet. Representanter for aktørene i systemet møter i de ulike fora (Bestillerforum RHF og Beslutningsforum for nye metoder) for å belyse de ulike sakene.

NYE METODER

Innspill/kommentar fra Kreftforeningen mht alle temaer tatt opp på dagens møte: I dag har vi hørt mange gode innspill og ideer til endringer i systemet for Nye metoder. Dessverre oppleves det ofte slik at ideer og forslag til endringer ikke blir hørt, og at det er for lite reell dialog. Etter seks år med erfaringer fra Nye metoder er det på tide med en evaluering/gjennomgang av systemet hvor man lærer av erfaringene og setter hovedstrukturene for et system som er smidigere, mer bærekraftig og som er lagt opp til større grad av samarbeid mellom aktørene.

10. Hvordan utvikle møtene med Referansegruppen videre – hva fungerer og hva fungerer ikke.

Ble utsatt da ikke var tid for temaet. Det er fint med tilbakemeldinger på punktet per mail eller telefon.

11. Tema til neste møte med Referansegruppen – høsten 2019

Fint med aktuelle tema sendt inn til Nye metoder i god tid før neste møte som blir senhøsten 2019. Kommer tilbake til dag.

12. Eventuelt

Det var ingen saker under eventuelt