

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

- Sted:** Helse Sør-Øst sine lokaler, Grev Wedels plass 5
- Tidspunkt:** Mandag 24. september. Kl. 15:30-17:00
- Deltakere:** Helse Vest RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Nord RHF v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
- Kopi:** Michael Vester, Helse Sør-Øst RHF
Thomas Blix Grydeland, Helse Vest RHF
Sabrina Johannessen, Helse Vest RHF
Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF
Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF
Hege Bue, Statens legemiddelverk
Camilla Hjelm, Statens legemiddelverk
Trygve Ottesen, Folkehelseinstituttet
Kåre Birger Hagen, Folkehelseinstituttet
Eva Friberg, Statens strålevern
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Ingrid Dirdal, fagdirektørsekretariatet, Helse Vest RHF
Randi Midtgard Spørck, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Hanna Eikås Klem, Sekretariatet Nye metoder
Lilly Shi, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

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

Sak 134-18 Protokoll fra møte 27. august 2018. *Til orientering.*

NYE METODER

- Sak 135-18 Forslag ID2018_070_Triclosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon. *Til drøfting.*
- Sak 136-18 Forslag ID2018_072_MIGS-kirurgi med iStent inject. *Til drøfting.*
- Sak 137-18 Metodevarsel ID2018_076_Lusutrombopag til behandling av trombocytopeni. *Til drøfting.*
- Sak 138-18 Metodevarsel ID2018_077_Treosulfan til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. *Til drøfting.*
- Sak 139-18 Metodevarsel ID2018_078_Deksmedetomidin (Dexmedetomidine EVER Pharma) til sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. *Til drøfting.*
- Sak 140-18 Metodevarsel ID2018_079_Tocilizumab (RoActemra) til behandling av alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringsyndrom ved CAR T-celleterapi. *Til drøfting.*
- Sak 141-18 Metodevarsel ID2018_080_Rucaparib (Rubraca) til vedlikeholdsbehandling av platinum-sensitiv eggstokkreft. *Til drøfting.*
- Sak 142-18 Metodevarsel ID2018_081_Cannabidiol som tilleggsbehandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS). *Til drøfting.*
- Sak 143-18 Forslag ID2018_085_Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet. *Til drøfting.*
- Sak 144-18 Forslag ID2018_086_Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom. *Til drøfting.*
- Sak 145-18 Metodevarsel ID2018_087_Molekylærprofilering (Caris Molecular Intelligence) for persontilpasset kreftbehandling. *Til drøfting.*
- Sak 146-18 Metodevarsel ID2018_044_Olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi. Oppfølging av sak 81-18 fra Bestillerforum RHF 11.06.2018 *Til drøfting.*
- Sak 147-18 Forslag ID2018_049_Blodprøvebaserte tester ved preeklampsi. Oppfølging av sak 100-18 fra Bestillerforum RHF 27. august 2018. *Til drøfting*
- Sak 148-18 Forslag ID2018_030_Nasjonal aortascreening av 65-årige menn i Norge. Oppfølging av sak 75-18 fra Bestillerforum RHF 11. juni 2018. *Til drøfting.*
- Sak 149-18 Brukermedvirkning i Nye metoder. Oppfølging av sak 130-18 fra Heldagsmøte i Bestillerforum RHF 10. september 2018. *Til drøfting.*
- Sak 150-18 Eventuelt

Protokoll fra møte i Bestillerforum RHF

Sted: Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen

Tidspunkt: Mandag 27. august kl. 16:00-17:30.

Deltagere: Helse Vest RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Nord RHF v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Divisjonsdirektør Kåre Birger Hagen
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Medisinsk rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Helse Vest RHF v/ Seniorrådgiver Ingrid Dirdal
Fagdirektørsekretariatet Helse Nord RHF v/ Randi Midtgard Spørck
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Lilly Shi
Sekretariatet Nye metoder v/ Rådgiver Karianne Mollan Tvedt
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Ellen Nilsen

Referent: Sekretariatet Nye metoder

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

Sak 99-18 Referat fra møte 11. juni 2018.
Tatt til orientering. Referatet er godkjent og publisert tidligere.

Sak 100-18 Forslag ID2018_049_Blodprøvebasert test ved preeklampsi til bruk hos gravide.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet undersøke hva som finnes av andre liknende tester hos andre produsenter. Det blir da et forarbeid som skal klargjøre om det skal utføres en metodevurdering. Saken tas opp igjen på neste møte i Bestillerforum RHF 24. september 2018.

Sak 101-18 Metodevarsel ID2018_050_Automatisert utskifting (aferease) av røde blodceller (Spectra Optia Alpheresis) til behandling av pasienter med sigdcelleanemi

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering. Saken kan tas opp igjen når den internasjonale metodevurderingen er ferdig i 2019, da bør også et overslag over kostnader inkluderes.

Sak 102-18 Metodevarsel ID2018_051_Fettsuging (lipektomi) ved kronisk lymfødem.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet se hva som finnes av litteratur og dokumentasjon og lage en oversikt over det som finnes. Folkehelseinstituttet inkluderer Helsedirektoratet og Norsk Plastikkirurgisk Forening i arbeidet.

Sak 103-18 Metodevarsel ID2018_052_Laser system (GreenLight XPS) for behandling av forstørret prostata (benign prostatahyperplasi).

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering. Det kan være aktuelt for interessert helseforetak å gjøre en mini-metodevurdering.

Sak 104-18 Metodevarsel ID2018_053_Elektrisk feltterapi (Optune, TFF) i behandling av glioblastom.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om å lage et notat basert på svensk rapport (fra 2017) og komme tilbake til Bestillerforum RHF på et kommende møte.

Sak 105-18 Metodevarsel ID2018_054_Kunstig bukspyttkjertel (automatisk blodsuktermåler og hormonpumpe) i behandling av type 1 diabetes.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om å ta kontakt med aktuelle produsenter og høre om aktuelt å sende inn dokumentasjon. Det blir da et forarbeid som skal klargjøre om det skal utføres en metodevurdering. Saken tas så opp i Bestillerforum RHF på et kommende møte.

Sak 106-18 Metodevarsel ID2018_055_Utskriving på operasjonsdagen etter innsetting av total hofteprotese (THP).

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.

- Sak 107-18 Metodevarsel ID2018_056_Nedbrytbar beskytter (SpaceOAR Hydrogel) for å unngå skade på rektum ved strålebehandling av prostata

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for nedbrytbar beskytter (SpaceOAR Hydrogel) for å unngå skade på rektum ved strålebehandling av prostata.

- Sak 108-18 Forslag ID2018_058_Regorafenib (Stivarga) til behandling av kolorektalkreft

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk om en oppdatering av rapporten om forhåndsgodkjent refusjon fra 2018 på regorafenib (Stivarga) til behandling av kolorektalkreft.

- Sak 109-18 Metodevarsel ID2018_060_Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon.

Beslutning:

En forenklet vurdering av kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon.

- Sak 110-18 Metodevarsel ID2018_061_Eltrombopag (Revolade) til førstelinjebehandling av alvorlig aplastisk anemi.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eltrombopag (Revolade) til førstelinjebehandling av alvorlig aplastisk anemi.

- Sak 111-18 Metodevarsel ID2018_062_Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polyneuropati.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polyneuropati.

Sak 112-18 Metodevarsel ID2018_063_Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) for ny-diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML).

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) for ny-diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML).

Sak 113-18 Metodevarsel ID2018_064_Avacopan til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA).

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk og oppdraget deles i to bestillinger:

1. Avacopan til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA)
2. Avacopan til behandling av mikroskopisk polyangitt (MPA).

Sak 114-18 Metodevarsel ID2018_065_Patisiran (Onpattro) til behandling av arvelig transtyretin amyloidose (hATTR).

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for patisiran (Onpattro) til behandling av arvelig transtyretin amyloidose (hATTR).

Sak 115-18 Metodevarsel ID2018_066_Emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

Sak 116-18 Metodevarsel ID2018_067_Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.

Sak 117-18 Metodevarsel ID2018_068_Certolizumab pegol (Cimzia) til behandling av plakkpsoriasis.

Beslutning:

Kost-minimeringsanalyse gjennomføres ved Statens legemiddelverk for certolizumab pegol (Cimzia) til behandling av plakkpsoriasis.

Sak 118-18 Metodevarsel ID2018_069_Rituksimab (MabThera) til behandling av pemfigus vulgaris.

Beslutning:

En forenklet vurdering av kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for rituksimab (MabThera) til behandling av pemfigus vulgaris.

Sak 119-18 Forslag ID2018_071_177Lu-PSMA basert behandling av prostatakreft.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om å ta kontakt med firma (MAP Medical Technologies Oy i Finland) vedrørende innlevering av dokumentasjonspakke for en hurtig metodevurdering både opp mot diagnostikk og behandling. Det blir da et forarbeid som skal klargjøre om det skal utføres en metodevurdering. Saken tas opp igjen i Bestillerforum RHF før det tas en beslutning om igangsettelse av nasjonal metodevurdering.

Sak 120-18 Forslag ID2018_073_Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI). Revurdering.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk vurdere den nye dokumentasjonen og vurdere om grunnlag for å gjennomføre en ny hurtig metodevurdering.

Sak 121-18 Forslag ID2018_074_Daratumumab, pomalidomide og dexamethasone som kombinasjonsterapi til behandling av myelomatose pasienter <70 år som har fått minst to tidligere behandlinger.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering da det foreligger for lite dokumentasjon.

Sak 122-18 Forslag ID2018_075_Carfilzomib, pomalidomide og dexamethasone som kombinasjonsterapi til behandling av myelomatose pasienter <70 år som har fått en eller flere tidligere behandlinger.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering da det foreligger for lite dokumentasjon.

Sak 123-18 Informasjon vedrørende to bestilte metodevurderinger.

Statens legemiddelverk informerte om fremdrift vedrørende følgende to oppdrag:

1. ID2017_094_Bosutinib (Bosulif) til behandling av nylig diagnostisert kronisk myelogen leukemi
2. ID2017_017_Abatcept (Orencia) til andrelinjebehandling av psoriasisartritt hos voksne

For begge oppdragene har legemiddelfirmaet som har MT for de respektive legemidlene gitt tilbakemelding om at de p.t. ikke har planer om å levere inn dokumentasjonspakke i henhold til bestillingen.

Legemiddelverket anbefaler at bestillingene opprettholdes, men ønsker å orientere om at det er usikkert når/hvis disse metodevurderingene kan gjennomføres.

Beslutning:

Bestillerforum RHF tar informasjonen til orientering.

Sak 124-18 Overføring av legemidler mot sjeldne sykdommer i 2019. Oppfølging av Sak 94-18 (Bestillerforum RHF 11.06.2018).

Sykehusinnkjøp HF, LIS informerte om at det er viktig å etablere klinikerkontakt før det bestilles metodevurderinger for enkeltlegemidler. LIS jobber med å etablere en spesialistgruppe som kan spørres om råd.

Det vil bli laget en prioritert liste med legemidler som bør metodevurderes eller forhandles pris på først etter kontakt med ekspertgruppen.

Innspill fra Folkehelseinstituttet om at det bør gjøres en avsjekk med EUnetHTA om mulighet for samarbeid her.

Sak 125-18 Eventuelt

Det var ingen saker under eventuelt.

Saksnummer 135-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_070_Triclosanbelagte suturer (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: Ethicon, Johnson & Johnson MD
- I følge forlagsstiller har flere varianter av triclosanbelagt sutur CE merking som klasse III produkt.
- Bruk av triclosanbelagte suturer under kirurgisk inngrep for å redusere infeksjonsfare i operasjonssår. Triclosanbelagte suturer kan brukes i alle typer kirurgiske prosedyrer der selvoppløsende suturer er egnet, skriver forlagsstiller, men pasientsikkerhet og effekt er ikke påvist ved kirurgi i kardiovaskulært vev, øyevev eller nervevev.
- Ingen uheldige hendelser har blitt rapportert i forbindelse med bruk av triclosanbelagte suturer.
- Redusert forekomst av infisert operasjonssår vil kunne gi besparelser i form av reduserte liggedøgn etter operasjon, reduserte behandlingskostnader, redusert forbruk av antibiotika og reduserte sosioøkonomiske kostnader.
- Forslagsstiller estimerer at bruken av metoden vil lede til en nedgang av infeksjonstilfeller i operasjonssår med 26-28% (kilde: metaanalyser).
- Personell vil ikke bli eksponert for triclosan, på grunn av bruk av hansker.
- Metoden kan påvirke nasjonale anbefalinger/retningslinjer.

Egnethetsvurdering fra FHI:

- Dagens behandling: Vi kjenner ikke til norske veiledere for sutur med absorberbar operasjonstråd, vi antar at det kan være en del variasjon i praksis.
- Det foreligger flere relevante systematiske oversikter og metodevurderinger, inkludert en metodevurdering fra EUnetHTA publisert i mars 2017 om antimikrobielle suturer ved alle typer av kirurgi.
- Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse og fravær av kirurgiske sårinfeksjoner.
- Mattilsynet oppgir at bruk av triklosan i bl.a. kosmetikk kan gi resistente bakterier
- Metoden er egnet for mini-metodevurdering.
- Vi oppfatter ikke at metoden skårer høyt for vurdering på nasjonalt nivå. Et argument for vurdering på nasjonalt nivå er et ønske om en mer enhetlig praksis.
- Metoden er egnet for hurtig metodevurdering. Det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator.
- Formidling av eksisterende metodevurdering er aktuelt.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Vi har brukt dette rutinemessig i flere år.

NYE METODER

Oppsummert Metaanalyse BJS 2017 De Jonge. Foreløpig konklusjon SUS: Bruke det der vi har flettet tråd, ikke ved glatt tråd.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Suturene er til dels i bruk. Har ikke data som sier noe om effekt, dvs. redusert infeksjonsfrekvens. Kostnaden på suturene er noe høyere enn andre suturer. Gjennomgang av dokumentasjonsgrunnlag støttes. Metodevarslet er vel knyttet til produkt fra én leverandør. Det bør vurderes om det fins andre leverandører også.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratets vurdering p.t er at det ikke vil være noen som påvirkes. Ikke behov for metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Triklosan blir ikke brukt som legemiddel alene og er et antibakterielt middel. Finansieringsansvaret for suturer ligger hos RHF-ene.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☒

Kontaktinformasjon:

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

Ethicon, Johnson & Johnson MD, a division of Janssen-Cilag AS

Navn på kontaktperson:

Petri Elmgren

Telefonnummer:

+46 706850171

E-postadresse:

pelmgren@its.jnj.com

Dato og sted:

11.06.18 - Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Triclosan coated sutures for the prevention of surgical-site infection.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

The use of triclosan coated absorbable sutures during surgery to prevent surgical site infection, and the following reduction in usage of antibiotics to treat the infections.

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?)

One of the most common complications for surgical patients is surgical site infection (SSI)
(WHO. The Global Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection. 2016.)

40 – 60% of SSIs are estimated to be preventable.

(Odom-Forren J. Preventing surgical site infections. Nursing 2006; 36: 58–63)

A recent review of studies from 15 countries concluded that 9,9% of operations lead to SSI and 60% of SSIs appeared after discharge.

(Woelber et al. Proportion of Surgical Site Infections Occurring after Hospital Discharge: A Systematic Review. Surg Inf 2016; 17(5): 510-519)

One identified risk factor for SSI is the intra- and post-operative contamination of the suture thread by bacteria.

(Guo et al. Efficacy of triclosan-coated sutures for reducing risk of surgical site infection in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Surg Res 2016; 201: 105-117.)

Triclosan coated sutures with antibacterial efficacy have been developed to address this risk factor.

Triclosan coated absorbable sutures are already available as an option during surgeries. Several meta-analyses show a 26-28% reduction in SSI when using triclosan coated sutures.

(Wang ZX, Jiang CP, Cao Y, Ding YT. Systematic review and meta-analysis of triclosan-coated sutures for prevention of surgical-site infection. 2013; 100:465-474.

Edmiston CE, Daoud FC, Leaper D. Is there an evidence-based argument for embracing an antimicrobial (triclosan)-coated suture technology to reduce the risk for surgical-site infections? A meta-analysis. 2013; 154: 89-100

De Jonge et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. BJS 2017; 104: e118–e133)

In addition, the reduction of SSI can also lead to reduction in the use of antibiotics for treatment of SSI.

(Thimour-Bergström et al. Triclosan-coated sutures reduce surgical site infection after open vein harvesting in coronary artery bypass grafting patients: a randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov;44(5):931-8.)

The published meta-analyses have not identified any adverse events when triclosan coated sutures have been used.

(De Jonge et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. BJS 2017; 104: e118–e133)

Use of triclosan coated sutures are already endorsed in the guidelines for prevention of SSI, published by WHO, CDC and ACS together with SIS.

(WHO. The Global Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection. 2016.

Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017

American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update)

A national guideline for the use of triclosan coated sutures would:

- **Improve patient outcomes**
- **Reduce health care costs**
- **Reduce the use of antibiotics**

(De Jonge et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. BJS 2017; 104: e118–e133)

D. J. Leaper, C. E. Edmiston Jr and C. E. Holy. Meta-analysis of the potential economic impact following introduction of absorbable antimicrobial sutures. BJS 2017 Jan;104(2):e134-e144

Thimour-Bergström et al. Triclosan-coated sutures reduce surgical site infection after open vein harvesting in coronary artery bypass grafting patients: a randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Nov;44(5):931-8.)

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

The proposal suggests the use of triclosan coated absorbable sutures in any type of surgery for the reduction of surgical site infection (SSI), and the following reduction in Length of Stay (LOS), usage of antibiotics, hospital costs, and socioeconomic costs.

World Health Organization, WHO advocates: "The panel suggests the use of triclosan-coated sutures for the purpose of reducing the risk of SSI, independent of the type of surgery."

(WHO. The Global Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection. 2016.)

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☐

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

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

The first triclosan-coated suture, VICRYL* Plus, was CE marked in 2004 as a class III product. It was followed by MONOCRYL* Plus (2008) and PDS* Plus (2010), also class III.

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

The triclosan coated sutures are used to prevent SSIs. Triclosan coated sutures are indicated for general soft tissue approximation and/or ligation. Triclosan coated sutures may be used for most types of surgery, but their safety and effectiveness have not been established in cardiovascular tissue, ophthalmic surgery nor neurological tissue.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

The speciality care service has the funding responsibility for purchase of sutures. But also for the raised costs connected to surgical site infections. According to documentation and data a decrease in numbers of surgical site infections can be expected, and the reduction in cost following that.

(D. J. Leaper, C. E. Edmiston Jr and C. E. Holy. Meta-analysis of the potential economic impact following introduction of absorbable antimicrobial sutures. BJS 2017 Jan;104(2):e134-e144)

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

No, not to our knowledge. But three globally recognized health authorities have recently added triclosan coated sutures to their SSI prevention guidelines. The use of the triclosan coated sutures are mentioned in Folkehelseinstituttets web page, with references to the well documented results from the use of these sutures, and due to the updated global guidelines from WHO, American College of Surgeons (ACS) and Surgical Infection Society (SIS), Center for Disease Control and Prevention (CDC).

<https://www.fhi.no/kk/forbedringsarbeid/pasientsikkerhet/farre-infeksjoner-med-impregnert-operasjonstrad/>

References 1. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904. 2. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. World Health Organization website. <http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>. Accessed April 4, 2017. 3. Ban KA, Minei JP, Laronga C, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. J Am Coll Surg. 2016;224:59-74.

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Triclosan coated sutures can be used in all surgical procedures, for all patients, but their safety and effectiveness have not been established in cardiovascular tissue, ophthalmic surgery nor neurological tissue. No adverse events have been reported with the use of triclosan coated sutures. Using triclosan in sutures represents a one-time use of triclosan, which minimizes the risk of possible negative effects linked to continuous use of antibacterial substances. The personnel will not be exposed to triclosan in sutures due to use of gloves. The use of triclosan in sutures will not increase the ecological risk (Pellinen J. The use of triclosan in surgical sutures from the environmental perspective. 2009).

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

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

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

The main issue is patient outcomes; the occurrence of surgical site infections after surgery. SSIs may also lead to increased hospital costs typically exemplified by increased length of stay, as well as increased use of antibiotics and patient morbidity. Studies and meta-analysis classified as level 1A evidence show a decrease in these aspects compared to sutures without triclosan coating.

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

An evaluation of the triclosan coated sutures on a national level, with a following national guideline would benefit both the patients and the national healthcare service, due to the reduction of SSI (and the decreased hospital costs, decreased usage of antibiotics, better patient outcome).

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

SSI is the most common complication after surgery and counts for 37% of all healthcare-associated infections. SSI take a significant clinical and economical toll. Patients with SSI are likely to be 5x more likely to be readmitted (1), up to 10 additional days hospitalized (2), 2x as likely to die (1). Because SSIs interrupt the natural healing process, they are also strongly correlated to other wound complications. Patients with SSI are 2x more likely to develop incisional hernia, are 6x more likely to suffer wound dehiscence following abdominal surgery (4).

Triclosan coated sutures have been shown in multiple meta-analysis to reduce the risk of SSIs by 26-28% (5-7).

References:

1. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904.
2. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. World Health Organization website. <http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>. Accessed April 4, 2017.
3. Ban KA, Minei JP, Laronga C, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. J Am Coll Surg. 2016;224:59-74.
4. Van Ramshorst GH, Nieuwenhuizen J, Hop WC, et al. Abdominal Wound Dehiscence in Adults: Development and Validation of a Risk Model. World J Surg. 2010;34:20-27
5. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904.
6. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. World Health Organization website. <http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>. Accessed April 4, 2017.
7. Ban KA, Minei JP, Laronga C, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. J Am Coll Surg. 2016;224:59-74.

Forventet effekt

Reduction in the rate of SSI by 26-28%.

According to "Sykehusinfeksjoner, rapport av omfang og kostnader" from 2015, hospital infections count for 2,1 billion NOK based on the cost of bed days. Approximately 37% of all hospital infections is SSI, equivalent 777 million NOK.

By reducing the SSI with 26%, this can potentially lead to a 202 million NOK saving for the Norwegian Hospitals.

In addition, a reduction in the use of antibiotics can be expected, and consequential improved patient outcome, which will be positive in the light of the increased occurrence of multi-resistant bacteria.

<http://docplayer.me/26169757-Sykehusinfeksjoner-rapport-av-omfang-og-kostnader-utarbeidet-av-computas-as-november-2015-sykehusinfeksjoner-rapport-av-omfang-og-kostnader.ht>

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

There are no adverse events described in the documentation with the use of triclosan coated sutures. Nor any environmental impact. Using triclosan in sutures represents a one-time use of minimal amounts of triclosan.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

All surgical patients that are given absorbable sutures, excluding use in ophthalmic surgery and in cardiovascular and neurological tissue.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Cost reduction related to the reduction of SSI due to reduction in LOS, fewer readmissions, and smaller use of antibiotics.

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

Yes. An evaluation of the triclosan coated sutures on a national level, with a following national guideline would benefit both the patients and the national healthcare service, due to the reduction of SSI (and the decreased costs, decreased usage of antibiotics, better patient outcome, reduction in LOS).

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.)

WHO. The Global Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection. 2016.
Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017
American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update
De Jonge et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. BJS 2017; 104: e118–e133
Wu X et al. Antimicrobial-coated sutures to decrease surgical site infections: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:19-32
Renko et al. Triclosan-containing sutures versus ordinary sutures for reducing surgical site infections in children: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2017 Jan;17(1):50-57
Thimour-Bergström et al. Triclosan-coated sutures reduce surgical site infection after open vein harvesting in coronary artery bypass grafting patients: a randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg 2013 Feb 22.

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

Johnson & Johnson Ethicon, represented in Norway by Johnson & Johnson MD, a division of Janssen-Cilag AS

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

The triclosan coated sutures have had CE mark since 2004 on the Norwegian market.

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

On a European level, the rate of SSI remains high despite the decrease in the rate other type of infections. The contamination of suture material by bacteria is identified as one of the most common risk factors for SSI. As the largest manufacturer of surgical sutures, we at Johnson & Johnson Ethicon believe it is our responsibility to develop products that minimizes the risks and improves patient outcomes.

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.)

Johnson & Johnson Ethicon is a global manufacturer of sutures. Ethicon is represented in Norway by Johnson & Johnson Medical Devices, a division of Janssen-Cilag AS.

Triklosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon

Type metode	Utstyr
Område	Kirurgi
Generisk navn	Triklosanbelagte suturer; Triklosanimpregnert operasjonstråd
Produktnavn	Vicryl Plus; Monocryl Plus; PDS Plus
Produsenter	Johnson and Johnson Ethicon
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Dette metodevarselet er avgrenset til triklosanbelagte suturer beskrevet i forslag om metodevurdering fra produsent/leverandør (Johnson and Johnson Ethicon) (1). Det foreligger andre typer antimikrobielle operasjonstråder (2). Metoden er tilgjengelig i Norge, men i følge forslagstiller foreligger ingen klare nasjonale anbefalinger om bruk. Forslagsstiller antyder at det er grunnlag for å anbefale å ta metoden i mer omfattende bruk (1).

Triklosanbelagte suturer er regulert som medisinsk utstyr av klasse III. Vicryl Plus ble CE merket i 2004, Monocryl Plus i 2008 og PDS Plus i 2010 (1). Flere varianter av suturemateriale fra Johnson and Johnson Ethicon har registrert Premarket Notification fra FDA ([K022715 K050845](#)).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter tre ulike syntetiske absorberbare operasjonstråder innsatt med det antibakterielle middelet triklosan. Triklosan brukes i en rekke produkter inkludert tannkrem og rengjøringsmidler, men bruken i kosmetikk er omstridt og regulert (3). Metoden skal gi færre kirurgiske sårinfeksjoner og redusert behov for bruk av antibiotika. Metoden er beregnet for bruk ved kirurgisk søm der absorberbare operasjonstråder benyttes.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kirurgisk søm benyttes for å sy sammen sår eller vev etter ytre skade eller operative inngrep. Vi har ikke undersøkt hvor omfattende bruk av absorberbar operasjonstråd er. Kirurgiske sårinfeksjoner er en vanlig form for sykehusinfeksjoner. I en nylig publisert Europeisk metodevurdering er forekomsten av kirurgiske sårinfeksjoner i Europa ca 2.6 % med betydelige variasjoner for ulike typer inngrep (2).

Dagens behandling

Vi kjenner ikke til norske veiledere for sutur med absorberbar operasjonstråd, vi antar at det kan være en del variasjon i praksis.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger flere relevante systematiske oversikter og metodevurderinger, inkludert en metodevurdering fra EUnetHTA publisert i mars 2017 om antimikrobielle suturer ved alle typer av kirurgi (2).

Kliniske studier

EUnetHTA rapporten (2) hadde inkludert syv randomiserte kontrollerte studier (RCTer) for vurdering av effekt og ytterligere syv ikke-kontrollerte studier for vurdering av sikkerhet. Alle RCTene omfattet triklosanbelagte suturer. Sammenlagt omfattet RCTene data fra 1879 (52.4 %) pasienter randomisert til triklosanbelagte suturer og 1707 (47.6%) pasienter til en kontrollgruppe med suturer uten antibakterielt belegg. Rapporterte utfallsmål for effekt var blant annet antall sårinfeksjoner, mortalitet og sykehusinnleggelse. Sikkerhet ble vurdert på bakgrunn av ikke-randomiserte studier.

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse og fravær av kirurgiske sårinfeksjoner.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	

Juridiske konsekvenser ☐
Annet ☒ Mattilsynet oppgir at bruk av triklosan i bl.a kosmetikk kan gi resistente bakterier (3).

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

Vurdering gjennom Nye metoder ☒ Metoden er egnet for vurdering gjennom Nye metoder.
Mini-metodevurdering ☒ Metoden er egnet for vurdering i sykehusene.
Vurdering på Nasjonalt nivå ☒ Vi oppfatter ikke at metoden skårer høyt for vurdering på nasjonalt nivå. Et argument for vurdering på nasjonalt nivå er et ønske om en mer enhetlig praksis.
Hurtig metodevurdering ☒ Metoden er egnet for hurtig metodevurdering. Det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator.
Fullstendig metodevurdering ☐
Annet ☒ Formidling av eksisterende metodevurdering er aktuelt

Hovedkilder til informasjon

1. Triclosan belagte suturer. Forslag Nye metoder ID2018_070 <https://nyemetoder.no/metoder/triclosan-belagte-suturer>
2. [Antibacterial-coated sutures versus non-antibacterialcoated sutures for the prevention of abdominal superficial and deep incisional, surgical site infection \(SSI\)](#). (2017). (Project ID: OTCA02). EUnetHTA.
3. Triclosan Mattilsynet https://www.mattilsynet.no/kosmetikk/stoffer_i_kosmetikk/triclosan/

Første varsel 08.08.2018

Siste oppdatering 08.08.2018

Saksnummer 136-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_72 MIGS-kirurgi med iStent inject (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: Glaukos Corporation
- Metoden er CE merket.
Metoden dreier seg om mikrokirurgi i behandling av glaukom med tabekulær stent bypass. Et stent injiseres i trabekelverket og drenerer det fremre øyekammeret for kammervannet frem til Schlemms kanal, og ut under bindehinnen hvor kammervannet suges opp i blodbanen.
- Metoden er egnet for pasienter med åpenvinklet glaukom, pseudoexfoliativ glaukom eller pigmentær glaukom.
- Dagens behandling er delt inn i tre kategorier:
 - medisinsk behandling med øyedråper som dels bedrer kammervannets avløpsforhold, dels nedsetter produksjonen av kammervannet
 - laserbehandling dersom medikamentell behandling ikke er tilstrekkelig
 - glaukomkirurgi (trabekulektomi)
- Ønsker en vurdering av metodens kliniske effekt og kostnadseffektivitet.
- Forslagsstiller har identifisert to relevante kliniske studier med foreliggende resultater.
- Forslagsstiller estimerer at metoden vil være relevant for 2500-3300 norske pasienter over de neste 5 årene.
- Metoden kan påvirke nasjonale behandlingsretningslinjer

Egnethetsvurdering fra FHI:

- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt som omfatter metoden.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst syv randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som omfatter bruk av iStent.
- Metodens mulige nytte er knyttet til en bedret risikoprofil målt som færre bivirkninger.
- Metoden kan ifølge forslagstiller redusere behov for medikamentell behandling.
- Metoden er egnet for mini-metodevurdering.
- Metoden har en kommersiell produsent. Det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator.
- Ut i fra forslaget er det litt uklart om tiltenkt indikasjon er pasienter som behandles for grønn stær alene eller om det også er pasienter som behandles for grå stær (samtidig behandling). Ved behandling av grønn stær alene er det uklart om behandlingen skal vurderes sammenliknet med medikamentell behandling eller annen kirurgi.

Innspill mottatt fra klinikere:

Innspill 1: Slik jeg ser det er iStent inject meget aktuell i vårt langstrakte land hvor hyppige kontroller er anstrengende for pasient, og gir store kostnader knyttet til pasienttransport. Det er et skrikende behov etter et behandlingsalternativ som ligger mellom trykksenkende dråper/laser og stor invasiv kirurgi. Det er en mulighet å kunne hjelpe mange pasienter med å senke trykket OG klare seg uten

NYE METODER

dråper, UTEN økt risiko. Man vil da kunne hindre mange i å progrediere til mer avansert synsskade. Flere vil kunne beholde sertifikatet, klare seg uten hjemmebasert omsorg og bo hjemme lengre. Jeg tror livskvaliteten vil bli bedret for den enkelte pasienten. Jeg tror også at implantasjonskostnad vil kunne tjene seg inn. *Se vedlegg.*

Innspill 2: MIGS er en veletablert og veldokumentert metode for varig trykksenkning. IStent Inject er pr. dags dato den eneste metoden som er blitt testet og har fått klinisk godkjenning av helsemyndighetene i United Kingdom. Sammen med NICE-godkjenning fra februar konkluderer med «no safety or efficacy concerns», gir dette et godt klinisk fundament for virkning og pasientsikkerhet. Metoden er i høyeste grad aktuell for norsk spesialisthelsetjeneste. Det er en høy engangsinvestering, men inngrepet vil kunne redusere eller eliminere behovet for annen behandling, og derav lavere utgifter. *Se vedlegg.*

Innspill 3: MIGS-kirurgi passer godt i den norske helsetjenesten. Kirurgene kan lett lære metoden og inngrepet krever ikke nytt og dyrt utstyr, bortsett fra selve implantatet. Pasienter som er aktuelle for MIGS-operasjon, må i dag enten bruke øyedråper eller gjennomgå laser eller større operasjoner. Mange pasienter med glaukom/grønn stær har også grå stær/katarakt og MIGS egner seg godt i kombinasjon med en kataraktoperasjon. *Se vedlegg.*

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Vi vurderer å starte opp med I-stent, for øvrig ingen erfaring eller innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering, evt mini-HTA.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Anbefaler en metodevurdering av MIGS-kirurgi da metoden har klinisk relevans, interesse og har dokumentert gevinst ved bruk. Det er liten risiko for komplikasjoner ved inngrepet når det utføres riktig. Man ser ikke de samme sidevirkningene som ved trabekulektomi eller drenerende ventiler så som for lavt øyetrykk, blødninger, redusert syn etc. Effekten på trykket er heller ikke like kraftig, derfor egner metoden seg for de pasientene som har et mildt eller moderat åpenvinklet glaukom. Vi har brukt denne metoden ca. 1 års tid, og har hatt spesielt nytte av inngrepet hos pasienter i høyere aldersgrupper.

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

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen: Metoden utføres i spesialisthelsetjenesten som har finansieringsansvar.

Proposal for the Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service

Important information – look at this first!

- Submitted proposals for national method assessments will be published in full. If the proposer thinks information necessary for filling out the form cannot be published, 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 17 below "Interests and, if any, conflicts of interest »(tick):☒
- This form is used to submit proposals for technology assessment at the national level in Nye Metoder. The form does not apply to proposals for research projects. A technology assessment is a type of knowledge summary, and for this to be possible, documentation is required, for example, from completed clinical studies. Lack of documentation may be one of the reasons why the Ordering Forum RHF does not assign a methodological 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 \(Nye Metoder\)](#)» (link) (tick): ☒

Contact information:

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

Glaukos Corporation

Contact Name:

Heather Falvey
Harjit Sandhu

Phone Number:

Heather Falvey: 001-949-367-9600 Harjit Sandhu 0044-7555-320-484

E-mail:

hfalvey@glaukos.com hsandhu@glaukos.com

Date and Place:

21 June 2018 London UK

1. Proposer's title on the proposal: *

*This can be changed in the future as the process advances

Trabecular bypass micro-invasive glaucoma surgery (MIGS) device implantation with iStent *inject* in patients with primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma or pigmentary glaucoma.

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

The iStent *inject* is intended to reduce intraocular pressure safely and effectively in patients diagnosed with primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma or pigmentary glaucoma. The iStent *inject* can deliver two (2) stents on a single pass, through a single incision. The implant is designed to stent open a passage through the trabecular meshwork to allow for an increase in the facility of outflow and a subsequent reduction in intraocular pressure. The device is safe and effective when implanted in combination with cataract surgery in those subjects who require intraocular pressure reduction and/or would benefit from glaucoma medication reduction. The device may also be implanted in patients who continue to have elevated intraocular pressure despite prior treatment with glaucoma medications and conventional glaucoma surgery.

3. Brief description of **current standard of care (SOC)** (Which technologies(s) are currently used? Status of the technologies (whether it provide curative treatment, extended life, etc.) Will the proposed technology replace or supplement today's SOC?

The objective of glaucoma management is to provide a significant and sustained decrease in intraocular pressure (IOP) which minimises the risk of progression (i.e. visual field loss) and preserves a patient's quality of life. All glaucoma treatments have potential side effects or complications. Thus, when making the choice of a treatment or providing additional treatment, the overriding consideration must be to minimise the risks and maximise the benefits to patients. Current therapies for lowering IOP are pharmacotherapy, laser surgery, and incisional glaucoma surgery.

For the majority of patients, topical medications are used as first-line therapy in glaucoma. However, medications are not suitable for some patients due to challenges adhering to difficult regimes, difficulties with administration and side effects that may create significant hurdles to achieve adequate control of eye pressure. Non-adherence is a concern in managing IOP. Recent research has shown that up to 90% of patients after 12 months in the United States are noncompliant to their medication¹. Non-adherence can result in large IOP fluctuations, which are associated with an increased risk for vision loss.

For patients with OAG whose medications are ineffective at maintaining target IOP or who are having difficulty adhering to their medication regimen, Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) is often considered as an adjunct or next line of therapy. The technique uses a laser to initiate cellular and biochemical changes in the trabecular meshwork to increase aqueous outflow. Although the procedure can provide a clinically significant reduction of IOP² the long-term results are questionable, as failure rates have been reported to be as high as 68-74%³. At 1 year many patients must restart the same number of medications as before and within 5 years 30% to >50% of eyes require additional surgical treatment⁴.

Trabeculectomy is an established incisional surgery that reduces pressure within the eye and thereby reduces the risk of progressive glaucoma-related sight loss. While trabeculectomy surgeries can achieve lower eye pressures with less chance of progression and less chance of needing on-going medical treatment, there are considerable risks associated with incisional procedures which is why they are reserved for refractory cases.

In patients who require cataract surgery, iStent *inject* implantation will be positioned early in the management algorithm, for patients who require IOP reduction and/or would benefit from glaucoma medication reduction. The primary comparator to iStent *inject* implantation for glaucoma patients with a cataract co-morbidity is cataract surgery with continued management of IOP with medication.

iStent *inject* implantation as a stand-alone procedure will be positioned in patients who continue to have elevated IOP despite prior treatment with glaucoma medications and conventional glaucoma surgery, such as SLT. In this population, iStent *inject* implantation will provide continuing treatment to glaucoma patients whose disease severity does not yet warrant invasive incisional surgeries. The net impact will therefore be to delay those invasive surgeries and their associated safety concerns.

1. Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, Quigley H a, Walker AM. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. Am J Ophthalmol. 2005;140:598-606. doi:10.1016/j.ajo.2005.04.051.
2. Ederer F, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10 year results. Ophthalmology. 2004;111:651-664.
3. Song J, et al. J Glaucoma. 2005;14:400-408.
4. Glaukos iStent® Product Monograph https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080030c.pdf

4. What does the proposal concern?	Yes	No
A brand new and innovative technology?	☒	☐
A new application, or a new indication for an established method?	☐	☒
A comparison between several methods?	☐	☒
Is the technology already in use?	☒	☐
If yes – technology used in clinical practice?	☒	☐
If yes – technology used in research/testing?	☐	☒
Re-evaluation of technology used in clinical practice?	☐	☒

Is the technology relevant to be phased out? ☐ Yes ☒ No

No

5. What does the technology involve (Multiple ticks offs 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?

CE Marking Approved (0086)

The iStent *inject* is intended to reduce intraocular pressure safely and effectively in patients diagnosed with primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma or pigmentary glaucoma. The iStent *inject* can deliver two (2) stents on a single pass, through a single incision. The implant is designed to stent open a passage through the trabecular meshwork to allow for an increase in the facility of outflow and a subsequent reduction in intraocular pressure. The device is safe and effective when implanted in combination with cataract surgery in those subjects who require intraocular pressure reduction and/or would benefit from glaucoma medication reduction. The device may also be implanted in patients who continue to have elevated intraocular pressure despite prior treatment with glaucoma medications and conventional glaucoma surgery.

- Medical device/IVD medical device that is not CE-marked ☐
- Procedure ☐
- Screening ☐
- Highly specialized services / national offers ☐
- Organizational setup of the health service ☐
- Other (describe) ☐

Not applicable

6. Application of the technology:

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

NA

7. Responsibility for funding

Yes No

Does the specialized health service currently have responsibility for financing the technology today?

☐ ☒

Is the specialized health service going to be responsible for funding the technology?

☒ ☐

NA

8. Is the technology discussed in the national guidelines or action plans prepared by the Directorate of Health?

No

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/non-ionizing)?

Yes No
☐ ☒

NA

10. Which discipline(s) apply to the technology and which patients are affected? (Does the technology possible also affect other groups (like personnel or relatives?))

Glaucoma and cataract surgeons.

Same as cataract and glaucoma surgery: After the procedure, patient will require someone to drive patient home.

11. Which aspects are relevant to the assessment? (multiple tick-offs possible)

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

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

Objective: To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of iStent *inject* for the treatment of primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma or pigmentary glaucoma.

Patients: Patients diagnosed with primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma or pigmentary glaucoma at the time of cataract surgery or as a standalone procedure

Intervention:

- 1) In patients in need of cataract surgery: iStent *inject* in combination with cataract surgery
- 2) In patients not in need of cataract surgery: iStent *inject* as standalone treatment

Comparators:

- 1) In patients in need of cataract surgery: Cataract surgery alone
- 2) In patients not in need of cataract surgery: Standard of care (glaucoma medications)

Outcomes: Reduction in intraocular pressure (IOP) leading to a delay in loss of visual field
Reduction in medication use, reduction in secondary surgery (trabeculectomy), Quality Adjusted Life Year (QALY)

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

Glaucoma refers to a group of diseases in which there is progressive damage of the optic nerve. It affects approximately 60 million people worldwide and is the second leading cause of blindness globally.¹ Open-angle glaucoma (OAG), the most common form of glaucoma. It is a chronic, degenerative optic neuropathy characterized by progressive visual impairment due to damage to the optic nerve and retinal ganglion cells.^{2,3} Patients diagnosed with both OAG and cataract are considered a distinct patient population within ophthalmology. Coexistent cataract and OAG is common and found primarily in the elderly population. The incidence of both OAG and cataract increases sharply with age, and these conditions are both relatively common in the elderly population.⁴

Patients with mild glaucoma may be asymptomatic, but as the disease progresses, difficulties may occur with peripheral vision. In its most severe form, glaucoma results in irreversible blindness.⁵ Visual impairment may affect activities of daily living (e.g., driving, walking, and reading) and may decrease QoL and health-related quality of life (HRQoL). Vision loss may also impose a psychological burden on patients owing to fear of blindness, social withdrawal, and depression.

Treatment of OAG incurs substantial annual costs that usually increase over time as the disease progresses. Direct medical costs include medication(s), physician and hospital visits, and glaucoma-related procedures; direct nonmedical costs include transportation, guide dogs, and nursing home care.⁶ Indirect costs reflect lost productivity, such as days missed from work, and the productivity costs borne by caregivers such as family members and friends.

iStent *inject* is intended to reduce IOP and the subsequent risk of glaucoma disease progression is thereby reduced. The use of glaucoma medication may also be reduced. The reduction of the medication burden in patients who are intolerant to medication or the preservatives used therein, may improve compliance and improve patient's quality of life. A decrease in disease progression may achieve a delay in the need for invasive incisional surgery such as trabeculectomy, which is associated with high complication rates and may also preserve vision.

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224.

2. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377(9774):1367-1377. doi:10.1016/S0140-6736(10)61423-7.

3. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360(11):1113-1124. doi:10.1056/NEJMra0804630.

4. iStent Product Monograph. Laguna Hills, California: Glaukos Corporation; 2012.

5. Boland MV, Ervin AM, Friedman D, et al. Treatment for Glaucoma: Comparative Effectiveness. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.

6. Varma R, Lee PP, Goldberg I, Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):515-522. doi:10.1016/j.ajo.2011.06.004.

14. Comment the technology that is proposed to be assessed with regards to the following points:

The severity of the disease/condition the technology targets

Trabecular bypass micro-invasive glaucoma surgery (MIGS) device implantation with iStent *inject* is intended for patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma

Expected effect

iStent *Inject* in combination with cataract surgery

A 2-year phase III pivotal trial in patients with mild to moderate OAG on 1 to 3 medications undergoing cataract surgery were randomised to implantation with iStent *inject* (n = 387) or cataract surgery only (n = 118) was conducted.

- The primary endpoint was the proportion of eyes with $\geq 20\%$ decrease in the 24-month medication-free mean diurnal intraocular pressure (DIOP) from baseline.
- The secondary endpoint was diurnal IOP reduction from baseline at Month 24. The diurnal IOP at 24 months for the subjects that did not meet criteria comparable to those listed above for the primary endpoint was imputed by the baseline IOP.

Both primary and secondary efficacy endpoints were achieved at 24 months. The findings from this study were presented at the American Society of Cataract and Refractive Surgery congress in Washington, D.C., US in April, 2018 and the manuscript with full results is in development.

The long-term open-label study (Arriola-Villalobos, 2016) in patients with mild to moderate OAG or ocular hypertension implanted with iStent *inject* in conjunction with cataract surgery demonstrated statistically significant differences in mean medicated IOP from medicated baseline and 1-year and 5-year mean IOP. Mean medicated IOP was reduced by 16.0% from medicated baseline ($P = .001$), and mean medication use decreased by 76.9% ($P < .001$) at 1-year postsurgery. Furthermore, 75.0% of patients (15 of 20 patients) were medication free.

iStent *Inject* as a standalone procedure

Fea, 2014 was a prospective, randomised trial in patients with OAG (including pseudoexfoliative and pigmentary) not controlled on one medication who underwent either implantation of two iStent *inject* devices (N=94) or received medical therapy (N=98) consisting of a FDC of latanoprost/timolol (or travoprost/timolol). Patients were followed for 1 year after treatment. Efficacy measures included percentage of subjects who achieved an IOP reduction $\geq 20\%$ versus baseline unmedicated IOP, percentage of subjects who achieved an IOP ≤ 18 mmHg and mean reduction in IOP.

- At 12 months, 94.7% of eyes (89/94) in the iStent *inject* group reported an unmedicated IOP reduction $\geq 20\%$ vs baseline unmedicated IOP, and 91.8% of eyes (88/98) in the medical therapy group reported an IOP reduction $\geq 20\%$ vs baseline unmedicated IOP.
- A 17.5% between-group treatment difference in favor of the iStent *inject* group was statistically significant ($P=0.02$) at the $>50\%$ level of IOP reduction.

Safety (briefly describe known risk factors, safety aspects/concerns and side effects)

Trabecular micro-bypass stenting with iStent *inject* is both safe and well tolerated. In patients who were implanted with iStent *inject* in conjunction with cataract surgery, long-term safety evaluations (60 months) showed no adverse events as a result of the device or procedure (Arriola-Villalobos 2017)

In studies with iStent *inject* implantation without cataract surgery, the most frequently reported adverse events or observations in individual studies were elevated IOP and stent not visible upon gonioscopy (Fea 2014, Voskanyan 2014, Kalmann 2015); however, these were not consistent across all studies and were minimal. Complications were resolved with medications or surgical interventions. Some studies reported no complications during or after surgery.

The National Institute of Clinical Excellence (NICE) stated in its guidance (IPG575 2017) for trabecular stent bypass microsurgery for open angle glaucoma: *“Current evidence on trabecular stent bypass microsurgery for open angle glaucoma raises no major safety concerns.”*

Total number of patients in Norway the technology is applicable to

It is estimated that 2,500 – 3,300 patients over the next 5 years will be eligible for iStent *inject*

Consequences for resource use in the health care sector

Reduced medications, reduced secondary surgeries and reduced follow-up appointments, Delay in vision loss will improve quality of life and impact on depression and falls.

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

Yes - to include iStent *Inject* in Norwegian glaucoma treatment pathway

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

1. Australian MSAC TB MIGS Public Summary Document.
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/65E78C5C907A914BCA2580DC007D64DD/\\$File/1483-Final-PSD.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/65E78C5C907A914BCA2580DC007D64DD/$File/1483-Final-PSD.pdf)
2. UK NICE interventional procedures guidance on trabecular stent bypass microsurgery for open-angle glaucoma (IPG396).
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg575>
3. American Academy of Ophthalmology Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern[®] Guidelines. Prum BE, Lim MC, Mansberger SL, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect Preferred Practice Pattern[®] Guidelines. *Ophthalmology*. 2015;123(1):P112-P151. doi:10.1016/j.opthta.2015.10.055.
4. Fea AM, Belda JJ, Rekas M et al. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent Inject[®] versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2014;8 875–882.
5. Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, Diaz-Valle D, Morales-Fernandez L, Fernandez-Perez C, and Garcia-Feijoo J. Glaukos iStent inject[®] trabecular micro-bypass implantation associated with cataract surgery in patients with coexisting cataract and open-angle glaucoma or ocular hypertension: a long-term study. *Journal of Ophthalmology*. 2016;2016:1056573. Epub 2016 Nov 1.

16. Provide the name of the manufacturer/supplier of the technology (if applicable/available):

Glaukos Corporation

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

CE Marking Approved (0086)

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

19. Interests and potential conflicts of interests

Describe the proposers' relationship or activities that may affect, be influenced by, or perceived by others to be important for further management of the technology that is proposed evaluated (i.e. proposer has financial interests in the matter. Proposer has or had assignments in connection with the technology or players who have interests in the technology)

Glaukos Corporation, the manufacturer of iStent *inject* is the proposer

Trabekulær stent bypass mikrokirurgi (iStent) for pasienter med grønn stær

Type metode	Utstyr
Område	Øye
Generisk navn	Trabekulær stent bypass mikrokirurgi; Micro-Invasive Glaucoma Surgery (MIGS)
Produktnavn	iStent inject Trabecular Micro-Bypass System (Model G2-M-IS)
Produsenter	Glaukos Corporation
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er tilgjengelig i Norge, men er antageligvis ikke tatt i omfattende bruk. Metoden ble er CE merket første gang i 2010 (1) og er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA, [P170043](#); tidligere modell [P080030](#)). Metoden er foreslått av produsent for vurdering gjennom Nye metoder (1). Det foreligger andre mini-invasive metoder for kirurgisk behandling ved glaukom (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter en ny minimal invasiv prosedyre og utstyr (trabekulær stent) for kirurgisk behandling ved glaukom (trabekulektomi). Hensikten er å senke det intraokulære trykket (IOP) i øyet. Metoden skiller seg fra andre liknende metoder ved hvordan dette oppnås og ved at det kan settes inn flere stenter. Indikasjonen som er omfattet av CE merking er: åpenvinklet glaukom; pseudoeksfoliativt glaukom eller pigmentær glaukom (1). Forslagsstiller fremhever at metoden er egnet som tilleggsprosedyre ved (samtidig) behandling av grå stær (katarakt) (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Innsiden av øyeeplet er fylt med øyevæske. Dersom trykket i denne væsken (det intraokulære trykket) bygger seg opp, presser det på synsnerven på baksiden av øyet. Over tid kan dette skade nerven og påvirke synet. En slik skade kalles grønn stær (glaukom). Det er også mulig, på grunn av arv og faktorer som påvirker synsnervens mikrosirkulasjon, å få grønn stær når trykket i øynene er normalt. Trabekelverket er vev av fine porer som ligger i kammervinkelen i øyets fremre del. Primære glaukomer oppstår uten tegn til annen sykdom eller skade/kirurgi enn forhøyet trykk.

Åpen(kammer)vinklet glaukom er den vanligste formen for primært glaukom. Sekundære glaukomer inkluderer pseudoeksfoliativt glaukom eller pigmentær glaukom oppstår grunnet tilstopping av trabekelverket av blant annet pigmentkorn, blodceller, inflammatorisk debris etc. det sees ofte kraftig trykkforhøyelse ubehandlet. Grønn stær utvikler seg vanligvis langsomt, men kan starte akutt. Glaukom er en livsvarig sykdom som krever individuell vurdering og kontinuerlig oppfølging. Det er fare for progresjon av glaukomskaden hvis sykdommen ikke behandles tilfredsstillende. Glaukom er en viktig årsak til blindhet, men bare et fåtall av glaukompasientene blir blinde på begge øyne. De fleste av disse har betydelig glaukomskade på diagnosetidspunktet. I følge Norsk blindforbund er antall med påvist glaukom i Norge ca 40 000 og i tillegg antas det at ca 20 000 har glaukom som ikke er påvist. 60 til 70 % av glaukom tilfellene betegnes som primær glaukom (3,4 og 5). Vi har ikke hentet inn informasjon om hvor mange med grønn stær alene som er aktuelle for metoden, eller hvor mange som er aktuelle for metoden som en tilleggsprosedyre ved grå stær behandling.

Dagens behandling

Hensikten med behandling av glaukom er å redusere trykket i øyet. Dette kan gjøres på flere måter som for eksempel ved hjelp av øyedråper, laserbehandling eller kirurgi. Behandlingen avhenger ofte av alvorlighetsgraden. Kirurgi er aktuelt når annen behandling ikke har vært, eller forventes å ikke være tilstrekkelig for å oppnå måltrykket og ved behandling av grønn stær hos barn (4,6).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger flere minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt som omfatter metoden (2,3).

Kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst syv randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som omfatter bruk av iStent (2,3). To av disse ser ut til å omfatte pasienter med grønn stær og sammenlikning med medikamentell behandling. Minst tre RCTer har sett på iStent samtidig med behandling av grå stær sammenliknet med grå stær behandling alene. Minst tre har sett på bruk av ulikt antall stenter. Det er også flere relevante pågående studier (detaljer ikke undersøkt).

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒ Metodens mulige nytte er knyttet til en bedret risikoprofil målt som færre bivirkninger.
---	--

Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	Metoden kan ifølge forslagstiller redusere behov for medikamentell behandling.
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	I følge forslagsstiller vil mange pasienter med grønn stær ikke følge opp medikamentellbehandling (manglende adherens til konservativ behandling). Forslagsstiller beskriver at metoden, på grunn av lavere risikoprofil vil kunne erstatte medikamentell behandling på et tidligere tidspunkt i utvikling av glaukom enn det som i dag er vanlig (1).

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

Vurdering gjennom Nye metoder	☒	Metoden er beregnet for oppfølging av pasienter i spesialisthelsetjenesten, det foreligger relevant klinisk forskning og metoden er egnet for vurdering gjennom Nye metoder.
Mini-metodevurdering	☒	Metoden er egnet for vurdering i sykehusene.
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	Metoden skårer ikke høyt på kriteriene for vurdering på nasjonalt nivå
Hurtig metodevurdering	☒	Metoden har en kommersiell produsent. Det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Ut i fra forslaget er det litt uklart om tiltenkt indikasjon er pasienter som behandles for grønn stær alene eller om det også er pasienter som behandles for grå stær (samtidig behandling). Ved behandling av grønn stær alene er det uklart om behandlingen skal vurderes sammenliknet med medikamentell behandling eller annen kirurgi.

Hovedkilder til informasjon

1. Forslag Nye metoder ID2018_072 .Hentet 10.08.2018 fra <https://nyemetoder.no/metoder/migs-kirurgi-med-istent-inject>
2. Agrawal P, et al. (2018). [Systematic Literature Review of Clinical and Economic Outcomes of Micro-Invasive Glaucoma Surgery \(MIGS\) in Primary Open-Angle Glaucoma](#). *Ophthalmol Ther*. 7(1),49-73
3. *Trabecular stent bypass microsurgery for open-angle glaucoma*. (februar 2017). (Interventional procedures guidance [IPG575]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 28. juni 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg575/documents/overview-2>
4. Legeforeningen, Norsk oftalmologisk forening, NASJONAL KVALITETSHÅNDBOK FOR OFTALMOLOGI (2012). Hentet 10.08.2018 fra: <http://legeforeningen.no/PageFiles/166489/NOF%20kvalitetsh%C3%A5ndbok.pdf>
5. Norges Blindeforbund, Grønn stær (glaukom). Hentet 10.08.2018 fra <https://www.blindeforbundet.no/oyehelse-og-synshemninger/gronn-staer-glaukom>
6. Norsk glaukom forening, Kirurgisk behandling. Hentet 10.08.2018 fra <http://www.glaukomforeningen.no/behandling/kirurgisk-behandling/>

Første varsel Norsk tittel i MedNytt November 2017.
Siste oppdatering 10.08.2018

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): **X**

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2018_072
Metodens tittel:	MIGS-kirurgi med iStent inject

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Henning Sandsmark
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Augeseksjon Ålesund Sjukehus
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	henningsandsmark@me.com / 97785183

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Primo 2017. Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk: Arendal, IFokus privatklinikk Haugesund, HUS-Bergen, Molde, OUS-Ullevål, UNN-Tromsø, Ålesund	

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

Jeg er hovedansvarlig for glaukomoppfølgingen ved vårt sykehus/vår region, og eneste glaukomoperatør. Førstevalget for glaukompasienter er trykksenkende dråper, 1-3 dråper daglig. Kanskje omtrent halvparten tolerer dette greit, mens resterende enten progredierer eller har såpass med bivirkninger at behandlingen ikke tolereres. Man går da gjerne videre med laser (ALT/SLT), hovedproblemet med denne er at det kun er omtrent halvparten av pasientene som har effekt og varigheten er meget uforutsigbar fra et par måneder til et par år. Effekten er etter min erfaring aldri mer enn moderat eller lett. Er pasienten i en uutholdbar situasjon hvor trykket virkelig må ned er kirurgi (trabekulektomi) eneste alternativ. Dette er et stort inngrep med varighet omtrent 90 min, og krever mye av både operatør og pasient hva gjelder samarbeid peroperativt. Ved vårt sykehus hvor reiselengden ofte er lang innlegges pasientene selv i ukompliserte tilfeller i 1 uke med daglig undersøkelse, deretter ukentlig poliklinisk kontroll initialt med gradvis økende intervall inntil man etter omtrent 6 mnd kan gå tilbake til ordinære glaukomkontroller. Det er et stort behov for korrekt postoperativ oppfølging og intervensjon for å få et godt resultat. Selve inngrepet er også stort (i øyesammenheng), og medfører noe risiko.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?

Slik jeg ser det er iStent inject meget aktuell i vårt langstrakte land hvor hyppige kontroller er anstrengende for pasient, og gir store kostnader knyttet til pasienttransport. Det er et skrikende behov etter et behandlingsalternativ som ligger mellom trykksenkende dråper/laser og stor invasiv kirurgi. iStent inject er en prosedyre som gjerne utføres samtidig med kataraktkirurgi, men også aktuell som en stand-alone prosedyre. Det er et stort antall pasienter hvor man ser progresjon på aktuell behandling, men allikevel ikke ønsker å utføre trabekulektomi grunnet påkjenning og risiko dette medfører pasient, og det er her meget ønskelig med behandlingsalternativer utover hva som foreligger i dag. Prosedyren utført alene med for- og etterbeid er raskere og tryggere enn selv kataraktkirurgi som utføres i meget store antall. Utført sammen med kataraktkirurgi medfører innleggelse av iStent inject kun 5 minutter økt operasjonstid i trente hender, uten noen risiko siden man allerede er inne i øyet for kataraktoperasjon. Det er her en mulighet å kunne hjelpe mange pasienter (det er en vesentlig andel pasienter med katarakt som også har glaukom) med å senke trykket OG klare seg uten dråper, UTEN økt risiko. Man vil da kunne hindre mange i å progrediere til mer avansert synsskade (siden jeg som glaukomoperatør ser at mange henvises først når tilstanden er langt kommet, og mye av skaden har skjedd). Flere vil kunne beholde sertifikatet, klare seg uten hjemmebasert omsorg (flere aleneboende som trenger hjemmesykepleie for å dryppe trykksenkende dråper morgen og kveld) og bo hjemme lengre.

4. Øvrige kommentarer

Jeg har ikke utført noen kostnadsanalyse, men sett i et helseøkonomisk perspektiv (reduisert medikamentkostnad, redusert behov for hjemmebasert omsorg og utsettelse av behov for sykehjem) tror jeg implantatkostnad vil kunne tjene inn seg selv og vel så det. I tillegg kommer en potensiell massiv forbedring av quality of life for den enkelte pasienten både hva gjelder bevart syn, men også å slippe unna med mindre, eventuelt helt uten, trykksenkende dråper.

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.)

Jeg har aldri verken mottatt pengestøtte av Glaukos, eller deltatt på noen form for reiser/kongress sponset av Glaukos.

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*:	ID2018_072
Metodens tittel:	MIGS-kirurgi med iStent inject

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Kjell Gunnar Gundersen, MD, PhD
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	iFocus Øyeklinikk AS
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	kg@ifocus.no 91648707

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: 1.5 år i Norge Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk: Tromsø, Ålesund, Molde, Bergen, Haukeland, Oslo Ulleval, iFocus Øyeklinikk Hugesund, Arendal.	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
Dagens "palett" av behandlinger for glaukom (grønn stær) er alle rettet mot redusert intraokulært trykk. Behandlingen kan inndeles i: A) Ulike øyedråper og kombinasjoner av øyedråper B) Laserbehandling; ALT og SLT C) Operativ behandling med filtrasjonskirurgi, tradisjonelt utført som trabekulektomi D) Operativ behandling med ulike tuber E) Cyclodestruktive prosedyrer der varig reduksjon av kammervæske er målet

Behandlingene C-E utføres kun ved offentlige øyeavdelinger. Grunnet manglende kapasitet er det tildels betydelig ventetid på noen av behandlingsalternativene og tildels store variasjoner mellom de ulike helseregionene.

Førstelinjebehandling ved milde til moderate glaukom har tradisjonelt vært ulike dråperegimer. Nyere kunnskap har gitt oss innsikt i at denne behandlingen har sine klare begrensninger slik som:

- 1. Manglende compliance.** Minimum 30% av våre pasienter tar ikke medikasjonene som foreskrevet
- 2. Avvikende tårefilmkvalitet.** Ny kunnskap har vist at kronisk medisinerings av øyedråper har tildels alvorlige bivirkninger der både den active substans, men også konserveringsmiddel spiller en sentral negative rolle.
- 3. Manglende evne/førlighet til å utføre medikasjonen.** Glaukom rammer eldre og i denne populasjonen er det mange ulike funksjonshemminger som kan gi tildels store utfordringer for å kunne gjennomføre ønsket drypperegime
- 4. Manglende vilje og motivasjon for behandling.** Glaukom er en kronisk og dels progredierende sykdom som kan oppfattes som en betydelig psykososial belastning for den enkelte pasient. All medikasjon som må tas daglig gir en kontinuerlig påminning om dette, og mange pasienter opplever dette som problematisk og ønsker alternative behandlingsmetoder

MIGS (Micro-incisional-glaucoma-surgery) er en vel etablert metode for varig trykksenkning. Metoden er vel dokumentert. Den aktuelle metoden iStent Inject er pr dags dato den eneste metoden som har blitt testet og har fått klinisk godkjenning av helsemyndighetene i United Kingdom. Sammen med en NICE godkjenning fra februar 2017 som konkluderer med "no safety or efficacy concerns" gir dette et godt klinisk fundament for virkning og pasientsikkerhet.

iStent Inject kan enten implanteres i forbindelse med en grå stær operasjon, eller som en sekundærimplantasjon uavhengig av andre øyeinngrep. Den er godkjent for implantasjon i både fake og pseudofake øyne. Studier med opptil 5 års observasjonstid har vist varig redusert IOP og redusert behov for andre glaukommedisiner.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?

Ja, i høyeste grad. MIGS kan utføres både på og utenfor sykehus og vil innebære et helt nytt og ikke minst utvidet behandlingsalternativ for milde til moderate glaukom. iStent kan benyttes tidlig i sykdomsprosessen og enten stanse eller forsinke sykdomsprosessen. Glaukomskade er irreversibel og ved tidlig nok intervensjon kan viktig synsfunksjon bevares og "truede nerveceller" redde.

Det faktum at metoden kan utføres av trente grå stær kirurger øker den totale behandlingsskapitet og vi kan unngå unødige flaskehalser for å slippe til ved høyspesialiserte øyeavdelinger. Behandlingen forlenger grå stær inngrepet med maksimalt 10 minutter og adderer ingen økt risiko

4. Øvrige kommentarer

iStent Inject har en relative høy kostnad isolert sett, men dette er en ren engangsinvestering. I motsetning til injeksjonsbehandling ved våt AMD som i noen tilfelle må gis med faste intervall livet ut er det her kun aktuell med et enkelt inngrep. Dette inngrepet kan enten redusere eller eliminere behovet for annen behandling til gode for den enkelte pasient, men vil også kunne gi lavere utgifter til medisiner og tett oppfølging i spesialisthelsetjenesten.

Undertegnede har en stor gruppe av glaukompasienter som potensielt kan ha stor glede og nytte av en forenklet trykksenkende behandling. Sykdommen er kronisk progredierende og siden vår alderssammensetning er i rask endring, kan vi forvente at pågangen til spesialisthelsetjenesten vil øke eksponensielt i årene som kommer. Alle metoder som effektivt kan påvirke sykdomsprosessen og som i tillegg kan redusere behovet for hyppige kontroller i spesialisttjenesten bør ønskes velkommen. Som erfaren grå stær operatør har jeg de nødvendige kvalifikasjoner for å utføre inngrepet og har siden januar 2018 implantert iStent Inject i 40 øyne. De første resultatene fra disse operasjonene ble presentert i forbindelse med Nordisk Kongress for Øyeleger (NOK 2018) i Oslo.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Jeg har ingen økonomiske interesser knyttet til Glaukos eller andre tilbydere av MIGS som metode.

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): **XX**

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2018_072
Metodens tittel:	MIGS-kirurgi med iStent inject

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Jon Klock Slettedal, overlege, førsteam.
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Øyeavdelingen, Ullevål, OUS
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	+47 99470896 j.k.slettedal@medisin.uio.no

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/Nei
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: 1.5 år i Norge Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk: Tromsø, Ålesund, Molde, Bergen, Haukeland, Oslo Ulleval, iFocus clinic Haugesund, Arendal.	

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Glaukom (grønn stær) gir blindhet uten korrekt behandling. Behandlingen er trykksenkende øyedråper på blå resept som må taes hver dag resten av livet, ulike laserprosedyrer og operasjoner som øker drenering av væske fra øyet. De tradisjonelle operasjonene (trabekulektomi eller ventil) er større inngrep som gir sykemelding i 2-4 uker, hyppige kontroller etter operasjonen (8 sykehusbesøk på 2 måneder) og må ofte gjøres om igjen. Nye operasjonsmetoder for glaukom (MIGS – Minimally Invasive Glaucoma Surgery) har kommet siste årene og utgjør et supplement (utvidet behandlingstilbud) i tillegg til

tradisjonelle metoder. Pasienter kan opereres tidligere med en kort operasjon med betydelig mindre risiko. Dette medfører mindre bruk av dråper og en større operasjon med mulige komplikasjoner kan utsettes eller kanskje unngås.

MIGS benyttes i økende grad i de fleste land siste få årene og det finnes økende mengde forskningsresultater og publikasjoner.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?

I så fall beskriv kortfattet:

MIGS-kirurgi passer godt i den norske helsetjenesten, både på offentlige øyeavdelinger og ved øyeklinikker der det gjøres grå stær (katarakt)-kirurgi. Slike kirurger kan lett lære metoden og inngrepet krever ikke nytt og dyrt utstyr, bortsett fra selve implantatet.

Pasienter som er aktuelle for MIGS-operasjon, må i dag enten bruke øyedråper eller gjennomgå laser eller større operasjoner. Mange pasienter med glaukom/grønn stær har også grå stær/katarakt og MIGS egner seg godt i kombinasjon med en kataraktoperasjon.

4. Øvrige kommentarer

Ved øyeavdelingen ved Oslo Universitetssykehus har vi operert inn over 50 iStent (Glaukos). I tillegg bruker vi en annen type MIGS, som er en større dren som heter XEN (Allergan) fra 2018.

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Jeg har mottatt honorar fra Glaukos for ett faglig foredrag om MIGS til øyeleger under møte i Oslo og jeg har deltatt på 3-4 faglige møter med enkel servering arrangert av Glaukos. Jeg har informert Glaukos på telefon om det norske helsesystemet og hvordan glaukompasienter behandles i Norge.

Jeg har ingen aksjer i selskapet og jeg tjener ingen penger på at det opereres inn iStent i Norge.

Saksnummer 137-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_076 Lusutrombopag til behandling av trombocytopeni (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er til vurdering hos EMA og FDA.
- Lusutrombopag er et nytt virkestoff og er indisert ved trombocytopeni hos voksne med kronisk leversykdom før gjennomføring av elektive invasive prosedyrer.
- Hensikten er å redusere behovet for transfusjoner av blodplater da lusutrombopag er en trombopoietin reseptoragonist som binder seg til megakaryocytter. Denne bindingen stimulerer til økt produksjon av blodplater.
- Peroral administrering.
- Insidens til primær immun trombocytopeni, som er den vanligste årsaken til trombocytopeni, er 1,6/100 000 hos voksne og 5-6/100 000 hos barn i Norge.
- Dagens førstelinjebehandling består av glukokortikoider i form av prednisolon evt deksametason.
- Det er registrert et relevant internasjonalt NICE-prosjekt.
- En relevant fase III studie er identifisert og avsluttet. Resultatet er levert (submitted).
- Aktuell for hurtig metodevurdering

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 fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

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

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Lusutrombopag er et nytt virkestoff. Det er et ønske om å kunne ha dette legemidlet å spille på. Benytter delvis eltrombopag i dag.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet Hurtig metodevurdering anbefales.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff hvor finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene. Alternativ behandling eltrombopag (Revolade) og romiplostim (Nplate) er foreløpig folketrygdfinansiert, men er foreslått overført i 2019.

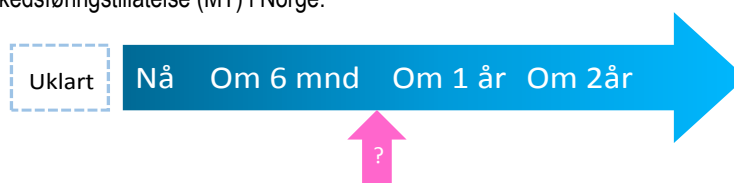


Lusutrombopag til behandling av trombocytopeni

Type metode: Legemiddel
Område: Blod
Virkestoffnavn: Lusutrombopag
Handelsnavn: -
ATC-kode: B02BX
MT søker/innehaver: Shionogi 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) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Trombopoietin, som produseres i leveren, stimulerer og regulerer differensiering av benmargsceller (megakaryocytter) og produksjon av blodplater (trombocytter)(2). Lusutrombopag er en trombopoietin reseptoragonist som binder seg til megakaryocytter, denne bindingen stimulerer til økt produksjon av blodplater.

Den nye metoden gjelder nytt virkestoff, lusutrombopag, og er indisert ved trombocytopeni hos voksne med kronisk leversykdom før gjennomføring av elektive invasive prosedyrer. Hensikten med denne metoden er å redusere behovet for transfusjoner av blodplater. Legemidlet administreres peroralt (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Trombocytopeni er unormalt lav konsentrasjon av trombocytter (blodplater) på $< 100 \times 10^9/l$. Tilstanden karakteriseres av hudblødninger i form av petekkier og ekkymoser. Alvorlige grader av trombocytopeni omfatter vedvarende slimhinneblødning og indre blødning, mens intrakraniell blødning og fulminant slimhinneblødning kan være livstruende. Trombocytopeni er hovedsakelig oppfattet som blødningstilstand, i tillegg kan symptomene være nedsatt livskvalitet, fatigue, angst, depresjon og søvnløshet. Den vanligste årsaken til trombocytopeni er primær immun trombocytopeni (ITP, immunologisk trombocytopeni). Sekundære former av trombocytopeni kan utløses av infeksjoner, medikamenter, nedsatt produksjon og lymfoproliferative sykdommer. 76 % av pasienter med skrumplever (cirrhose) har trombocytopeni. Alvorlig trombocytopeni kan komplisere medisinsk behandling av alvorlig leversykdom og signifikant øke risikoen for blødning ved invasive prosedyrer slik som leverbiopsi og levertransplantasjon (1-3).

Det er vist klar sammenheng mellom alder og blødningsrisiko hos ITP-pasienter i europeiske studier. Den aldersrelaterte forekomsten av fatal blødning økte fra 0,4 % hos dem < 40 år til 13 % hos dem over 60 år hos disse pasientene. For immunologisk trombocytopeni er insidensen 1,6/100 000 voksne og 5-6/100 000 barn i Norge. I en amerikansk studie er forekomsten anslått til 9,5/100 000 voksne (2-3).

Dagens behandling

Førstelinjebehandling av trombocytopeni består av glukokortikoider i form av prednisolon eller alternativt deksametason, dette gir remisjon hos 75 % av pasientene. Ved manglende respons på førstelinjebehandling eller residiv etter seponering, er standard andrelinjebehandling fjerning av milten (splenektomi) som medfører komplett tilbakegang (remisjon) hos 70 %. Hos eldre er responsen ofte dårligere. Andre trombopoietin reseptoragonister som eltrombopag og romiplostim eller det monoklonale antistoffet rituximab kan også fungere som andrelinjebehandling. 80 til 90% har tilfredsstillende effekt av første og andrelinjebehandling. Det er viktig å utelukke ikke-immunologiske årsaker ved behandlingssvikt. Tredjelinjebehandling er immunosuppressiv behandling (vinkristin, cyklofosamid, azatioprin, ciklosporin), immunglobulin (kan gi kortvarig remisjon av

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](#).

ITP hos barn og voksne) eller kombinasjonsbehandling av deksametson, rituksimab og ciklosporin. Transfusjon av blodplater er indisert ved livstruende blødning, men det har lite hensikt å gi det profylaktisk grunnet blodplatenes korte levetid (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert et relevant NICE-prosjekt (4).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,5,6).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter > 18 år med trombocytopeni (platetall < 50 x10 ⁹ /l ved baseline), og som gjennomgår elektiv invasiv prosedyre (N=200)	Lusutrombopag 3 mg perorale tabletter en gang daglig i opptil 7 dager	Placebo perorale tabletter en gang daglig i opptil 7 dager	Andel pasienter som ikke krever transfusjon av blodplater før primær invasiv prosedyre og ingen behandling for blødning 7 dager etter primær elektiv prosedyre	NCT02389621 L-PLUS 2 Fase III	Avsluttet

*ClinicalTrials.gov Identifiser www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt virkestoff til behandling av trombocytopeni
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. *Lusutrombopag* (14. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 03.07.2018, fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lusutrombopag/>
2. Tidsskrift for Den norske legeförening. Hentet 03.07.2018, fra: <https://tidsskriftet.no/2010/11/oversiktsartikkel/immunologisk-trombocytopeni-patofysiologi-og-behandling>
3. Norsk Elektronisk legehåndbok. Hentet 03.07.2018, fra: <https://legehandboka.no/handboken/cliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/blodplatesykdom/primar-immun-trombocytopeni/>
4. *Lusutrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing elective surgery [ID1149]*. [Proposed for NICE Technology Appraisal Guidance]. National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 12. juni 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10297>
5. *Lusutrombopag (Mupleta) for severe thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing an elective invasive procedure*. (2016). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
6. *Orientering om nyt legemiddel: Lusutrombopag*. (23. mars 2018). (Horizon Scanning). København: Amgros.

Dato for første publisering 20.08.2018
Siste oppdatering 20.08.2018

Saksnummer 138-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_077 Treosulfan til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, men virkestoffet er markedsført i andre europeiske land og er nå under vurdering hos EMA. Metoden er også tilkjent orphan drug designation.
- Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) er overføring av fremmede (ikke kroppsegne) stamceller fra en donors benmarg.
- Kan være aktuelt ved flere maligne og ikke-maligne blodsykdommer.
- Treosulfan er et nytt virkestoff og benyttes som forbehandling (kondisjonering) før alloHSCT, slik at både kreftceller og pasientens egen benmargsfunksjon settes ut av spill.
- Virkestoffet er et alkyletreosulfanrende cytostatikum.
- Administreres som intravenøs infusjon.
- Anslått at det er behov for 100-130 allogene stamcelletransplantasjoner årlig i Norge.
- Treosulfan har vært brukt off-label i Norge. Uviss til hvilke formål.
- En fase III studie er ferdigstilt desember 2017. Resultatene er foreløpig ikke publisert.
- To studier er underveis:
 - o En fase II studie forventet ferdig september 2019
 - o En fase II studie forventet ferdig desember 2018
- Aktuell for hurtig metodevurdering

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 fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

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

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Brukes på registreringsfritak. Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon gjennomføres ikke i Helse Midt-Norge – kun OUS – derfor bør anbefaling fra OUS veie tyngst.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF'ene siden 01.08.2018



Treosulfan til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT)

Type metode: Legemiddel

Område: Blod

Virkestoffnavn: Treosulfan

Handelsnavn: -

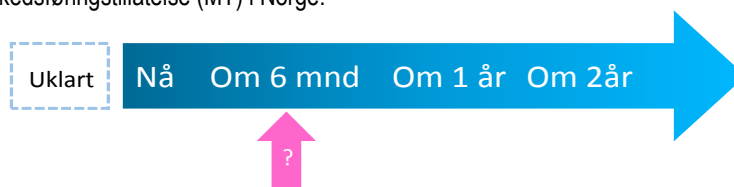
ATC-kode: L01AB02

MT søker/innehaver Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, men virkestoffet er markedsført i andre europeiske land. Metoden er nå under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

Beskrivelse av den nye metoden

Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (alloHSCT) er overføring av fremmede (ikke kroppsegne) stamceller fra en donors benmarg. En slik transplantasjon kan være aktuelt ved flere maligne og ikke-maligne blodsykdommer (3). Som forbehandling(kondisjonering), før alloHSCT gis kraftig forbehandling hvor både evt. kreftceller og pasientens egen benmargsfunksjon og immunforsvar settes ut av spill. Dette muliggjør transplantasjon av nye stamceller (2). Kondisjonsbehandling består av meget kraftig kjemoterapi og/eller strålebehandling av hele kroppen (TBI) (2). Treosulfan er et alkyletreosulfanrende cytostatikum. Det antas at Treosulfan vil benyttes sammen med annen kondisjonsbehandling hos barn og voksne opp til 70 år. Treosulfan administreres intravenøst.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Det er anslått at det er behov for 100 til 130 allogene stamcelletransplantasjoner årlig i Norge (3). alloHSCT kan være indisert ved blodsykdommer som akutt myelogen leukemi (AML), kronisk myelogen leukemi (KML), myelodysplastisk syndrom (MDS) og aplastisk anemi med flere. Mellom 1985 og 2012 var fem og ti års overlevelse etter alloHSCT henholdsvis 54 % og 48 % ved Avdeling for blodsykdommer, Oslo Universitetssykehus (3).

Dagens behandling

Treosulfan har vært brukt off-label i Norge (4), men bruken er ikke beskrevet i det nasjonale handlingsprogrammet (5). Det er en heterogen gruppe pasienter som mottar alloHSCT, og prognosen varierer med diagnose og pasientkarakteristika (5). Ved myeloablative kondisjonering vil man i løpet av de siste 8 døgn før transplantasjonen vanligvis få høydosebehandling med kombinasjonen busulfan i 4 dager og deretter cyklofosfamid i 2 dager. Noen få pasienter som ikke klarer å ta busulfan gjennom munnen får et intravenøst busulfanpreparat (6). Ved ikke-myeloablative kondisjonering er ulike regimer bestående av fludarabin kombinert med TBI, cyklofosfamid eller busulfan aktuelle (7). Det er egne protokoller for behandling av barn.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (18–70 år) med AML eller MDS hvor alloHSC er indisert, men pasientene er uegnet for standard kondisjonsregimer (N=570)	Treosulfan 10 g/m ² /d Intravenøst på dag -4, -3, -2 Gis kombinert med fludarabin	Busulfan 4 x 0.8 mg/kg/d Intravenøst på dag -4, -3 Gis kombinert med fludarabin	Event-free survival (EFS) (Tidsramme: Innen 2 år etter transplantasjon)	NCT00822393 Randomisert Open label (Fase III)	Desember 2013
Barn opptil 17 år med ikke-malign blodsykdom hvor alloHSC er indisert (N=100)	Treosulfan 10, 12 eller 14 g/m ² /d Intravenøst på dag -6, -5, -4 Gis kombinert med fludarabin eller ThioTEPA	Single Group Assignment	Freedom from transplant (treatment)-related mortality (TRM) (Tidsramme: Innen 100 dager etter transplantasjon)	NCT02333058 Open label (Fase II)	September 2019
Barn opptil 17 år med ALL, AML, MDS eller JMML hvor alloHSC er indisert (N=70)	Treosulfan 10, 12 eller 14 g/m ² /d Intravenøst på dag -6, -5, -4 Gis kombinert med fludarabin	Busulfan 3,2 – 4,8 mg/kg/d fordelt på 1-4 daglige doser Intravenøst på dag -7, -6, -5, -4 Gis kombinert med fludarabin	Freedom from transplant (treatment)-related mortality (TRM) (Tidsramme: Innen 100 dager etter transplantasjon)	NCT02349906 Randomisert, open label (Fase II)	Desember 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 | ☒ |
| Fullstendig metodevurdering | ☐ |

Hovedkilder til informasjon

1. EMA, List of nationally authorised medicinal products. Active substance: treosulfan. Hentet 28 juni 2018 fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2018/05/WC500249358.pdf
2. *Orientering om nytt lægemiddel: Treosulfan*. (13. april 2018). (Horizon Scanning). København: Amgros.
3. Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne 1985 – 2012, Tidsskr Nor Lægeforen nr. 16, 2014; 134: 1569 – 75
4. Legemiddelstatistikk 2018:1, FHI, hentet 17 juli 2018 fra <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/legemiddelforbruket-i-norge-2013-2017.pdf>
5. Helsedirektoratet, Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, oktober 2016. Hentet 17 juli fra <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1120/IS-2542%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20maligne%20blodsykdommer.pdf>
6. Allogen stamcelletransplantasjon med myeloablative kondisjonering, Oncolox, hentet 17 juli 2018 fra <http://oncolox.no/PROSEDYRER-ONCOLEX/BEHANDLING/Medikamentell-behandling/Leukemi-Allogen-stamcelletransplantasjon?procedureSearchText=stamcelletransplantasjon>
7. Allogen stamcelletransplantasjon med ikke-myeloablative kondisjonering, Oncolox, hentet 17 juli 2018 fra <http://oncolox.no/PROSEDYRER-ONCOLEX/BEHANDLING/Medikamentell-behandling/Leukemi-mini-tx?procedureSearchText=stamcelletransplantasjon>

Dato for første publisering	20.08.2018
Siste oppdatering	20.08.2018

Saksnummer 139-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_078 Deksmidetomidin (Dexmedetomidine EVER Pharma) til sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Deksmidetomidin har MT i Norge. Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse (for originalpreparatet), og er under vurdering hos EMA. FDA har godkjent metoden.
- Metoden omfatter virkestoffet deksmedetomidin med indikasjon bedøvelse av ikke-intuberte voksne pasienter før og / eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer.
- Deksmidetomidin er en selektiv alfa-2-reseptoragonist som reduserer frisettingen av noradrenalin i sympatiske nerveender.
- Deksmidetomidin har godkjent indikasjon til sedasjon av voksne pasienter i internsivbehandling når sedasjonsnivå ikke må være lavere enn at pasienten responderer på verbal stimulering.
- Administreres som intravenøs infusjon.
- Metoden er aktuell for et stort antall norske pasienter, eksakt antall er ikke kjent.
- Dagens behandling: Deksmidetomidin er i bruk (ikke rutinemessig) på alle sykehus og brukes primært til ikke-intuberte pasienter eller ved respiratoravvenning, og overveies som alternativ til propofol eller midazepam.
- Et annet legemiddel basert på samme virkestoff (annen MT-innehaver) og tilsvarende indikasjon har tidligere blitt foreslått til Nye metoder ([ID2018_018](#)).
- Det foreligger flere internasjonale relevante systematiske oversikter og meta-analyser.
- Det er gjennomført tre fase III studier. Uviss om resultater er publisert.
- Aktuell for hurtig metodevurdering, mulighet for en samlet vurdering med [ID2018_018](#)?

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 fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

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

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Hurtig metodevurdering i tråd med varslet anses hensiktsmessig (gitt at det søkes om indikasjonsutvidelse), ikke minst fordi det allerede er bestilt hurtig metodevurdering for

NYE METODER

synonympreparatet Dexdor for samme indikasjon (ID2018-018). Bør se disse to metodevurderingene i sammenheng.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratet vurdering p.t at det ikke er noen som vil påvirkes. Anestesifaget er veldig prosedyrestyrt og det er av vesentlig betydning at det gjøres metodevurdering når man får en bredere bruk av medikament, bruk på større pasientgrupper. Her dreier det seg sannsynligvis også om at flere sykehus vil ta det i bruk. Hurtig metodevurdering anbefales.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2018.

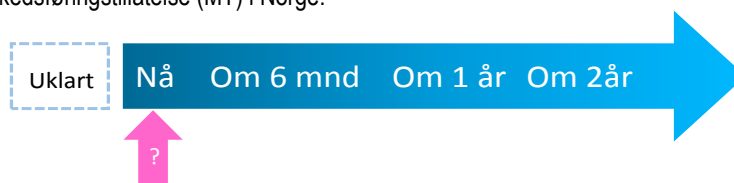


Deksmedetomidin (Dexmedetomidine EVER Pharma) til sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer

Type metode: Legemiddel
Område: Anestesiologi
Virkestoffnavn: Deksmedetomidin
Handelsnavn: Dexmedetomidine EVER Pharma
ATC-kode: N05C M18
MT søker/innehaver: EVER Valinject GmbH
Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter virkestoffet deksmedetomidin med indikasjonen bedøvelse (sedasjon) av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Metoden har MT i Norge, og indikasjonsutvidelse (for originalpreparatet) er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent metoden. (1,2)

Beskrivelse av den nye metoden

Deksmedetomidin er en selektiv alfa-2-reseptoragonist som reduserer frisettingen av noradrenalin i sympatiske nerveender. Den sederende effekten er mediert av redusert aktivering og mindre frigjøring av noradrenalin i locus coeruleus (i hjernestammen). Virkestoffet har også en viss smertedempende (analgetisk) effekt og doseavhengige kardiovaskulære effekter (3). Legemiddelet administreres som intravenøs infusjon.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Det er et stort antall pasienter som daglig gjennomgår diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer med behov for lettere sedasjon, eksempelvis endoskopier, lokal/regional kirurgi osv. Det eksakte antallet pasienter er ikke kjent.

Dagens behandling

Deksmedetomidin brukes i dag blant annet i intensivbehandling for å oppnå ønsket sedasjonsnivå. Det er ikke rutinemessig i bruk på alle sykehus og brukes primært til ikke-intuberte pasienter eller ved respiratoravvenning. Det overveies i noen tilfeller som alternativ til propofol eller midazolam-sedasjon (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Et annet legemiddel basert på samme virkestoff, men en annen MT- innehaver/søker er tidligere foreslått til Nye metoder (se Nye Metoder [ID2018 018](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger flere relevante systematiske oversikter og meta-analyser (5-7).

Metodevarsler

- Det foreligger et dansk metodevarsel (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
Endobronkial ultralydundersøkelse av voksne pasienter (N=197).	Deksmedetomidin + fentanyl før u.s. og deksmedetomidin infusjon under u.s. (Midazolam 0,5 mg bolus i beredskap)	Midazolam + fentanyl før u.s. og saltvannsinfusjon under u.s. (Midazolam 0,5 mg bolus i beredskap)	Antall midazolam bolusdoser gitt for å oppnå Ramsay Sedation Scale skår på 2.	NCT02713191 Fase III	Avsluttet 2017.
Bronkoskopi av voksne pasienter (N=162)	Alfentanil + Xylocain eller Deksmedetomidin + Xylocain	Kun Xylocain	Bronkoskopiskår (basert på bevegelse av stemmebånd, hoste m.m)	NCT01805726 Fase III	Avsluttet 2013.
Voksne pasienter i ASA klasse I-III som gjennomgår kirurgi med spinal eller epiduralanestesi. (N=120)	Deksmedetomidin i ulike doseringer.	Placebo.	Andel som ikke trengte propofol under prosedyren, basert på OAA/S-skåre <4.	NCT01438957 Fase III	Avsluttet 2011.

*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	☒	Allerede bestilt metodevurdering av Dexdor for tilsvarende indikasjon.
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes of the meeting on 23-26 April 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/06/WC500250664.pdf
- SPC Dexmedetomidine EVER Pharma. <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/preparatomtaler/spc/17-11892.pdf>
- Deksmedetomidin. Norsk legemiddelhandbok. <http://m.legemiddelhandboka.no/Terapi/480581>
- Metodebok for indremedisin OUS, Seding ved respiratorbehandling. Helsebiblioteket. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/metodebok/akuttmedisin/seding>
- Chang ET. et al. Dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy and sedation: a systematic review. Sleep Breath. 2017 Sep;21(3):727-735. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130737>
- Nishizawa T et al. Dexmedetomidine vs propofol for gastrointestinal endoscopy: A meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2017 Nov;5(7):1037-1045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29163971>
- Hwang SH et al. Efficacy of dexmedetomidine on perioperative morbidity during nasal surgery: A meta-analysis. Laryngoscope. 2018 Mar;128(3):573-580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28944481>
- Horizon Scanning Orientering om indikationsudvidelse: Dexmedetomidine. Amgro. <http://www.amgro.dk/media/46179/dexmedetomidin-sedation-af-voksne-ikke-intuberede-patienter-indikationsudvidelse.pdf>

Dato for første publisering 20.08.2018
Siste oppdatering 20.08.2018

Saksnummer 140-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_079 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringssyndrom ved CAR T-celleterapi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Fått positiv anbefaling hos EMA juni 2018. FDA har godkjent metoden og er tilkjent den som «orphan drug».
- Tocilizumab er et humanisert rekombinant monoklonalt antistoff. Antistoffet hemmer interaksjoner mellom et spesifikt signaliseringsprotein (cytokin), som kalles interleukin-6 (IL-6) og dets reseptor (IL-6R). Hemmingen bidrar til reduksjon av betennelsen i kroppen.
- Administreres som intravenøs infusjon.
- Pasientgrunnlaget blir det samme som for CAR T-celleterapi. 85% av alle blodkrefttilfeller hos barn og rundt 20% av alle leukemier hos voksne. 40 barn (2015) og 1016 voksne (2016).
- I dagens behandling benyttes kortikosteroider, men disse vil også kunne dempe effekten av selve CAR T-celle behandlingen.
- Studier har vist at tocilizumab kan reversere CRS uten at dette går ut over effekten av CAR T-celleterapien.
- Det pågår en observasjonsstudie. Estimert ferdig juli 2019.
- Aktuell for hurtig metodevurdering (denne metodevurdering vil inngå i metodevurdering for CAR- T-celleterapi).

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 fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

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

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Skal man gjøre CAR-T trenger man Tocilizumab, og da må det gjøres en metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.07.14. Ny metode endrer ikke finansieringsansvar.

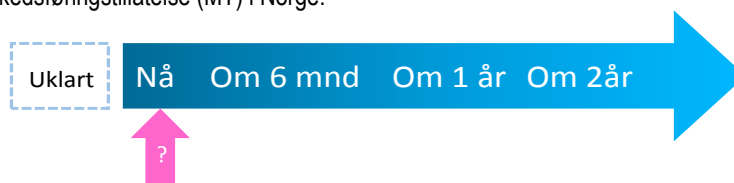


Tocilizumab (RoActemra) til behandling av alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringsyndrom ved CAR T-celleterapi

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; kreft
Virkestoffnavn: Tocilizumab
Handelsnavn: RoActemra (EU), Actemra (USA)
ATC-kode: L04AC07 (Interleukin hemmere)
MT søker/innehaver: Roche (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men fikk positiv opinion hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) i juni 2018. Metoden er godkjent av FDA (Food and Drug Administration) i USA og ble tilkjent «orphan drug» betegnelsen (legemiddel for en sjelden sykdom) i 2017 (1).

Beskrivelse av den nye metoden

RoActemra inneholder virkestoffet tocilizumab, et humanisert rekombinant monoklonalt antistoff. Antistoffet hemmer interaksjoner mellom et spesifikt signaliseringsprotein (cytokin), som kalles interleukin-6 (IL-6), og dets reseptor (IL-6R). IL-6/IL-6R interaksjoner er involvert i kroppens betennelsesprosesser og ved å blokkere disse interaksjonene kan betennelsen (inflammasjonen) i kroppen reduseres. RoActemra har norsk markedsføringstillatelse for behandling av reumatoid artritt (RA), aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA), polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA; revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) (2). Indikasjonsutvidelsen gjelder behandling av alvorlig eller livstruende CRS ved CAR T-celleterapi (1). Legemidlet administreres som intravenøs injeksjon for behandling av CRS (4).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

CAR T-celleterapi (både Kymriah og Yescarta) fikk nylig positiv anbefaling for godkjenning hos EMA (1,5). CAR T-celleterapi innebærer isolering og modifisering av pasientens egne immunceller, dvs T-celler, slik at disse bedre kan gjenkjenne og følgelig bidra til å eliminere kreftcellene etter at de er ført tilbake i kroppen. Kymriah er indikert for pediatriske og unge voksne pasienter opp til 25 år med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær B-celle akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), samt voksne pasienter med tilbakevendende/behandlingsrefraktært diffus storcellet B-cellelymfom (DLBCL). Yescarta er kun indikert til voksne pasienter med tilbakevendende/behandlingsrefraktært DLBCL eller primært mediastinalt B-celle lymfom (PMBCL). Både DLBCL og PMBCL er former av non-Hodgkins lymfom. Cytokinfrigjøringsyndrom ('cytokine release syndrome' – CRS) er en kjent bivirkning av CAR T-celleterapi og symptomer kan variere fra mild (grad 1-2), moderat (grad 3) til alvorlig eller livstruende (grad 4-5) (3).

Pasientgrunnlaget for denne indikasjonsutvidelsen blir det samme som for CAR T-celleterapi. I følge Norsk Helseinformatikk (6) utgjør ALL rundt 85 prosent av alle blodkrefttilfeller hos barn der B-celle ALL er hyppigere enn T-celle ALL. Hos voksne utgjør ALL rundt 20 prosent av alle leukemier. Totalt i 2015 fikk 40 barn under 15 år diagnosen ALL. I følge kreftregisteret var det 1016 tilfeller av non-Hodgkin lymfom i 2016 (587 menn og 429 kvinner) (7). Disse tallene inkluderer både B- og T-celle lymfom.

Dagens behandling

Per i dag behandles CRS med kortikosteroider som demper inflammasjon, men disse vil også kunne dempe effekten av selve CAR T-celle behandlingen. Studier har vist at tocilizumab, derimot, kan reversere CRS uten at dette går ut over effekten av CAR T-celleterapien (8).

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

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2017_023](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante systematiske oversikter identifisert
- Ingen relevante pågående prosjekter 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
B-ALL hos barn/ungdom (n=39)	Tocilizumab og CAR T 19 2 armer. Studerer det optimale tidspunktet for tocilizumab behandling.	Ingen	Frekvensen av CRS grad 4	NCT02906371	Pågående. Estimert studieslutt: juli 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Inngår i metodevurdering for CAR T-celleterapi
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. RoActemra (EU), Actemra (US) · CAR T cell-induced cytokine release syndrome (CRS) in patients aged 2 years and older. Specialist Pharmacy Service, NHS. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tocilizumab/> (Hentet 09.08. 2018)
2. Pakningsvedlegg RoActemra <https://www.felleskatalogen.no/ir/medisin/pasienter/pil-roactemra-roche-563574> (Hentet 11.07.2018)
3. Shimabukuro-Vornhagen et al. Cytokine Release Syndrome. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2018; 6:56 (<https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>).
4. Actemra. Tilgjengelig fra <https://www.drugs.com/pro/actemra.html#s-34067-9> (Hentet 12.07.2018)
5. First two CAR T cell medicines recommended for approval in the European Union. EMA. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/06/news_detail_002983.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
6. Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Norsk Helseinformatikk. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/bam/kreftsykdommer/akutt-lymfoblastisk-leukemi?page=2> (Hentet 12.07.2018).
7. Cancer in Norway 2016. The Cancer Registry in Norway. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2016/> (Hentet 12.07.2018).
8. Maude et al. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. Cancer J. 2014; 20(2):119-122.
- 9.

Dato for første publisering 20.08.2018
Siste oppdatering 20.08.2018

Saksnummer 141-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_080 Rucaparib (Rubraca) til vedlikeholdsbehandling av platinum-sensitiv eggstokkreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, men er under vurdering hos EMA. Innvilget MT i USA.
- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse
- Tilkjent betegnelsen «orphan drug».
- Indikasjonsutvidelsen gjelder vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinsensitiv kreft i eggstokker/eggledere eller primær peritoneal kreft.
- Administreres peroralt.
- Rucaparib virker ved å hemme poly (ADP-ribose) polymerase (PARP). Kreftceller med defekt i det homologe rekombinante reparasjonssystemet (HRD), er vist spesielt følsomme for legemidler som hemmer PARP.
- Det ble registrert 504 nye tilfeller av eggstokkreft i 2015 (kreftregisteret).
- Dagens vedlikeholdsbehandling: Foreløpig er det kun olaparib som er metodevurdert og innført som behandlingsalternativ blant PARP-hemmere.
- En fase II studie med publiserte data foreligger, avsluttes juni 2020.
- Aktuell for både hurtig og fullstendig metodevurdering. Kommentar fra FHI: dersom flere nye PARP-hemmere med overlappende indikasjon er forventet kan det på sikt være behov for en fullstendig metodevurdering.

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 fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

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

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Indikasjonsutvidelse. Tilkjent orphan drug status. Fullstendig metodevurdering kan vel være hensiktsmessig først som sist.

Ta i betraktning kommentar fra FHI om at det kan komme nye PARP-hemmere med overlappende indikasjon. Hvis man velger å utsette det eventuelle problemet kan en hurtig metodevurdering være akseptabel.

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering: Det foregår metodevurderinger på flere preparater. Må kartlegge status på disse og dokumentasjonsgrunnlaget, for deretter å vurdere om det er hensiktsmessig å gå direkte på en fullstendig metodevurdering eller en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 15.07.2017.

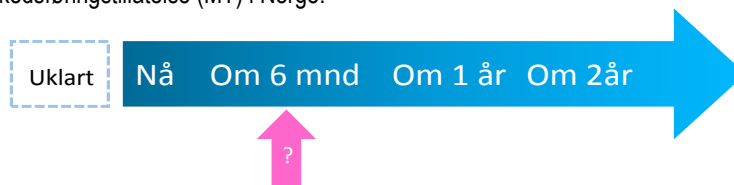


Rucaparib (Rubraca) til vedlikeholdsbehandling av platinum-sensitiv eggstokkreft

Type metode: Legemiddel;
Område: Gynekologi og obstetikk; Kreft
Virkestoffnavn: rucaparib
Handelsnavn: Rubraca
ATC-kode: L01XX55 (Other antineoplastic agents)
MT søker/innehaver: Clovis Oncology (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA)(1) og er innvilget MT i USA (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

Beskrivelse av den nye metoden

Rucaparib virker ved å hemme poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), en gruppe enzymer som initierer DNA-reparasjonssystemer i celler hvor DNA-skade oppstår. PARP er en familie med proteiner som er involvert i mange celledfunksjoner, inkludert DNA-reparasjon (SPC). Kreftceller med defekt i det homologe rekombinante reparasjonssystemet (HRD), er vist å være spesielt følsomme for legemidler som hemmer PARP (4).

Rucaparib er fra tidligere godkjent som monoterapibehandling av voksne pasienter med platinasensitiv, residiverende eller progressiv BRCA-mutert (kimbane og/eller somatiske) høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som tidligere har blitt behandlet med to eller flere linjer med platinabasert kjemoterapi, og som ikke tolererer ytterligere platinabasert kjemoterapi (4). Dette metodevarselet omfatter utvidet bruk som vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinumsensitiv kreft i eggstokker/eggledere eller primær peritoneal kreft.

Rucaparib er formulert som tabletter som administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Eggstokkreft utgår fra cellene i eggstokkene, men betegnelsen omfatter også kreft i eggleder og primær bukhinnekreft. I Norge er eggstokkreft den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner, med 504 nye tilfeller i 2015. Forekomsten øker med økende alder, og gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 59 år (6). 85-90% av tilfellene har ukjent årsak, og omtrent 10-15% av tilfellene skyldes en arvelig mutasjon i genene BRCA1 og 2 som gir økt kreftrisiko. 5-årsoverlevelse er i dag omtrent 44%, og sykdommen forårsaker rundt 240 dødsfall i Norge per år (7).

Dagens behandling

Dagens primærbehandling av eggstokkreft er vanligvis kirurgi med det formål å fjerne alt tumorvev og oppnå nøyaktig bestemmelse av pasientens kreftstadium. Hvis pasienten har kreft i stadium I vil de vanligvis ikke behøve behandling med cytostatika, mens pasienter i de øvrige kreftstadiene trenger etterfølgende cytostatikabehandling (6). Standardbehandling består vanligvis av en kombinasjon av karboplatin og paklitaksel, men andre legemidler som cisplatin, docetaksel, syklofosamid, doksorubicin, etoposid og bevacizumab m.m. kan være aktuelle, avhengig av pasientens kreftstadium eller hvis andre faktorer tilsier det. Etter avsluttet cytostatikabehandling kan pasienten være kandidat for vedlikeholdsbehandling med PARP (poly-(ADP-ribose) polymerase) inhibitorer (Oncolex). Foreløpig er det kun olaparib som er metodevurdert og innført som et behandlingsalternativ blant PARP –hemmerne (6, 7).

Status for dokumentasjon

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

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering for tilsvarende indikasjon, men med et annet virkestoff: se Nye metoder [ID2014_039](#)

Det pågår en metodevurdering for et liknende virkestoff: se Nye Metoder [ID2017_059](#)

Det er bestilt en metodevurdering for olaparib på en overlappende indikasjon, se Nye Metoder [ID2018_023](#)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger ett norsk metodevarsel om virkestoffet men med en annen indikasjon: se Nye metoder [ID2017_068 Rucaparib](#)

Det foreligger flere internasjonalt 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 kvinner med eggstokkreft som har respondert på platinabasert kjemoterapi (N=564)	Rucaparib 2 ganger daglig i 28 dagers sykluser	Placebo 2 ganger daglig i 28 dagers sykluser	Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS).	NCT01968213 ARIEL 3, fase II studie	Avsluttes juni 2020, Publiserte data foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☒	Kommentar fra Folkehelseinstituttet. Dersom flere nye PARP-hemmere med overlappende indikasjon er forventet kan det på sikt være behov for en fullstendig metodevurdering.

Hovedkilder til informasjon

- (1) Rucaparib: Specialist Pharmacy Service, NHS [Oppdatert 18. juni 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/rucaparib/>
- (2) FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209115s003lbl.pdf
- (3) Rubraca: Orphan designation, European Medicines Agency. Hentet 7. august 2018, fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/11/WC500134818.pdf
- (4) Rubraca: European public assessment report, European Medicines Agency. Hentet 7. august 2018 fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004272/WC500249808.pdf
- (5) Cancer in Norway 2016, Kreftregisteret. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>
- (6) Eggstokk- og egglederkræft: Oncolex [Lest 15. mars 2017]. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex>
- (7) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/eggstokkreft-tubekreft-og-bukhinnekreft>
- (8) Rucaparib for advanced BRCA-mutated ovarian cancer. (2016). Newcastle: Innovation Observatory, NHS. Hentet fra: <http://www.io.nhr.ac.uk/topics/rucaparib-for-advanced-brca-mutated-ovarian-cancer/>

Dato for første publisering 20.08.2018
Siste oppdatering 20.08.2018

Saksnummer 142-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_081 Cannabidiol som tilleggsbehandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Ny formulering og sammensetning av et eksisterende virkestoff.
- Nytt behandlingsprinsipp for LGS og DS.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU, eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddel for en sjelden sykdom.
- Det antas at cannabidiol vil bli brukt som tilleggsbehandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS) hos barn over 2 år.
- Cannabidiol reduserer den nevronale hypereksitabiliteten som kjennetegner epilepsien gjennom blokkering av reseptor GPR55.
- Peroral administrering- mikstur
- Forekomsten av LGS anslås å være omtrent 2-3 per 10 000. Forekomsten av DS er anslått til å være ca. 1 per 20 000- 40 000.
- Ved LGS er valprovat førstevalget som anfallsdempende behandling.
- Ved DS menes det at valprovat og benzodiazepiner har best anfallsdempende effekt.
- Tre relevante fase III studier foreligger og er ferdigstilt. Resultater er publisert.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

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 fra fagmiljø:

Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering

For alle sakene gjøres ingen samlet vurdering men legges frem til vurdering i møtet

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Faglig innspill om at dette er meget interessant.
Hurtig metodevurdering i tråd med varslet anses hensiktsmessig.

Samlet vurdering/prioritering

Hurtig metodevurdering støttes, gitt at den får positiv anbefaling i EMA.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen nasjonale faglige retningslinjer antas å kan bli påvirket av metoden. Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for legemidlet definert som handelsnavn Epidiolex (cannabidiol) til behandling av de 2 sjeldne tilstandene innenfor epilepsi er plassert hos RHF-ene siden 01.08.2018.

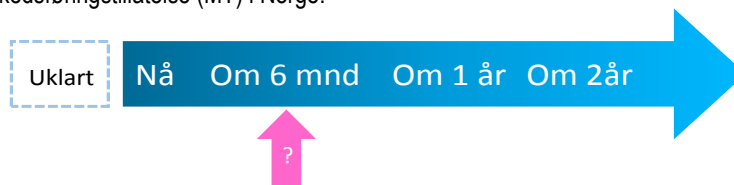


Cannabidiol som tilleggsbehandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS)

Type metode: Legemiddel
Område: Nevrologi; Sjeldne diagnoser
Virkestoffnavn: Cannabidiol
Handelsnavn:
ATC-kode: N03AX
MT søker/innehaver: GW Pharmaceuticals (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Det antas at cannabidiol vil bli brukt som tilleggsbehandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS) hos barn over 2 år. LGS og DS er begge to sjeldne former for epilepsi som primært inntreffer hos barn. Den antatte virkningsmekanismen til cannabidiol er gjennom blokkering av reseptoren GPR55. Dette modulerer intracellulære nivåer av kalsium i nerveceller, og fører til at den nevronale hypereksitabiliteten som kjennetegner epilepsi reduseres (3). Cannabidiol er et ekstrakt som utvinnes fra cannabisplanten.

Et kombinasjonspreparat bestående av cannabidiol og delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) foreligger på markedet i dag, under handelsnavnet Sativex. Sativex er formulert som en munnspray og er indisert til behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multipel sklerose som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelatert symptomer under en initial prøvebehandling (4).

Det aktuelle cannabidiol-preparatet som omtales i dette metodevarslet er formulert som en mikstur, og administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lennox-Gastauts syndrom (LGS) er en sjelden og alvorlig hjernesykdom, som hovedsakelig debuterer hos barn i 3–5-årsalderen. Tilstanden kjennetegnes av alvorlige epileptiske anfall, et spesielt mønster på EEG-undersøkelse, og forsinket mental utvikling. Antall epileptiske anfall avtar ofte etter puberteten, men vil ofte vedvare inn i voksenlivet. Tilstanden utgjør omtrent 4 % av alle tilfeller av barneepilepsi. Forekomsten av LGS anslås å være omtrent 2-3 per 10 000 (5).

Dravets syndrom (DS) er også en svært sjelden og alvorlig hjernesykdom. Tilstanden inntreffer vanligvis i løpet av barns første leveår. Både anfallsmønster og symptomforløp ved DS kan ligne på LGS, men ved DS er anfallene som oftest av lengre varighet, og krampene kan ramme én side av kroppen eller være sideskiftende. 10-20 % av barna som rammes av DS dør før voksen alder. Forekomsten av DS er anslått til ca 1 per 20 000–40 000 (6).

Dagens behandling

Ved LGS er anfallsdempende behandling med valproat førstevalg, men også lamotrigin, topiramat, felbammat, rufinamid og klobazam er aktuelle alternativer (7). Ved DS menes det at valproat og benzodiazepiner har best anfallsdempende effekt. Hvis denne kombinasjonen ikke gir tilstrekkelig anfallskontroll kan tillegg av stiripentol vurderes (6).

Status for dokumentasjon

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

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger flere internasjonale systematiske oversikter (8-12).

Det er identifisert én pågående internasjonal metodevurdering (13).

Metodevarsler

Det er identifisert ett relevant norsk metodevarsel (14).

Det er identifisert flere relevante internasjonale metodevarsler (15-17).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter mellom 2 og 55 år med LGS, som mottar behandling med antiepileptiske legemidler (AED) uten adekvat anfallskontroll (N=225)	<u>To grupper</u> Gruppe 1: Lavdose cannabidiol 2 x daglig + AED Gruppe 2: Høydose cannabidiol 2 x daglig + AED	Placebo + AED	Prosentvis endring fra baseline i antall anfall per 28 dager i løpet av studieperioden (14 uker)	NCT02224560 Fase III	September 2016. Publikasjon foreligger
Pasienter mellom 2 og 55 år med LGS, som mottar behandling med antiepileptiske legemidler (AED) uten adekvat anfallskontroll (N=171)	Høydose cannabidiol 2 x daglig + AED	Placebo + AED	Prosentvis endring fra baseline i antall anfall per 28 dager i løpet av studieperioden (14 uker)	NCT02224690 Fase III	Juni 2016. Publikasjon foreligger
Pasienter mellom 2 og 18 år med DS som mottar behandling med antiepileptiske legemidler (AED) uten adekvat anfallskontroll (N=120)	Høydose cannabidiol 2 x daglig + AED	Placebo + AED	Prosentvis endring fra baseline i antall anfall per 28 dager i løpet av studieperioden (14 uker)	NCT02091375 Fase III	Februar 2016. Publikasjon foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp for behandling av LGS og DS
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

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

Hovedkilder til informasjon

- (1) Epidiolex · Epilepsy- treatment-resistant in children inc. Dravet & Lennox-Gastaut (oppdatert 18. mai 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cannabidiol/>
- (2) Cannabidiol. Community register of Orphan Medicinal Products, EMA. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm>
- (3) Sylantsev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(13):5193–8.
- (4) Sativex – Preparatomtale (oppdatert 19.04.2016). Statens legemiddelverk. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelverk.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8809.pdf
- (5) Lennox-Gastauts syndrom (oppdatert 14.12.2015). Norsk Helseinformatikk. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/barn/nervesystemet/lennox-gastauts-syndrom/>
- (6) Caroline Lund, Anna Bremer, Morten I. Lossius, Kaja Kristine Selmer, Eylert Brodtkorb, Karl O. Nakken. Dravets syndrom som årsak til epilepsi og utviklingshemning. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 44-7 doi: 10.4045/tidsskr.11.0539. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2012/01/oversiktsartikkel/dravets-syndrom-som-arsak-til-epilepsi-og-utviklingshemning>
- (7) T6.1.1 Epilepsi (oppdatert 15.11.2017). Norsk legemiddelhandbok. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/terapi/9220/?ids=9257#9257>
- (8) Diagnos och behandling av epilepsi. (2018). (SBU utvärderar: rapport 281/2018). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Tilgjengelig fra: https://www.sbu.se/contentassets/fb3dd5237148c988ce02cd2907306d/diagnos-och-behandling-av-epilepsi_281.pdf
- (9) Stockings E, et al. (2018). Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. doi: 10.1136/jnnp-2017-317168.
- (10) Palleria C, et al. (2017). Safety Profile of the Newest Antiepileptic Drugs: A Curated Literature Review. *Curr Pharm Des*. 23(37), 5606-5624.
- (11) Pena J, et al. (2017). Are cannabinoids effective for epilepsy? *Medwave*. 17(Suppl1), e6821.
- (12) Gloss D, et al. (2014). Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. (3), CD009270.
- (13) Cannabidiol for adjuvant treatment of seizures associated with Dravet syndrome or Lennox-Gastaut syndrome (ID1211). [Proposed NICE Technology appraisal guidance]. National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 13. juni 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10274>
- (14) Rufinamide (Inovelon) som tilleggshandling ved epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastaut syndrom hos pasienter fra og med ett år. (11. desember 2017). (Metodevarsel LM nr 104 2017). Oslo: MedNytt. Hentet 13. juni 2018, fra http://www.helsebiblioteket.no/_attachment/258408
- (15) Cannabidiol (Epidiolex) for Dravet syndrome – second and subsequent line. (2017). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Cannabidiol-March17.pdf>
- (16) Cannabidiol in a pharmaceutical formulation (Epidiolex; GWP42003-P) for Lennox-Gastaut syndrome in children and adults. (2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated_new/11079-Cannabidiol.pdf
- (17) Orientering om nyt lægemiddel: Cannabidiol. (9. april 2018). (Horizon Scanning). København: Amgros. Tilgjengelig fra: <http://www.amgros.dk/media/46176/cannabidiol-lennox-gastaut-og-dravets-syndrom.pdf>

Dato for første publisering	20.08.2018
Siste oppdatering	20.08.2018

Saksnummer 143-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_085 Levometadon (Levopidon) til behandling av opioid avhengighet (forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Levometadon, også kjent som R-metadon, er den mest potente varianten av metadonmolekylet. Den andre varianten, S-metadon, har mindre opioid effekt med kan antagelig bidra til forlenget QTc-tid.
- Metoden har inntil nylig vært tilvirket på sykehusapotek (Ullevål), og er tatt i bruk i klinisk praksis.
- Metoden fikk MT i Norge den 12. juni 2018. dette innebærer at lagerproduksjon opphører.
- Metoden er aktuell for pasienter som ikke tåler racemisk metadon eller får hjertebivirkninger som følge av behandlingen.
- Dagens behandlingsregime for LAR består av buprenorfin med nalokson, buprenorfin eller metadon. Valg av legemiddel gjøres av LAR-legen, pasientens ønske og subjektive opplevelser av bivirkninger skal likevel hensyntas (nasjonal retningslinje for LAR).
- Ønsker en vurdering av hvorvidt levometadon representerer som et kostnadseffektivt behandlingsalternativ til de opioidavhengige pasientene som LAR- legen anser som aktuelle for metoden.

Egnethetsvurdering fra Legemiddelverket

Indikasjonsordlyden har ingen begrensninger ift. at pasientene skal ha benyttet eller være kontraindisert for andre substitusjonspreparater. MT foreligger, men preparatet er ikke markedsført i Norge per d.d. Firmaet ønsker å levere effektdokumentasjon tidlig høsten 2018 dersom en metodevurdering blir bestilt.

Å bestille en metodevurdering vil gi MT innehaver for levometadon en mulighet til å sende inn dokumentasjon som belyser relativ effekt og sikkerhet av levometadon sammenlignet med andre legemidler mot opioidavhengighet. *Se vedlegg for hele innspillet*

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 fra fagmiljø:

Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering

For alle sakene gjøres ingen samlet vurdering men legges frem til vurdering i møtet

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ved å bruke levometadon i stedet for racemisk metadon kan en oppnå samme opioid-substitusjonseffekt med mindre fare for forlenget QT-tid.

For noen av de substituerte som bruker høye doser metadon vil dette kunne være en tryggere behandling, og metoden bør således vurderes. Trenden i Norge er likevel at det fleste substitusjonsbehandlede bruker buprenorfin, helst i kombinasjon med nalokson.

Samlet vurdering/prioritering

Antar at kostnadene til levometadon er relativt lave, relativt få brukere og at de totale kostnadene ved bruk ikke blir skyhøye.

Legemidlet er allerede i bruk – relativt lave kostnader.

Legemidlet kan fortsatt benyttes uten at det gjennomføres en metodevurdering.

Hurtig metodevurdering støttes ikke.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Metoden vil potensielt kunne påvirke retningslinje IS-2022: Veileder for utlevering av substitusjonslegemidler i og utenfor LAR. Metoden er aktuell for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjon:

Dette legemidlet (Levopidon) har kun indikasjon ved LAR-behandling og finansieringsansvaret blir derfor plassert hos RHF-ene. Aktuelt med h-resept.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

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

Oecona AS/dne pharma as

Navn på kontaktperson:

Eivind Jørgensen (Oecona AS)

Telefonnummer:

969 06 294

E-postadresse:

Eivind@oecona.no

Dato og sted:

Oslo 15.august 2018.

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Hurtig metodevurdering av Levopidon

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) innebærer behandling med opioidholdige legemidler av opioidavhengighet (avhengighet av heroin, morfin m.m.) for å redusere pasientens forbruk av opioider. LAR fører således til både redusert dødelighet og bedret livskvalitet. I Norge benyttes buprenorfin med nalokson, buprenorfin eller metadon. I tillegg benyttes for noen pasienter apotekfremstilt levometadon (). Metadon som hittil har vært brukt i Norge er racemisk metadon, og inneholder like store deler av de to speilvendte variantene av metadonmolekylet. Den ene varianten, levometadon/R-metadon står for mesteparten av opioid-effekten. Den andre varianten, S-metadon har mindre opioid-effekt, men kan antagelig bidra til forlenget QTc-tid. Lang QTc-tid kan gi opphav til farlige hjerterytmeforstyrrelser. Det fremgår av Norsk Legemiddelhåndbok at Levometadon bør kunne brukes unntaksvis og etter vurdering av LAR-lege når følgende tre kriterier er oppfylt:

- Pasienten tåler ikke/har ikke tilstrekkelig effekt av buprenorfin
- Pasienten tåler ikke racemisk metadon eller har fått hjertebivirkninger
- Pasienten er stabil og har god rusmestring

Levometadon har inntil nylig vært tilvirket i hht forskrift om tilvirkning i apotek (*lagerprodusert*).

DNE Pharma fikk markedsføringstillatelse for Levopidon 12. juni i år. Dette innebærer, at lagerproduksjon opphører.

LAR-produktene finansieres av de regionale helseforetakene. Med markedsførings-tillatelsen fra juni i år, er Levopidon å betrakte som et nytt legemiddel. Før det tas i bruk i RHF-ene må det derfor gjøres en beslutning av Bestillerforum om en eventuell metodevurdering skal bestilles fra Legemiddelverket eller Folkehelseinstituttet.

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?)

Dagens tilbud er buprenorfin med nalokson, buprenorfin eller metadon og, som omtalt ovenfor, i noen tilfeller levometadon. Markedsføringstillatelsen til Levopidon oral løsning er basert på en desentralisert prosedyre der Norge var referanseland (RMS) og Sverige, Danmark og Finland var berørte medlemsland (CMS). Søknaden om markedsføringstillatelse var basert på artikkel 10(3) i direktiv 2001/83/EC (hybrid søknad). Referanseproduktet var L-Polamidon 5 mg/ml oral løsning som har markedsføringstillatelse i Tyskland. L-Polamidon er tilgjengelig i 100 ml og 500 ml flasker og skal fortynnes før inntak. Levopidon oral løsning er tilgjengelig i flasker med 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 og 75 mg og er ment for endose behandling. Det er i liten grad utført kliniske studier på levometadon som sammenligner preparatet med f.eks metadon.

Ved utgangen av 2015 var det ca 7 500 pasienter i LAR-programmet.

Metoden vil representere et alternativ til pasienter som av grunner nevnt under punkt 2 anses som aktuelle for levometadon-behandling. Det innebærer blant annet at pasienten ikke tåler racemisk metadon eller har hjertebivirkninger. Levometadon vil således ikke fortrenge racemisk metadon eller andre LAR-legemidler, da produktet allerede er i bruk i dag for de pasienter som tilfredsstiller de ovenfor nevnte kriteriene og som LAR-legen for øvrig mener er egnet.

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

Folkehelseinstituttet har utarbeidet en systematisk oversikt over alternative opioidagonister i behandling av opioidavhengighet, og fremholder at «*Når behandling med enten langtidsvirkende morfin eller levometadon ble sammenlignet med behandling med metadon i legemiddelassistert rehabilitering, fant ikke forskerne holdepunkter for at disse har ulike effekter. Dokumentasjon er imidlertid for begrenset og usikker til å kunne konkludere med at behandlingene er likeverdige.*» (Mosdøl A, Ding K.Y, Hov L. 2017).

Forfatterne identifiserte tre relevante artikler vedrørende levometadon. Det vises også til litteratur der det diskuteres hvorvidt levometadon pga at det er et mer potent legemiddel, kan bidra til å redusere muligheten for utvikling av toleranse mot metadon (Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L.2013).

Lisberg og Scheinmann (2013) uttrykker hensynet til bedre sikkerhetsprofil (QT-intervall) og halv dosering gir samme opioide effekt, som grunner for hvorfor Levometadon burde vurderes å benyttes i større grad i Storbritannia.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

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

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

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

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

Metoden gjelder legemiddelassistert rehabilitering.

6. Metodens bruksområde:

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

Metoden gjelder legemiddelassistert rehabilitering.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

RHF-ene har i dag finansieringsansvar for LAR legemidler, inkludert kostnader knyttet til utlevering og overvåket inntak.

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

Det foreligger retningslinjer for LAR fra 2010. Dette er Helsedirektoratets rapport IS 1701 - Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Videre foreligger det en utredning om grunnlaget for nasjonal godtgjøring for utlevering av LAR-legemidler. Dette er Helsedirektoratets rapport IS – 2602 fra 2017. Det foreligger også en rapport IS-2022 fra 2013; *Veileder for utlevering av substitusjonslegemiddel i og utenfor LAR*. Alle disse rapportene dreier seg om LAR generelt, og levometadon nevnes ikke som eget behandlingsalternativ.

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Metoden gjelder legemiddelassistert rehabilitering. Metoden er aktuell for opioidavhengige pasienter som ellers tilfredsstiller kriteriene i boks 2 og som LAR-legen anser som egnet.

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

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |

Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☐
Juridiske	☐

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

Hovedproblemstillingen er å avdekke om levometadon representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ til opioidavhengige pasienter som tilfredsstiller betingelsene nevnt i boks 2, og som LAR-legen anser som egnet.

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

Metodevurderingen gir grunnlag for at Levopidon blir tilgjengelig for pasienter som kan ha nytte legemiddelet, dersom metodevurderingen konkluderer med at det representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Opioidavhengighet er en alvorlig lidelse med sterkt forhøyet dødelighet, ofte preget av samtidig psykisk og somatisk sykkelighet (Helsedirektoratet 2010). Vi er ikke kjent med at det er gjort noen beregning av alvorlighetsgraden i hht Magnussengruppens rapport (Magnussen m fl. 2015)

Forventet effekt

I Helsedirektoratets veileder for substitusjonsbehandling uttrykkes det at behandling av heroinavhengige med substitusjonslegemidler har vist seg å redusere pasientens forbruk av heroin, redusere dødeligheten og bedre livskvaliteten samtidig som risiko for smittsomme sykdommer reduseres (Helsedirektoratet 2010). Levometadons tilgjengelighet kan for noen pasienter representere en mulighet til å fortsette med LAR, og for noen er det grunn til å anta at det vil bidra til en bedre etterlevelse av behandlingsregimet.

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

Bivirkningene av behandling med levometadon er hovedsakelig de samme som når det behandles med andre opioider. De vanligste bivirkningene er kvalme og oppkast, som observeres hos omtrent 20 % av pasientene som gjennomgår poliklinisk behandling med levometadon, der legemiddelkontrollen ofte er utilfredsstillende.

Den alvorligste bivirkningen av levometadon er respirasjonsdepresjon. Dette kan oppstå i løpet av stabiliseringsfasen. Det har forekommet respirasjonsstopp, sjokk og hjertestopp.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det var ca 30 personer som benyttet levometadon i LAR-programmet i 2017. Det er ikke ventet at en eventuell metodevurdering vil ha noen vesentlig betydning for antall brukere av levometadon.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det er ikke antatt å ha vesentlig konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten.

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

Etter det vi har kunnet bringe på det rene, er nasjonale faglige retningslinjer under oppdatering og vil bli publisert om et års tid. Hvorvidt det vil bli behov for at levometadon blir ett av legemidlene som blir spesielt omtalt, vil bli avgjort av Helsedirektoratet.

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.)

Det foreligger ingen tidligere metodevurderinger. Levopidons markedsføringstillatelse er basert på en desentralisert prosedyre der Norge var referanseland (RMS) og Sverige, Danmark og Finland var berørte medlemsland (CMS). Søknaden om markedsføringstillatelse var basert på artikkel 10(3) i direktiv 2001/83/EC (hybrid søknad). Referanseproduktet var L-Polamidon 5 mg/ml oral løsning som har markedsføringstillatelse i Tyskland.. Sentrale referanser for effekt og sikkerhet er;

- Scherbaum N, Finkbeiner T, Leifert K, Gastpar M. The efficacy of L-methadone and racemic methadone in substitution treatment for opiate addicts; a double-blind comparison. Pharmacopsychiatry. 1996;29(6):212-5.
- Verthein U, Ullmann R, Lachmann A, Düring A, Koch B, Meyer-Thompson HG, et al. The effects of racemic D,L-methadone and L-methadone in substituted patients; a randomized controlled study. Drug and alcohol dependence. 2005;80(2):267-71.

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

dne Pharma as

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

MT foreligger fra 12. juni i år.

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.)

dne pharma er innehaver av markedsføringstillatelsen og vil ha økonomisk interesse av at Levopidon kan være med i Sykehusinnkjøps anbud på LAR-legemidler.



Bestilling nr ID2018- XXX

Egnethetsvurdering for levometadon

Metodevurdering av levometadon for substitusjonsbehandling ved opiatavhengighet

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Levopidon mikstur som inneholder levometadon i ulike styrker (5-75 mg) har fått følgende markedsførte indikasjon:

- Til voksne for substitusjonsbehandling ved opiatavhengighet, i sammenheng med egnet medisinsk, psykologisk og sosial behandling

Legemiddelverket har blitt kontaktet av DnE Pharma i forbindelse med at Levopidon har fått MT, med ønske om offentlig finansiering for dette legemiddelet.

Levometadon har ikke tidligere vært metodevurdert, men er allerede i bruk off-label (magistrell produksjon ved sykehusapotek) til behandling av pasienter som av ulike grunner ikke bruker andre substitusjonspreparater. Indikasjonsordlyden har ingen begrensninger ift. at pasientene skal ha benyttet eller være kontraindisert for andre substitusjonspreparater.

Legemiddelkostnader (maks AUP inkl. mva)

7 flasker (uavhengig av styrke) koster 661,90 kr.
Dette tilsvarer AUP pris for en ukes behandling.

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT foreligger, men Levopidon er enda ikke markedsført. Levopidon er altså ikke tilgjengelig for salg på det norske markedet per i dag.

Leveringstid:

DnE ønsker å levere effektdokumentasjon tidlig høsten 2018 dersom en metodevurdering blir bestilt.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Effekt og sikkerhet av levometadon er dokumentert ved utstedelse av MT¹. Virkestoffet levometadon er også kalt R-metadon og er en potent enantiomer av racemisk metadon (heretter kalt bare metadon), dette reflekteres i at levometadon er omtrent dobbelt så potent som metadon. Den andre enantiomeren, S-metadon har mindre opioid-effekt, men kan antagelig bidra til forlenget QTc-tid. Lang QTc-tid kan gi opphav til farlige hjerterytmeforstyrrelser (spesielt ventrikkeltakykardi og torsades des pointes). Foreløpig er det svakt dokumentert at levometadon er bedre for pasienter med forlenget QTc-tid². Levometadon er som metadon indisert ved substitusjonsbehandling av opiatavhengighet. Andre substitusjonspreparater innen ATC-kode N07B C er buprenorfin og kombinasjonspreparater med buprenorfin/nalokson.

¹ Preparatomtale for Levopidon. Hentet 30. juli 2018 fra

<http://sp.env.local:8090/Redirect/ProductInformationFile.aspx?mtnumber=17-12068&doctype=Spc>

² Norsk legemiddelhåndbok, Kapittel L5.4.2.4 Levometadon (R-metadon), oppdatert 25.06.2018.

hentet fra <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/431541?expand=1>



Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er fastsatt i egen forskrift³. Beslutning om innskrivning og utskrivning av legemiddelassistert rehabilitering treffes av lege i spesialisthelsetjenesten, og spesialisthelsetjenesten har ansvar for at det utarbeides en individuell plan for behandling. LAR ved opiatavhengighet er beskrevet nærmere i nasjonal retningslinje (2010)⁴, og i guideline fra WHO (2009)⁵. WHO anbefaler metadon som førstevalg, mens den norske retningslinjen anbefaler buprenorfin kombinert med nalokson som førstevalg. Samtidig understrekes det at pasientens eget ønske også skal vektlegges ved legemiddelvalg. Ved valg av legemiddel er bla bivirkningsprofil og risiko for misbruk eller overdosering sentralt. I Norge er buprenorfin/nalokson anbefalt som førstevalg ettersom det er vurdert at denne kombinasjonen gir mindre risiko for overdosering.

I en nyere systematisk oversikt fra FHI utgitt i 2017, sammenlignes behandling med levometadon (og også langtidsvirkende morfin) med de tre markedsførte alternativene som i dag benyttes til behandling i LAR⁶. I oversiktsartikkelen konkluderes det med at man ikke fant holdepunkter for at effektene er svært ulike. Dokumentasjonen er imidlertid for begrenset og usikker til å kunne konkludere med at behandlingene er likeverdige. Samtidig påpekes det at alle LAR-legemidler har flere bivirkninger, og at det derfor er behov for å utvide antall tilgjengelige medikamenter.

Ifølge Legemiddelhåndboka er det anbefalt at levometadon bare bør brukes unntaksvis hos pasienter som:

- Ikke tåler eller har hatt tilstrekkelig effekt av buprenorfin
- Som ikke tåler metadon eller som har fått hjertebivirkninger
- Er stabile og har god rusmestring

Å bestille en metodevurdering vil gi MT innehaver for levometadon en mulighet til å sende inn dokumentasjon som belyser relativ effekt og sikkerhet av levometadon sammenlignet med andre legemidler mot opioiatavhengighet.

³ Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften). Hentet 30. juli 2018 fra <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lar/vedlegg-2-forskrift>

⁴ Helsedirektoratet, Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet, utgitt 01.08.2010. Hentet 30. juli 2018 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-retningslinje-for-legemiddelassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet>

⁵ WHO, utgitt 2009, hentet 30. juli 2018 fra [Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence](#)

⁶ Mosdøl A, Ding KY, Hov L. Alternative opioidadagonister i behandling av opioidadhengighet: en systematisk oversikt, Folkehelseinstituttet. Forskningsoversikt 03.2017. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-812-5. Hentet 30. juli 2018 fra <https://www.fhi.no/publ/2017/alternative-opioidadagonister-i-behandling-av-opioidadhengighet-en-systematis/>

Saksnummer 144-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom (forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) fikk MT på bakgrunn av en farmakokinetisk sammenligningsstudie mot trientin dihydroklorid. Forskjellen er at Trientin tetrahydroklorid (TETA 4HCl) inneholder en annen form av trientin, og tåler oppbevaring i romtemperatur. Trientin dihydroklorid (TETA 2HCl) må derimot lagres mellom 2 til 8 grader celsius.
- Den aktive ingrediensen, trientin, fungerer som en kelator. Den binder kobber i kroppen og danner et stabilt kompleks, som så skilles ut i urinen.
- Peroral administrering
- Wilsons sykdom er en sjelden, autosomal recessivt arvelig stoffskiftesykdom hvor organismen ikke har normal evne til å håndtere tilført kobber. Leversvikt og/eller nevropsykiatriske symptomer dominerer.
- Forekomst er om lag 5/ 1000 000 innbyggere (legemiddelhåndboka). I følge reseptregistret var det 5 personer i 2016 og 6 personer i 2017 som fikk foreskrevet TETA 2HCl.
- Dagens behandling består av D-penicillamin. For pasienter som er intolerante til D-penicillamin benyttes det trientin didydroklorid (registreringsfritak).
- Ønsker en vurdering av i hvilken grad TETA 4HCl representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med TETA 2HCl, for pasienter med Wilsons sykdom som er intolerante for D-penicillamin.

Egnethetsvurdering fra Legemiddelverket:

Legemiddelverket har utarbeidet et metodevarsel som i utgangspunktet var planlagt til neste møtet i Bestillerforum (22.oktober). Legemiddelet er foreslått overført til spesialhelsetjenesten i 2019. *Se vedlegg for metodevarsel til trientin tetrahydroklorid (Cuprior).*

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering

Hurtig metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering

For alle sakene gjøres ingen samlet vurdering men legges frem til vurdering i møtet

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Aktuell for hurtig metodevurdering. En sammenligning opp mot sinkacetatdihydrat bør også være med vurderingen.

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering

Dersom tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for metoden foreligger, støttes en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Hurtig metodevurdering støttes

Finansieringsdivisjonen:

Uregistrert trientin (dihydroklorid) er tatt i bruk på folketrygden (6 brukere i 2017), men legemidlet er foreslått overført 2019. Legemidlet i forslaget (trientin tetrahydroklorid) har allerede fått MT, men foreløpig ikke pris. Vi ønsker at trientin som helhet metodevurderes.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

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

Oecona AS/GMP Orphan

Navn på kontaktperson:

Eivind Jørgensen (Oecona AS)

Telefonnummer:

969 06 294

E-postadresse:

Eivind@oecona.no

Dato og sted:

Oslo 16. august 2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Hurtig metodevurdering Cuprior

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Wilsons sykdom er en autosomal recessiv arvelig defekt i kobbermetabolismen. Prevalens omlag 1 per 30 000 innbyggere. Sykdommen fører til nekrose og fibrose i lever, nyre, hjerne og kornea pga akkumulering av kobber. Uten behandling vil pasienten dø av sykdommen.

(Legemiddelhåndboken 2018)

Cuprior (trientin tetrahydrochloride (TETA 4HCl)) fikk markedsføringstillatelse på bakgrunn av en farmakokinetisk sammenligning mot trientin dihydrochloride (TETA 2HCl).

Farmakologiske studier og in-vivo-studier viser at trientin fører til lavere kobber-nivåer i lever og økt utskillelse av kobber i urin (EPAR).

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

Behandling skjer med D-penicillamin, og for pasienter som er intolerante til D-penicillamin benyttes trientine dihydrochloride (TETA 2HCl). TETA 2HCl er i Norge kun tilgjengelig på registreringsfritak.

GMP Orphan har fått EMEA-godkjenning for Cuprior som er trientine tetrahydrochloride (TETA 4HCl). Godkjennelsen er basert på TETA 2HCl, som per i dag kun har markedsføringstillatelse i Storbritannia. TETA 4HCl kan lagres i romtemperatur, mens TETA 2HCl må lagres i temperaturer mellom 2° og 8°Celsius. Dette har konsekvenser for etterlevelse av medisineringsregimet.

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

"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: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

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

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som <u>ikke</u> 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"

Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 6. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag | ☐ | ☒ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☒ | ☐ |

Det trientin-produktet som benyttes i dag er kun tilgjengelig i henhold til reglene for godkjenningfritak. For at det skal være mulig å forskrive et legemiddel som ikke har markedsføringstillatelse i Norge, må det sendes en søknad til Legemiddelverket. Legen må avklare søknad og bruk av legemiddelet med det helseforetaket vedkommende lege er ansatt i. Legemiddelverket vurderer ikke pris ved søknader om godkjenningfritak. Prisen fastsettes i omsetningsleddene (produsent, grossist og apotek). Spesialisthelsetjenesten har således finansieringsansvaret for det trientin-produktet som benyttes i dag.

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

Det har ikke lyktes å finne norske behandlingsretningslinjer for Wilsons sykdom.

- | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| 8. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? | Ja | Nei |
| | ☐ | ☒ |

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

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

Hepatologi

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

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |
| Kostnadseffektivitet | ☒ |

- | | |
|------------------------------|--------------------------|
| Organisatoriske konsekvenser | ☐ |
| Etiske | ☐ |
| Juridiske | ☐ |

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

Problemstillingen bør være i hvilken grad TETA 4HCl representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med TETA 2HCl for pasienter med Wilsons sykdom som er intolerante for D-penicillamine.

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

Metodevurderingen gir grunnlag for at Cuprior blir tilgjengelig for pasienter som kan ha nytte legemiddelet, dersom metodevurderingen konkluderer med at det representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Wilsons sykdom er en alvorlig tilstand som uten behandling fører til død. Basert på internasjonal tall, må det antas at ca 80% av alle diagnostiserte pasienter i Norge blir behandlet. Mange pasienter opplever vesentlig komorbiditeter.

I en studie fra Østerrike som inkluderte 229 pasienter fra polikliniske avdelinger viste at hele 54% hadde cirrhose. Det fremgår av samme publikasjon (Beinardt et al 2014) at 20 års kumulativ overlevelse for pasienter diagnostisert etter 1990 var 0,90 mot 0,96 for den øvrige befolkning. For pasienter med cirrhose ved diagnosetidspunktet, var 20 års kumulativ overlevelse 0,84 mot 0,97.

Forventet effekt

Utover bedre legemiddeletterlevelse, med de gunstige helsemessige effektene det vil medføre, vil ikke TETA 4HCl ha noen annen klinisk effekt enn TETA 2HCl.

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

Det fremgår av Cupriors EPAR at ifølge historiske data er trientin generelt godt tolerert og har en gunstig sikkerhetsprofil sammenlignet med D-penicillamin. Kutane reaksjoner, jernmangel på grunn av uønsket chelatering av jern og gastrointestinale hendelser er de oftest rapporterte bivirkningene.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Epidemiologiske tall tilsier 1/30 000 (Schilsky 2017). Det vil tilsvare i overkant av 160 personer i Norge med Wilsons sykdom. Imidlertid er det pasienter som er intolerante overfor D-penicillamin som er aktuelle for behandling med Cuprior. Antall er ukjent, men det fremgår av reseptregisteret at det var 5 personer i 2016 og 6 personer i 2017 som fikk forskrevet TETA 2HCl. Med utgangspunkt i sykdommens alvorlighet er det naturlig å anta at bedret tilgjengelighet av trientin via TETA 4HCl ikke vil ha vesentlige effekter for antall pasienter metoden vil bli aktuell for.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ressursbruken i helsevesenet vil i liten grad bli berørt da behandlingen er som med TETA 2HCl. Antatt dårlig compliance av TETA 2HCl kan ha betydning for hver enkelt pasients forbruk av trientin.

Dagens trientine-produkt, TETA 2HCl, er bare tilgjengelig i henhold til reglene for godkjenningssfritak. Således vil en ny finansieringsordning innebære en administrativ forenkling.

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

TETA 4HCl tilgjengeliggjort i Norge vil ikke kreve endring i, eller utarbeidelse av, nye retningslinjer.

14. 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.)

Det foreligger ikke effektstudier av TETA 4HCl. Markedsføringstillatelsen er basert på sammenlignende farmakokinetikk-studier mot TETA 2HCl. Søk i PubMed og Medline resulterte i én publisasjon fra en klinisk studie for tietrin dihydrochloride. Farmakokinetiske data viser at kun 64% av dosen til TETA 2HCl er nødvendig for TETA 4HCl. Dette trekker i retning av færre bivirkninger.

Ala, Aliu og Schilsky. Dig Dis Sci (2015) 60:1433–1439.

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

GMP Orphan

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

Markedsføringstillatelse ble gitt 5. september 2017.

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

Referanser til publikasjoner henvist til i dette dokumentet:

- Beinhardt S. et al. *Long-term Outcomes of Patients With Wilson Disease in a Large Austrian Cohort* Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12:683–689
- Ala A., Aliu E., og Schilsky M. L. *Prospective Pilot Study of a Single Daily Dosage of Trientine for the Treatment of Wilson Disease*. Dig Dis Sci (2015) 60:1433–1439
- Chilsky M. L. *Wilson disease: Epidemiology and pathogenesis*.
<https://www.uptodate.com/contents/wilson-disease-epidemiology-and-pathogenesis> (lesedato 15. august 2018)
- Legemiddelhåndboken. <http://m.legemiddelhandboka.no/terapi/17135>
(Lesedato 15. august 2018)

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Legemiddelfirmet GMP Orphan vil ha en kommersiell interesse av Beslutningsforum bestemmer at Cuprior skal kunne benyttes av RHF-ene.



Trientintetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom i pasienter ≥ 5 år som ikke tåler behandling med D-penicillamin

Type metode: Legemiddel

Område: Mage og tarm; Nevrologi; Sjeldne diagnoser

Virkestoffnavn: Trientintetrahydroklorid

Handelsnavn: Cuprior

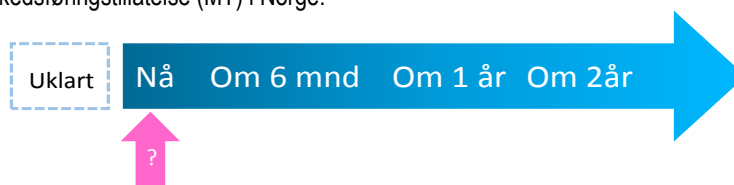
ATC-kode: A16A

MT-søker/-innehaver: GMP Orphan (1)

Finansieringsansvar: Folketrygden (foreslått overført til spesialisthelsetjenesten i 2019)

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en ny markedsføringstillatelse av et kjent virkestoff. Metoden har innvilget MT i EU, men markedsføres p.t. ikke i Norge. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Trientintetrahydroklorid fikk innvilget europeisk MT i september 2017. Trientintetrahydroklorid fikk MT på bakgrunn av å være et såkalt «hybridlegemiddel», det vil si at det har samme virkestoff som et tidligere godkjent preparat, men med enkelte mindre forskjeller. I dette tilfellet var referanseproduktet trientindihydroklorid, som er en annen saltform og formulering av samme virkestoff (2). Trientindihydroklorid har hatt MT i Storbritannia siden 1985, og er for tiden under utredning av EMA for MT i hele EU. Trientintetrahydroklorid har ikke blitt markedsført i Norge siden det fikk innvilget MT.

Trientintetrahydroklorid er godkjent til behandling av Wilsons sykdom i voksne, ungdom og barn ≥ 5 år som ikke tåler behandling med D-penicillamin. Trientintetrahydroklorid er et kobberkelaterende stoff, som eliminerer absorbert kobber fra kroppen primært ved å binde seg til kobber i blodet og danne et stabilt kompleks som skilles ut i urinen (3).

Trientintetrahydroklorid er formulert som tabletter som administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Wilsons sykdom, også kjent som hepatolentikulær degenerasjon, er en arvelig defekt i kobbermetabolismen. Pasientene har reduserte nivåer av det kobbertransporterende proteinet ceruloplasmin i blodet. Dette fører til opphopning av kobber spesielt i leveren, men også i nyre, hjerne og øyets hornhinne. Ubehandlet er tilstanden dødelig (4).

Forekomsten av Wilsons sykdom er anslått til å være omtrent 1:30 000 (5).

Dagens behandling

Behandling av Wilsons sykdom tar sikte på å redusere mengden kobber i blodet til pasienten for å forhindre at opphopning av kobber i ulike organer fører til komplikasjoner. Penicillamin er en kelator for toverdige kationer, deriblant kobber, som øker utskillelsen av kobber fra kroppen, og er vanligvis førstevalg ved behandling av Wilsons sykdom (4). Det er imidlertid ingen penicillaminpreparater med MT i Norge, så dette må forskrives på godkjenningsfritak. Trientinpreparater forskrevet på godkjenningsfritak kan også være et aktuelt alternativ. I enkelte tilfeller kan det være aktuelt med levertransplantasjon for å redusere nevrologiske symptomer (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

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

- Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger flere relevante internasjonale systematiske oversikter (7-9).

Det er identifisert én relevant pågående systematisk oversikt (10).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

Ettersom dette var en hybrid-søknad er det noe mildere krav til dokumentasjon av klinisk effekt og sikkerhet enn for ordinære MT-søknader, da effekten antas å være tilsvarende som for referanseproduktet. Den eneste nye kliniske studien av effekt og sikkerhet som lå til grunn for innvilgelse av MT er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Retrospektiv kohortestudie av pasienter med Wilsons sykdom som mottok monoterapi med trientin (enten tetrahydroklorid eller dihydroklorid) i minst 12 måneder (N=43).	Trientin-tetrahydroklorid.	Trientin-dihydroklorid.	Utprøvers vurdering av pasientens hepatiske og nevrologiske symptomer.	Studien er ikke identifisert på Clinicaltrials.gov, men er beskrevet i EPAR .	Fullført august 2014.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- (1) *Trientine*, Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 02. februar 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/trientine/>
- (2) *Cuprior*, European Public Assessment Report, European Medicines Agency [publisert 21. April 2017]. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004005/WC500235939.pdf
- (3) *Summary of Product Characteristics – Cuprior*, European Medicines Agency [publisert 03. Oktober 2017]. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/004005/WC500235937.pdf
- (4) *T12.4.1 Wilsons sykdom (hepatolentikulær degenerasjon)*, Norsk legemiddelhandbok [oppdatert 20. januar 2016]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/?frid=TK-12-fordoyel-825>
- (5) *Wilson's disease: Epidemiology and pathogenesis*, UpToDate [oppdatert 01. Juni 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/wilson-disease-epidemiology-and-pathogenesis>
- (6) *Wilson's sykdom*, Norsk Elektronisk Legehåndbok, NHI [oppdatert 04. november 2017]. Tilgjengelig fra: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/sykdommer/alle-sykdommer/alfabetisk-oversikt/wilsons-sykdom/>
- (7) *Socha P, et al. (2018). Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 66(2), 334-344*
- (8) *Chen JC, et al. (2015). Combination Therapy Using Chelating Agent and Zinc for Wilson's Disease. J Med Biol Eng. 35(6), 697-708.*
- (9) *Trientine for treatment of Wilson's disease: clinical and cost-effectiveness, and safety. (2014). (Rapid Response - Reference List). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH*
- (10) *Firwana B, et al. (16. mars 2011). Medical therapeutic agents for Wilson's disease. Cochrane Database Syst Rev. (3), CD009057.*

Dato for første publisering 17.09.2018

Siste oppdatering 17.09.2018

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

Saksnummer 145-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_087 Molekylærprofilering (Caris Molecular Intelligence) for persontilpasset kreftbehandling (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden (siste versjon) har CE-merking fra 2015. Metoden er ikke tatt i bruk av norsk spesialisthelsetjeneste.
- Metoden er en av flere nye eller kommende metoder basert på molekylærprofilering.
- Caris Molecular Intelligence (CMI) er en tjeneste som utfører biomarkøranalyse på solide tumorer.
- Biomarkøranalysen krever formalinfiksert biopsi som blir sendt til USA for analyse.
- Resultatene analyseres opp mot registerdata. Det lages en rapport med de viktigste funnene og en anbefaling om behandlingsstrategi. Dette kan innebære anbefalinger om eksperimentell og utprøvende behandling.
- Metoden er aktuell for pasienter med lokal kreftspredning eller kreft med metastaser som har prøvd standard behandling uten positivt utfall, men i god nok allmenntilstand til å prøve ny behandling. Antall aktuelle pasienter i Norge er ukjent.
- Dagens nasjonale handlingsprogrammer og standard behandling tilbyr persontilpassede tilnærminger basert på omfattende analyser av tumor. Men disse er ikke like omfattende og automatisert som de nye metodene på molekylær profilering.
- Systematisk oversikter eller metodevurdering av molekylær profilering foreligger, men det er usikkert om de er oppdatert med hensyn til forskning om Caris Molecular Intelligence.
- Det er registrert flere relevante kliniske studier. Disse er forventet ferdig mellom 2020-2025.
- Private aktører tilbyr denne tjenesten i dag, dette kan føre til etterspørsel om behandling som ikke er tilgjengelig i Norge.
- Metoden er aktuell for fullstendig metodevurdering. Se utfyllende kommentarer i metodevarselet.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Metoden omfavner alle krefttyper, og det er stor utfordring knyttet til tolkning av data. Ønsker solid dokumentasjonsgrunnlag for enkelte tumorgrupper før en tar stilling til om metoden skal innføres eller ikke i spesialisthelsetjenesten. Behandling av pasienter på tvers av tumor-former basert på testing av gen-panel hører i dag hjemme i kliniske studier kombinert med omfattende genomikk-kartlegging av svulstene hos deltakerne; det er ikke grunnlag for å tilby slik testing utenom studier.

Samlet vurdering/prioritering:

Prioriteres ikke for nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Faglige innspill ikke mottatt

Samlet vurdering/prioritering:

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

De to studiene som Caris henviser til på sin hjemmeside er begge små og retrospektive, og metoden ble heller ikke brukt til behandlingsavgjørelse. NICE utførte i september 2017 en «medech innovation briefing». Deres vurdering av metoden er inkonklusiv, dette bunner i at metoden er i kontinuerlig endring ettersom nye biomarkører og kliniske erfaringer tilkommer. Dette vanskeliggjør bruken av de publiserte studiene som kunnskapsgrunnlag da metoden allerede har «utviklet» seg videre.

Samlet vurdering/prioritering:

For alle sakene gjøres ingen samlet vurdering men legges frem til vurdering i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Metoden er allerede tatt i bruk av private aktører i Norge. Det er pågang fra pasienter som har fått utført en slik analyse og ønsker persontilpasset behandling basert på analyseresultatet. Tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for klinisk effekt som følge av å følge anbefalingen fra analyseresultatet mangler. Metoden har stor spesiesial innen persontilpasset medisin, og en innføring vil få organisatorisk og kostnadmessig implikasjoner for spesialisthelsetjenesten. Fullstendig metodevurdering anbefales. Hurtig metodevurdering støttes dersom det fins tilstrekkelig dokumentasjon. Bør metodevurderinger knyttet til persontilpasset medisin ses i en større sammenheng?

Samlet vurdering/prioritering:

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Feltet molekylær profilering bør ses på samlet. Helsedirektoratet nevner en rekke pågående arbeid på dette området i Norge. Når det gjelder denne metoden er det lite aktuell å frakoble klinikken vedrørende analyse av prøven. Helsedirektoratet ser ikke behovet for en vurdering av metoden. *Se vedlegg for hele innspillet.*

MedNytt

Molekylærprofilering (Caris Molecular Intelligence) for persontilpasset kreftbehandling

Type metode: Diagnostikk

Emne i MedNytt: Kreft

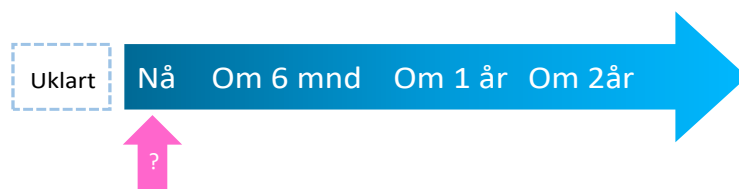
Generisk navn: Molekylærprofilering; Molecular profiling;

Produkt navn: Caris Molecular Intelligence

Produktnavn: Caris Life Sciences

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv tilgjengelighet i Norge:



Den første versjonen av metoden ble CE-merket i 2011 (1) og den siste versjonen (Caris Molecular Intelligence) i 2015 (2). Metoden er ikke tatt i bruk av norsk spesialisthelsetjeneste, men blir tilbudt av minst en privat aktør i Norge. Metoden er foreløpig ikke godkjent av US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er en av flere nye eller kommende metoder basert på molekylærprofilering.

Beskrivelse av den nye metoden

Caris Molecular Intelligence (CMI) er en tjeneste som utfører biomarkøranalyse på solide tumorer. Metoden er ment å hjelpe klinikere til å ta en beslutning om persontilpasset kreftbehandling. Biomarkøranalysen krever formalinfiksert biopsi som blir sendt til USA for analyse. Analysemetodene omfatter DNA og RNA sekvensering inkludert massesekvensering (neste generasjons sekvensering), in situ hybridisering for deteksjon av delesjoner og immunohistokjemi for proteinekspresjon. Dette gir oversikt over gener, mutasjoner og uttrykte proteiner i tumoren. Resultatene analyseres opp mot registerdata. Resultatet er en individuell molekylær profil av tumoren som brukes til å lage en rapport med de viktigste funnene og en anbefaling om behandlingsstrategi. Dette kan innebære anbefalinger om eksperimentell og utprøvende behandling (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft omfatter flere hundre ulike former som har fellestrekk men også mange trekk som skiller de fra hverandre. Trekkene selv innen samme krefttype kan variere fra person til person. Dette gir utgangspunkt for krefttilpasset og persontilpasset medisin. Indikasjonen for metoden pasienter med lokal kreftspredning eller kreft med metastaser som har prøvd standard behandling uten positivt utfall, men som er «friske» nok til å prøve ny behandling.

I perioden 2015 – 2019 var det ca. 32.000 nye tilfeller av kreft årlig i Norge og i 2016 døde ca. 11.000 av kreft i Norge. Det estimeres at nye tilfeller av kreft i 2034 vil være over 40.000 årlig (3). Vi har ikke oversikt over hvor mange som kan være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

For de fleste kreftformer foreligger det nasjonale handlingsprogrammer (3), og standard behandling omfatter persontilpassede tilnærminger basert på omfattende analyser av tumor, men ikke like omfattende og automatisert som de nye metodene. Metoder basert på neste generasjons massesekvensering er under utprøving i norske sykehus, men inngår så vidt vi kjenner til ikke i standardanalyser.

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge. Det foreligger systematiske oversikter eller metodevurdering om effekt av molekylær profilering, men vi er usikre på om de er oppdatert med hensyn til forskning om Caris Molecular Intelligence.

Metodevarsel

Det foreligger minst ett metodevarsel om Caris Molecular Intelligence (1,2).

Kliniske studier

Vi har identifisert flere registrerte kliniske studier (se tabellen under). Vi har også identifisert to publikasjoner (ikke vist) basert på registerdata hvor metoden inngår, men vi er usikre på om dataene stammer fra de registrerte studiene. Vi kan ikke utelukke at det foreligger flere publikasjoner.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Navn/Studienummer*	Forventet ferdig
Voksne med bekreftet metastatisk bukspyttkjertel adenokarsinom (58)	Behandling informert av molekylær profilering**	Standard behandling**	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse,	PanCAN/ NCT02967770	2019-2021
Voksne med kreft i eggstokkene, eggleder eller andre gynekologiske kreftformer (72)	Caris Molecular Intelligence	Ingen	Frekvens av behandling informert av Caris Molecular Intelligence rapport. Oppfølging og respons av pasienter som har fått behandling i samsvar med Caris Molecular Intelligence.	LCC-CARIS-01/ NCT02668913	2018
Voksne med prøve analysert med Caris Molecular Intelligence eller Caris neste-generasjons sekvensering (8000)	Caris Molecular Intelligence	Ingen	Frekvens av kliniske hendelser (5 års oppfølging)	Caris Molecular Intelligence Registry (CMIR)/ NCT02678754	2020
Voksne testet med Caris Molecular Intelligence (1000)	Caris Molecular Intelligence	Ingen	Frekvens av kliniske hendelser (5 års oppfølging)	POA Retrospective Repository/ NCT03326479	2023
Voksne testet med Caris Molecular Intelligence(10000)	Caris Molecular Intelligence	Ingen	Frekvens av kliniske hendelser (5 års oppfølging)	POA Retrospective Repository NCT03324841	2023
Voksne (100000)		Ingen	Utvikle biodatabank med DNA og kliniske data for å brukes som forskningsmateriale.	Caris Biorepository Research Protocol/ NCT01499394	2020-2025

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

**Randomisert klinisk studie

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒	Mulig nytte vil være økt overlevelse og livskvalitet
Sikkerhet/bivirkninger	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☒	
Juridiske konsekvenser	☒	Knyttet
Annet	☒	Private aktører tilbyr i dag tjenesten, dette kan føre til etterspørsel om behandling som i dag ikke er tilgjengelig i Norge

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Vurdering gjennom Nye metoder	☒	
Mini-metodevurdering	☐	
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☒	Bruk av metoden oppfyller flere kriterier for nasjonalvurdering, det kan være behov for utredning av organisatoriske, etiske og juridiske konsekvenser
Annet	☒	Det kan være for tidlig med en fullstendig metodevurdering, det kan være aktuelt med en oversikt over tilgjengelige metoder for molekylærprofilering med vurdering av klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet før eventuelt andre konsekvenser utredes.

Hovedkilder til informasjon

1. Caris Target Now™ molecular profiling service for solid malignant tumours, The National Horizon Scanning Centre, Birmingham, UK (2013). Hentet 16.08.2018 fra: <http://www.helsebiblioteket.no/mednytt/diagnostikk/caris-target-now-molekylaerprofil-service-for-analyse-av-solide-ondartede-svulster>
2. Caris Molecular Intelligence for guiding cancer treatment, NICE, UK, Innovation briefing (Medtech) Hentet 16.08.2018 fra: <https://www.nice.org.uk/advice/mib120/chapter/Regulatory-information>
3. Nasjonal kreftstrategi (2018–2022) Hentet 16.08.2018 fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
4. Helsedirektoratet, Nasjonale Handlingsprogram for Kreft Hentet 16.08.2018 fra: <https://helsedirektoratet.no/kreft/nasjonale-handlingsprogrammer-for-kreft>

Se [Om MedNytt](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslings.

Første varsel Lenke til engelsk metodevarsel (1) publisert i MedNytt i 2015

Siste oppdatering 16.08.2018

Til: Nye Metoder, sekretariatet

Dato: 12.09.2018

Fra: Hege Wang

Notat

Ansvarlig: Morten Græsli

Molekylærprofilering – Caris Molecular Intelligence

Molekylær profilering av svulster er et område i rask utvikling, og det er viktig med tett samarbeid mellom laboratorietjenester og klinikere. Det aktuelle metodevarselet omhandler tilbudet til et amerikansk firma som gjør sine analyser av parafinfixerte prøver i USA.

Helsedirektoratet mener det er viktig og se på dette feltet helhetlig. Noen punkter som kan være nyttig å kjenne til er:

- Helsedirektoratet har etablert en faggruppe for molekylær patologi som kan kontaktes
- Implementering av Nasjonal Strategi for persontilpasset medisin, hvor kreft er et sentralt område.
- Oppdrag fra HOD til RHF'ene 2018 om å sikre infrastruktur for bruk av molekylære tester, genpanel og persontilpasset medisin.
- Oppdrag fra HOD om å utrede et bedre system for håndtering av persontilpasset medisin
- Pågående norske aktiviteter innen dette feltet er for eksempel MetAction studien og Petremac studien
- FHI arbeider med en metodevurdering for et genpanel for brystkreft (PAM50 ROR) på oppdrag fra Bestillerforum. Dokumentasjonspakke mottatt juli 2018.

Helsedirektoratet mener det er viktig å jobbe langsiktig med feltet i et nasjonalt perspektiv.

Når det gjelder den aktuelle metoden mener Helsedirektoratet det lite aktuelt å sende kreftprøver til USA for analyse fra koplekt klinikken. Vi ser derfor ikke behov for en vurdering av denne metoden.

Generelt for ulike diagnostiske tester gjelder at de må vurderes i henhold til prioriteringskriteriene.

Saksnummer: Sak 146-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	11. september 2018

Ny vurdering av metodevarsel fra Bestillerforum RHF 11. juni 2018

Hva saken omhandler i korte trekk

Metodevarsel ID2018_044_Olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi (Sak 81-18 i Bestillerforum RHF 11. juni 2018).

Beslutning: Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om metodevurdering.

Statens legemiddelverk melder inn at begrunnelsen for at metoden ikke ble bestilt var at metoden er knyttet til BRAC testing, og det var ønskelig med en beslutning på BRAC testing (hvem skal testes?) før et legemiddel som krever BRAC testing blir metodevurdert.
(Denne informasjonen er ikke referatført).

Vedlegg:

1. Metodevarsel
2. Oppsummering av saken fra møte i Bestillerforum RHF 11. juni 2018



Olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft

Virkestoffnavn: Olaparib

Handelsnavn: Lynparza

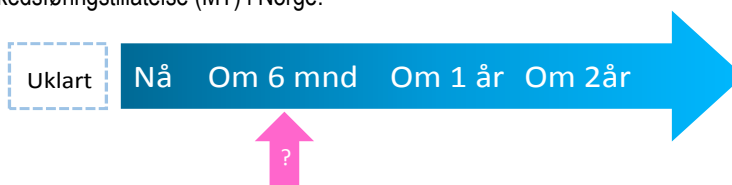
ATC-kode: L01X X46

MT søker/innehaver: AstraZeneca (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har innvilget MT i USA, og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Olaparib virker ved å hemme humane poly (ADP-ribose) polymeraser (PARP). PARP-enzymet er vanligvis involvert i reparasjonsprosesser av skadet DNA i både normale celler og kreftceller under celledeling. I normale celler er det en alternativ mekanisme for å reparere DNA som involverer BRCA1- og BRCA2-proteiner. Denne alternative reparasjonsmekanismen virker ikke i kreftceller som har mutasjoner i BRCA1- og BRCA2-genene. Ved å hemme PARP-enzymene vil olaparib sørge for at det skadede DNAet i kreftceller ikke vil kunne bli reparert, noe som medfører celledød for kreftcellene (3).

Olaparib er fra tidligere godkjent som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, BRCA-mutert, høygradig, serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft som responderer på platinasensitiv kjemoterapi (2). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av olaparib i monoterapi til behandling av BRCA 1/2-mutert, HER2-negativ metastatisk brystkreft hos voksne pasienter som er tidligere behandlet med kjemoterapi (1). Olaparib er formulert kapsler og administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner. I 2016 ble 3371 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge, hvorav de fleste var over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertlene uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. Ved fjernspredning på diagnosetidspunkt (stadium IV) var femårs relativ overlevelse 28,5 % i perioden 2012-2016 (4). Pasientenes prognose påvirkes også av andre faktorer, inkluderte human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-status. HER2-positiv status oppfattes vanligvis som en negativ prognostisk faktor assosiert med mer aggressiv sykdom (5). Omtrent 85 % av norske brystkreftpasienter er HER2-negative (6). Det anslås at omtrent 2 % av brystkrefttilfellene skyldes en medfødt genfeil i BRCA1- eller BRCA2-genet, (5). Mutasjoner i reparasjonsgener kan også oppstå somatisk i kreftcellene.

Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, oppdatert oktober 2017 (5). Målsettingen med systemisk behandling av metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen.

Det er kjent at BRCA-mutasjonspositiv brystkreft er spesielt sensitiv mot platinabasert cellegift. Førstelinjebehandling av HER2-negative pasienter med BRCA-mutasjonspositiv metastatisk brystkreft er derfor karboplatin. Senere behandlingslinjer har flere ulike kjemoterapibaserte behandlingsalternativer (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2014_039](#) og et forslag [ID2018_023](#))

Det er 15 forslag/metodevurderinger om legemidler for brystkreft (forskjellige legemidler, delpopulasjoner og behandlingslinjer) registrert på [NyeMetoder.no](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst én relevant internasjonal systematisk oversikt (7), samt én som er under utarbeidelse (8).

Metodevarsler

Det foreligger ett norsk metodevarsel (se Nye metoder [ID2014_042](#)) om et annet virkestoff av typen PARP-hemmer, men foreløpig er det ikke gitt oppdrag om metodevurdering.

Det foreligger flere relevante internasjonale metodevarsler (9), (10)

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 HER2-negative med BRCA-mutert metastatisk brystkreft (N=302)	Olaparib 150mg administrert peroralt morgen og kveld	Undersøkende leges valg av kjemoterapi (capecitabin, vinorelbin eller eribulin)	Progresjonsfri overlevelse	NCT02000622 (Fase III-studie)	Desember 2018

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

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp i behandling av brystkreft
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Kjent bivirkningsprofil, men ny populasjon
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☐	Kommentar fra FHI: PARP hemmere utgjør et nytt behandlingsprinsipp ved brystkreft. På sikt, dersom flere virkestoff av denne typen blir aktuelle ved brystkreft, kan en fullstendig metodevurdering bli aktuell

Hovedkilder til informasjon

- (1) Lynparza · Metastatic HER-2 negative breast cancer with BRCA1/2 mutations - monotherapy in patients who have previously received treatment with anthracycline and taxane and are suitable for single-agent chemotherapy (oppdatert 03.04.2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 24.04.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/olaparib/>
- (2) Preparatomtale – Lynparza (oppdatert 20.07.2017). European Medicines Agency. Hentet 24.04.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/lynparza-astrazeneca-591930>
- (3) Lynparza – olaparib. European Medicines Agency- Hentet 24.04.2018. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- (4) Cancer in Norway 2016. Kreftregisteret. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106-070218.pdf>
- (5) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (Oppdatert oktober 2017). Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1398/IS-2669_nasjonalt_handlingsprog_brystkreft.pdf
- (6) Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak. Nasjonal kvalitetsregister for brystkreft. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_brystkreft.pdf
- (7) Egger SJ, et al. (2017). Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. (6), CD003374. Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003374.pub4/abstract>

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

- (8) Kashrav M, et al. (2014). *Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer*. [Cochrane Protocol]. Cochrane Database Syst Rev. (11), CD011395. Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011395/full>
- (9) McGahan L. (2017). *Olaparib (Lynparza®) in patients with BRCA-mutated metastatic breast cancer*. (DSD: Horizon Scanning in Oncology). Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Tilgjengelig fra: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1136/1/DSD_HSO_Nr.71.pdf
- (10) *Olaparib (Lynparza) for metastatic breast cancer with germline BRCA mutation – second line*. (2016). Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Olaparib-Jan16.pdf>

Dato for første publisering	14.05.2018
Siste oppdatering	14.05.2018

Saksnummer 81-18 Oppsummering fra sekretariatet

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

Kort om metoden fra metodevarsel:

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

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ikke mottatt.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Hurtig metodevurdering støttes.

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

Saksnummer: Sak 147-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Gyri Synnøve Hval Straumann og Espen Movik (Ø. Melien)
Dato:	14.09.2018

Blodprøvebaserte tester ved preeklampsi

Referanse: Bestillerforum RHF, sak 100-18, ID2018_49, møte 27.8.18

Kartlegging av aktuelle blodprøvebaserte tester

Bestillerforum RHF vil ta stilling til om det er grunnlag for å gi oppdrag om en fullstendig metodevurdering av blodprøvebaserte tester for preeklampsi (svangerskapsforgiftning), ID2018_49.

Bakgrunn for saken

Forslag til metodevurdering av Roche Diagnostics' blodprøvebaserte test for preeklampsi ble tatt opp til behandling i Bestillerforum RHF's møte 27. august 2018, ref. sak 100-18. FHI ble bedt om å undersøke om det finnes flere sammenlignbare blodprøvebaserte tester.

Ytterligere tre blodprøvebaserte tester for preeklampsi

FHI har gjennomført et litteratursøk, samt kontaktet eksperter på feltet i Norge (Professor Anne Cathrine Staff, Oslo universitetssykehus, Professor Kjell Å. Salvesen, St Olavs Hospital og Avdelingssjef Erik Andreas Torkildsen, Stavanger universitetssykehus).

Staff viser til at NICE har publisert en metodevurdering av fire blodprøvebaserte tester for preeklampsi mellom uke 20 og 34 (+6 dager) i 2016¹. I tillegg til Roche Diagnostics' test **Elecsys**, omfattet vurderingen ytterligere tre tester for preeklampsi mellom uke 20 og 34 (+6 dager). Disse er:

¹ National Institute for Health and Care Excellence

- i) **Triage PIGF test** (Alere International) som skal brukes sammen med Triage MeterPro analyseverktøy på behandlingsstedet for å fastsette PIGF²-nivået i plasmaprøver. Testen skal ifølge NICE, brukes som en del av en klinisk totalvurdering og sammen med andre diagnostiske tester for å diagnostisere preeklampsi og risiko for morkakekomplikasjoner ved fødsel. Testen er anbefalt brukt mellom 20. og 34. svangerskapsuke.
- ii) **DELIA Xpress PIGF 1- 2- 3 test** (Perkin Elmer) brukes sammen med analyseutstyr kalt 6000 DELIA Xpress Analyser for å fastsette PIGF-nivået i serumprøver. Testen kan ifølge NICE brukes sammen med klinisk vurdering til å diagnostisere preeklampsi i 2. og 3. trimester.
- iii) **BRAHMS sFlt- 1 Kryptor/BRAHMS PIGF pluss Kryptor PE ratio** (Thermo Fisher Scientific) er to tester som sammen med analyseapparatet BRAHMS Kryptor compact plus kan brukes til å beregne brøken sFlt³/PIGF. Denne kan i sin tur benyttes i kombinasjon med en klinisk vurdering for å diagnostisere preeklampsi.

De andre klinikerne vi har vært i kontakt med kjenner ikke til flere enn de ovenfor nevnte blodprøvebaserte testene som i overskuelig framtid kan være aktuelle for en metodevurdering i Norge. Prøvene kan benyttes tidligere i svangerskapet enn tidsrommet NICE har vurdert, men vi har ikke gjennomgått dokumentasjon for dette. For øvrig henviser vi til kommentarer fra nevnte fagpersoner til saksdokumentene i Bestillerforum RHF's møte 27. august d.å.

²Placental growth factor, ³soluble fms-like tyrosine kinase-1

Metode for litteratursøket

Søket ble utført 11.-13. september 2018. Vi søkte etter publiserte, pågående og planlagte systematiske oversikter og primærstudier. Søkene ble utført som beskrevet nedenfor.

Identifiseringen av tester vil i dette søket være avhengig av at de er omtalt i forskningslitteraturen eller registrert som pågående eller planlagte studier eller systematiske oversikter.

Det vil alltid være relevante studier som ikke blir identifisert, og en rask søkeprosess har en høyere risiko for systematisk skjevhet. Det vil derfor være vanskelig å lage en uttømmende liste over tester. Når det gjelder biomarkører, er det ikke søkt systematisk etter disse, men vi har notert dem vi har kommet over underveis.

Tester som er nevnt er de samme som ble funnet av NICE: The Triage PIGF test,

Elecsys immunoassay sFlt-1 / PIGF ratio, DELIA Xpress PIGF 1-2-3 test og BRAHMS sFlt-1 Kryptor / PIGF plus Kryptor PE ratio.

Biomarkører som er nevnt: CYFRA 21-1, hCG-h, sENG, ET-1, interleukin, TNF-a, MDA, ERK1, MAPK, VEGF, GCF, hPL, oestrogen, HbF, A1M, IL-17, β -human chorionic gonadotropin (β -hCG), α -fetoprotein (AFP), fB, Levels of complement components (C3a, C5a, and C5b-9), angiogenic markers [basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), CRP, PAPP-A.

VEDLEGG: Dokumentasjon av litteratursøket

PubMed

#38	Add	Search (Therapy/Broad[filter]) AND (#36) Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2018/12/31	72	12:26:37
#36	Add	Search ((pre-eclampsia) AND ("blood test" OR "blood tests" OR "blood sample" OR "blood samples" OR sflt-1 OR plgf OR triage OR elecsys OR delfia OR brahms OR roche))	1426	12:23:02

Muligens relevante artikler:

[Use of biochemical tests of placental function for improving pregnancy outcome.](#)

Heazell AE, Whitworth M, Duley L, Thornton JG.

Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 25;(11):CD011202. doi: 10.1002/14651858.CD011202.pub2.

[Committee Opinion Summary No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia.](#)

[No authors listed]

Obstet Gynecol. 2015 Sep;126(3):689. doi: 10.1097/01.AOG.0000471175.95314.42.

PROSPERO

pre-eclampsia AND ("blood test" OR "blood tests" OR "blood sample" OR "blood samples" OR sflt-1 OR plgf) : 3 treff

[The Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1 / PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test and BRAHMS sFlt-1 Kryptor / PIGF plus Kryptor PE ratio to aid the assessment of suspected pre-eclampsia: systematic review and economic evaluation \[CRD42015017670\]](#)

Clinicaltrials.gov

"blood test" or "blood tests" or "blood sample" or "blood samples" or sflt-1 or plgf | Pre-Eclampsia : 0 treff

WHO ICTRP

Pre-eclampsia blood-test : 1 treff

Pre-eclampsia sflt-1 : 0 treff

Pre-eclampsia plgf : 0 treff

Epistemonikos

("blood test" OR "blood tests" OR "blood sample" OR "blood samples" OR sflt-1 OR plgf) : 0 broad syntheses; 1 structured summary; 6 systematic reviews

Dokumentasjon av litteratursøket

PubMed

#38	Add	Search (Therapy/Broad[filter]) AND (#36) Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2018/12/31	72	12:26:37
#36	Add	Search ((pre-eclampsia) AND ("blood test" OR "blood tests" OR "blood sample" OR "blood samples" OR sflt-1 OR plgf OR triage OR elecsys OR delfia OR brahms OR roche))	1426	12:23:02

Muligens relevante artikler:

[Use of biochemical tests of placental function for improving pregnancy outcome.](#)

Heazell AE, Whitworth M, Duley L, Thornton JG.

Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 25;(11):CD011202. doi: 10.1002/14651858.CD011202.pub2.

[Committee Opinion Summary No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset](#)

[Preeclampsia.](#)

[No authors listed]

Obstet Gynecol. 2015 Sep;126(3):689. doi: 10.1097/01.AOG.0000471175.95314.42.

PROSPERO

pre-eclampsia AND ("blood test" OR "blood tests" OR "blood sample" OR "blood samples" OR sflt-1 OR plgf) : 3 treff

[The Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1 / PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test and BRAHMS sFlt-1 Kryptor / PIGF plus Kryptor PE ratio to aid the assessment of suspected pre-eclampsia: systematic review and economic evaluation \[CRD42015017670\]](#)

Clinicaltrials.gov

"blood test" or "blood tests" or "blood sample" or "blood samples" or sflt-1 or plgf | Pre-Eclampsia : 0 treff

WHO ICTRP

Pre-eclampsia blood-test : 1 treff

Pre-eclampsia sflt-1 : 0 treff

Pre-eclampsia plgf : 0 treff

Epistemonikos

("blood test" OR "blood tests" OR "blood sample" OR "blood samples" OR sflt-1 OR plgf) : 0 broad syntheses; 1 structured summary; 6 systematic reviews

Muligens relevante artikler:

[Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis.](#)

Wu P1, van den Berg C, Alfirevic Z, O'Brien S, Röthlisberger M, Baker PN, Kenny LC, Kublickiene K, Duvekot JJ.

Int J Mol Sci. 2015 Sep 23;16(9):23035-56. doi: 10.3390/ijms160923035.

[Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis.](#)

Zhong Y, Zhu F, Ding Y.

BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Aug 25;15:191. doi: 10.1186/s12884-015-0608-y.

SBU

Preeklampsi : 0 treff

Muligens relevante artikler:

[Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis.](#)

Wu P1, van den Berg C, Alfirevic Z, O'Brien S, Röthlisberger M, Baker PN, Kenny LC, Kublickiene K, Duvekot JJ.

Int J Mol Sci. 2015 Sep 23;16(9):23035-56. doi: 10.3390/ijms160923035.

[Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis.](#)

[Zhong Y, Zhu F, Ding Y.](#)

BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Aug 25;15:191. doi: 10.1186/s12884-015-0608-y.

SBU

Preeklampsi : 0 treff

Saksnummer: 148-18

Notat / HTA-omtale til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/ Katrine Frønsdal og Lene Juvet
Dato:	14.09.2018

Nasjonal aortascreening – aortascreening av 65-årige menn i Norge; ID2018_030

Hva saken omhandler i korte trekk

Saken var oppe i Bestillerforum RHF 11. juni 2018 (Sak 75-18) med følgende beslutning:

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

Vedlegg:

- HTA-omtale: Hva er effekten av screening for abdominalt aortaaneurisme (AAA) hos menn fra og med 65 år?

Hva er effekten av screening for abdominalt aortaaneurisme (AAA) hos menn fra og med 65 år?

Nye metoder: ID2018_030

Formidlingssak, september 2018.

Av Katrine B. Frønsdal og Lene K. Juvet, Folkehelseinstituttet

Dette notatet har som mål å informere Bestillerforum RHF om hva som foreligger av oppdatert dokumentasjon om effekt av AAA-screening ved ultralyd hos menn i alderen 65 år og oppover, samt diskutere eventuelle etiske problemstillinger og informere om hva som er anbefalt i andre land.

Sykdomsbeskrivelse, prevalens, AAA-screening og behandling

Et abdominalt aortaaneurisme (AAA) er en svekkelse i åreveggen av bukdelen av hovedpulsåren som resulterer i en unormal utposning. Dersom utposningen sprekker (ruptur), er tilstanden livstruende og krever akutt operasjon. Jo større et AAA er, jo større er sjansene for ruptur. Ruptur av AAA er årsak til 1–2 % av dødsfallene i den vestlige verden (Wilmink 1999, Vardulaki 1999).

Det er variasjoner mellom de ulike europeiske landene med hensyn til prosenten av menn med høy risiko for AAA påvist i screening programmer. I England er prevalensen 2 % hos menn i alderen 50–64 år og 12 % hos menn som er 80 år og eldre (EUnetHTA 2013). I Danmark er prevalensen 4 % hos menn mellom 65 og 69 år og 6 % hos menn i alderen 70–74 år (EUnetHTA 2013). Hos kvinner derimot, er forekomsten betydelig lavere. I en svensk studie ble det detektert AAA hos 16,9 % av mennene og 3,5 % blant kvinnene i alderen 65–75 år (Wanhainen 2001). En norsk studie fra 2001 (Tromsø-studien) visste lavere prosentandeler (8,9 % hos menn og 2,2 % hos kvinner), men her hadde yngre mennesker også deltatt med et aldersspenn 25–84 år (Singh 2001).

Ultralyd for å påvise mulig(e) AAA(er) er en ikke-invasiv undersøkelse som er meget sensitiv med en visibilitet på 97,5–100 % og en diagnostisk spesifisitet på oppunder 100 % (Lindholt 1999). Screening for AAA har som mål å identifisere individer med høy risiko for AAA-ruptur. De som får påvist høy risiko, vanligvis ved bruk av ultralyd, blir tilbudt en preventiv operasjon for å redusere risikoen for ruptur. Operasjonen foregår enten ved åpen operasjon eller ved innvendig armering av åren (behandling med stentgraft). Cut-off for operasjon er en AAA-diameter på 5,5 cm (UKSATP 2002, Info til Saksnummer 75-18 i Nye Metoder), mens aneurismer mellom 4,0 og 5,5 cm burde følges opp hver sjette måned (Moll 2011). I en norsk studie (til Saksnummer 75-18 i Nye Metoder) var prevalensen av aneurismen ≥ 30 mm hos 65 år menn i Oslo. I Norge er antall operasjoner (akutte og elektive) rundt 700-800 per år (Haug 2005). Det er ca. 5 % 30-dagers dødelighet hos dem som er operert elektivt (enten ved åpen kirurgi: 3-6 % eller endovaskulært, dvs. ikke-invasivt: 0,5-1,5 %), mens dødeligheten forblir høy (30-50%) hos dem som blir operert grunnet sprukket aorta (Haug 2005;

Bengtsson 1993). I tillegg dør mennesker før de rekker sykehuset, hvilket gir en total dødelighet på 60–90% for sprukke aneurismer (Bengtsson 1993).

Dokumentasjonsgrunnlaget

For å besvare spørsmålet om effekt har vi valgt å formidle resultatene fra den nyeste systematiske oversikten av tilfredsstillende metodisk kvalitet funnet via systematiske søk i databaser og nettsider for kunnskapsoppsummeringer (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2011) og søk til egnethetsvurdering (til Saksnummer 75-18 i Nye Metoder). Vi fant en kanadisk systematisk oversikt fra Canadian Task Force on Preventive Health Care publisert i desember 2016 (Ali 2016), som vi vurderte til å være av høy metodisk kvalitet (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2011). Oversikten oppsummerer nytte og skadevirkninger av AAA-screening hos voksne uten symptomer, og har gradert de viktigste effektestimater ved bruk av GRADE-verktøyet (GRADE Work Group 2004). Vi har ikke revurdert disse graderingene og gjengir disse i dette notatet.

Rapporten vi formidler har tatt utgangspunkt i en tidligere systematisk oversikt fra 2014 utført av AHRQ (Guirguis-Blake 2014) for US Preventive Services Task Force (USPST). Andre informasjonskilder i dette notatet er metodevurderingen fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten publisert i 2014 som også har vurdert AAA-screening (Frønsdal 2014), som igjen er basert på en felles europeisk EUnetHTA metodevurdering fra 2013 (EUnetHTA 2013). I tillegg har vi søkt etter pågående (ikke ferdigstilte) studier relevante for spørsmålet – se tabell 2.

For vurdering av ulike problemstillinger knyttet til AAA-screening (og praksis i andre land har vi tatt utgangspunkt i diskusjonskapitlene i de ovenfor nevnte kunnskapsoppsummeringene (Ali 2016, Guirguis-Blake 2014, Frønsdal 2014), men også basert oss på nylig publiserte vitenskapelige debattartikler rundt emnet (Johansson 2016, Jacomelli 2017, Earnshaw 2017, Ruby 2015, Argyriou 2018).

Hva sier resultatene fra den systematiske oversikten?

Spørsmålene som skulle besvares i oversikten:

Den kanadiske systematiske oversikten fra 2016 av Ali *et al.* hadde som mål å gi grunnlag for utarbeidelse av nye retningslinjer for AAA-screening ved bruk av ultralyd i Canada (Ali 2016). Spesifikke spørsmål som skulle besvares i oversikten var følgende:

- 1) Hva er effekten av én-gangs AAA-screening hos voksne ≥ 50 år uten symptomer?
 - a. Er det forskjeller i helseeffekten av AAA-screeningen mellom menn og kvinner, røykere og ikke-røykere, eldre (≥ 65 år) og yngre (<65 år), voksne med eller uten AAA hendelser i familien, samt voksne med annen rase/etnisitet?
 - b. Er det forskjeller i helseeffekt av AAA-screeningen avhengig av risiko-status (for ruptur)?
- 2) Hva er effekten av en ny AAA-screening (re-/oppfølgingsscreening) hos tidligere screenede voksne ≥ 50 år uten symptomer?

- a. Er det forskjeller i helseeffekten av re-screening mellom menn og kvinner, røykere og ikke-røykere, eldre (≥ 65 år) og yngre (<65 år), voksne med eller uten AAA hendelser i familien, samt voksne med annen rase/etnisitet?
 - b. Er det forskjeller i helseeffekt i forhold til tidsintervallet mellom screening og re-screening varierer?
- 3) Hva er konsekvensene av én-gangs AAA-screening med tanke på videre behandling mm. og skadevirkninger, som f. eks dødelighet forårsaket AAA-relatert intervensjon eller redusert livskvalitet?

Inkluderte studier i oversikten:

Oversikten inkluderte til sammen ti studier. Fire av studiene var RCTer inkludert MASS-studien (Ashton 2002, Kim 2007, Thompson 2012), Chichester-studien (Scott 1995, Ashton 2007, Scott 2002, Vardulaki 2002), Viborg-studien (Lindholt 2006, Lindholt 2010, Lindholt 2000, Lindholt 2005, Lindholt 2007, Lindholt 2002), og Western Australia-studien (Norman 2004, Spencer 2004), hvorav tre utelukkende inkluderte menn og én RCT (Chichester-studien) hadde både menn og kvinner. Studiedeltakerne var i alderen 64 til 83 år. Seks av studiene var seks observasjonsstudier (Spencer 2004, Hafez 2008, Lederle 2000, Svensjö 2014a, Wanhainen 2004, Lesjak 2012, Johansson 2015), hvorav én var basert på data fra MASS-studien (Johansson 2015) og én på Western Australia-studien (Spencer 2004).

Effekt av én-gangs AAA-screening av menn

AAA-relatert dødelighet

AAA-screening ved ultralyd resulterte i statistisk signifikant reduksjon i dødeligheten forårsaket AAA ved alle oppfølgingstidspunktene (se Tabell 1.). AAA-relatert dødelighet ble redusert med 43 % ved 3-5 års oppfølging med $RR=0.57$ (95 % KI 0,44-0,72), en effekt som vedvarte (42 %) etter 13-15 år med $RR=0.58$ (95 % KI 0,39-0,88). Tiltro til effektestimatene var moderat ifølge GRADE-vurderingen gjort av forfatterne av den kanadiske oversikten.

Tabell 1. Oversikt over resultatene om effekt av én-gangs AAA-screening av menn med GRADE-vurdering – Summary of Findings (SoF)

Utfall	RC T (N)	Antall scr. n/N	Antall ikke-scr. n/N	RR (95 % KI)	Abs. / million	ARR	NNS (95% KI)	GRADE
AAA-relatert dødelighet etter 3-5 års oppfølging	4	102 / 62729 (0.16%)	182 / 62847 (0.29%)	0.5661 (0.4439- 0.7221)	1257 færre (fra 805 til 1610 færre)	0.13%	796 (621- 1242)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
AAA-relatert dødelighet etter 6-7 års oppfølging	2	114 / 40216 (0.28%)	235 / 40193 (0.58%)	0.3769 (0.166- 0.8556)	3 643 færre (fra 844 til 4 876 færre)	0.36%	274 (205- 1185)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
AAA-relatert dødelighet etter 10-11 års oppfølging	3	193 / 43216 (0.45%)	378 / 43251 (0.87%)	0.4960 (0.3121- 0.7883)	4405 færre (fra 1850 til 6012 færre)	0.44%	227 (166- 541)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
AAA-relatert dødelighet etter 13-15 års oppfølging	3	290 / 43211 (0.67%)	490 / 43238 (1.1%)	0.5831 (0.3882- 0.8759)	4725 færre (fra 1406 til 6933 færre)	0.47%	212 (144- 711)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Generell dødelighet etter 3-5 års oppfølging	4	7453 / 62729 (11.9%)	7953 / 62847 (12.7%)	0.9449 (0.8758- 1.0195)	6973 færre (fra 15717 færre til 2468 flere)	-	-	Lav ⊕⊕OO ^{1,2}

Generell dødelighet etter 6-7 års oppfølging	2	8258 / 40216 (20.5%)	8571 / 40193 (21.3%)	0.9628 (0.9373-0.989)	7933 færre (fra 2346 til 13371 færre)	0.79%	126 (75-426)	Moderat ⊕⊕⊕⊕ ¹
Generell dødelighet etter 10-11 års oppfølging	2	12458 / 40216 (31%)	12715 / 40193 (31.6%)	0.9791 (0.9593-0.9993)	6612 færre (fra 221 til 12875 færre)	0.66%	151 (78-4525)	Moderat ⊕⊕⊕⊕ ¹
Generell dødelighet etter 13-15 års oppfølging	3	18825 / 43211 (43.6%)	19165 / 43238 (44.3%)	0.9849 (0.9706-0.9995)	6693 færre (fra 222 til 13031 færre)	0.67%	149 (77-4505)	Moderat ⊕⊕⊕⊕ ¹
AAA-ruptur etter 3-5 års oppfølging	4	117 / 62729 (0.19%)	218 / 62847 (0.35%)	0.5247 (0.3475-0.7922)	1649 færre (fra 721 til 2263 færre)	0.16%	606 (442-1387)	Moderat ⊕⊕⊕⊕ ¹
AAA-ruptur etter 6-7 års oppfølging	1	135 / 33883 (0.4%)	257 / 33887 (0.76%)	0.5254 (0.4268-0.6467)	3599 færre (fra 2679 til 4347 færre)	0.36%	278 (230-373)	Høy ⊕⊕⊕⊕
AAA-ruptur etter 10-11 års oppfølging	2	207 / 40216 (0.51%)	405 / 40193 (1%)	0.4663 (0.307-0.7083)	5378 færre (fra 2939 til 6983 færre)	0.54%	186 (143-340)	Moderat ⊕⊕⊕⊕ ¹
AAA-ruptur etter 13-15 års oppfølging	3	343 / 43211 (0.79%)	575 / 43238 (1.3%)	0.6243 (0.4516-0.8631)	4996 færre (fra 1821 til 7293 færre)	0.50%	200 (137-549)	Moderat ⊕⊕⊕⊕ ¹

¹ Alvorlig risiko for skjevheter ved bruk av Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins 2011)

² Nedgradert grunnet unøyaktighet ifølge kriteriet «imprecision» i GRADE-vurderingen (GRADE Work Group 2004)

NNS= number needed to screen,

Generell dødelighet (alle årsaker)

AAA-screening hadde ingen signifikant effekt på generell dødelighet etter 3-5 års oppfølging: RR=0,94 (95 % KI 0,88-1,02) med p=0,14, men effekten var marginalt i favør av screening ved de senere oppfølgingstidspunktene helt opp til 13-15 år, hvor RR var 0,98 (95 % KI 0,97-1,00) med p=0,04. Tiltro til disse effektestimatene var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

AAA-ruptur

AAA-screening medførte til 48 % reduksjon i hyppighet av AAA-rupturer sammenlignet med kontrollgruppene i RCTene vurdert etter 3-5 år med RR=0,52 (95 % KI 0,35-0,79). Effekten vedvarte til 13-15 år med RR=0,62 (95 % KI 0,45-0,86). Tiltro til effektestimatene var moderat til høy ifølge GRADE-vurderingen.

AAA-operasjoner

Sammenlignet med kontrollgruppe var AAA-screening forbundet med statistisk signifikant flere AAA-operasjoner ved alle oppfølgingstidpunktene (3 RCTer) med RR=2,16 (95 % KI 1,33-1,65) etter 3-5 år og RR=1,48 (95 % KI 1,33-1,65) etter 13-15 år. Når det gjaldt elektive AAA-operasjoner var det en økning med RR=3,25 (95 % KI 2,13-4,96) etter 3-5 år og RR=2,15 (95 % KI 1,89-2,44) etter 13-15 år. Akutte AAA-operasjoner var derimot redusert med RR=0,50 (95 % KI 0,29-0,86) etter 3-5 år og RR=0,50 (95 % KI 0,40-0,63) etter 13-15 år tilsvarende 50 % reduksjon.

Tretti-dagers dødelighet forbundet med AAA-operasjon

Når det gjaldt alle AAA-operasjoner, det vil si elektive og akutte operasjoner samlet, var 30-dagers postoperativ dødelighet ved alle oppfølgingstidspunktene redusert (basert på 2 RCTer). RR var 0,31 (95 % KI 0,20-0,48) etter 3-5 år og RR var 0,46 (95 % KI 0,34-0,63)

etter 13-15 år, tilsvarende 69 % og 54 % reduksjon. Effekten av de elektive AAA-operasjonene på 30-dagers dødeligheten var ved 3-5 års oppfølging $RR=0,51$ (95 % KI 0,26-0,99). Ved senere oppfølging var effekten ikke lengre signifikant forskjellig. Det var ingen signifikante forskjeller mellom screening og ikke-screening armene med hensyn til effekt av bare de akutte AAA-operasjonene på 30-dagers dødeligheten ved noen av oppfølgingstidspunktene: RR var 0,67 (95 % KI 0,37-1,21) etter 3-5 år og RR var 0,95 (95 % KI 0,69-1,31) etter 13-15 år.

Livskvalitet

Fire studier undersøkte den eventuelle negative effekten av AAA-screening på livskvaliteten ved bruk av SF-36 spørreskjemaet (Ashton 2002, Spencer 2004, Wanhainen 2004, Lesjak 2012). Tre av studiene lot seg sammenstille i en metaanalyse (Spencer 2004, Wanhainen 2004, Lesjak 2012), som ikke viste noe forskjell mellom AAA-screenede menn og ikke-screenede eller menn uten AAA. MD (mean difference) var -1,15 (95 % KI -3,93-1,63). MASS-studien (som ikke kunne sammenstilles i metaanalysen) oppga kun post-screening data ved bruk av SF-36 og rapporterte heller ingen forskjell.

Effekt av én-gangs AAA-screening av kvinner

AAA-relatert og generell dødelighet og AAA-ruptur

I følge den éne RCTen av de fire inkluderte RCTene, nemlig Chichester-studien som undersøke effekt av AAA-screening på dødelighet blant både menn og kvinner, var det ingen signifikant forskjell mellom screenede og ikke-screenede kvinner for noen av utfallene. Etter 5-års oppfølging var $RR=1,49$ (95%KI 0,25-8,93) for AAA-relatert dødelighet ($p=0,66$), $RR=1,49$ (95 % KI 0,25-8,93) for generell dødelighet ($p=0,66$) og $RR=1,05$ (95 % KI 0,93-1,18) for AAA-ruptur ($p=0,40$). Etter 10 års oppfølging var $RR=1,00$ (95 % KI 0,37-2,65) for AAA-relatert dødelighet ($p=0,99$) og $RR=1,11$ (95 % KI 0,45-2,72) for AAA-ruptur ($p=0,83$). Forklaring på manglende effekt av screening i studiene kan hovedsakelig forklares ved at både insidens og prevalens av AAA er betraktelig lavere hos kvinner. I følge RCTen var prevalensen rundt seks ganger lavere hos kvinner enn hos menn i alderen 65-80 år (1,3 % versus 7,6 %).

Tretti-dagers dødelighet forbundet med AAA-operasjon

Fortsatt ifølge Chichester-studien som inkluderte både kvinner og menn var det ingen signifikant forskjell i 30-dagers dødelighet mellom screenede og ikke-screenede kvinner. Ved 5-års oppfølging var effektestimatene for henholdsvis alle AAA-operasjoner, elektive AAA-operasjoner og akutt AAA-operasjoner på $RR=1,66$ (95 % KI 0,40-6,94) med $p=0,49$, $RR=1,99$ (95 % KI 0,36-10,86) med $p=0,43$ og $RR=1,00$ (95 % KI 0,06-15,91) med $p=1,00$. Én pasient døde i hver av studie-armene innen 30 dager etter akutt kirurgi, mens ingen døde grunnet elektiv AAA-operasjon.

Effekt av én-gangs AAA-screening av andre undergrupper

Oversikten identifiserte ingen studier som hadde undersøkt andre subgrupper enn menn og kvinner, som for eksempel røykere og ikke-røykere, ulike aldersgrupper (eldre og yngre enn 65 år), mennesker med og uten AAA-hendelser i nærmeste familie eller ulike etniske bakgrunner.

Én av RCTene (Viborg-studien) så på effektene av AAA-screening i høy- sammenlignet med lavrisikogrupper. Høyrisikogruppen var definert som menn med KOLS og kardiovaskulære tilstander/sykdommer, som f. eks. høyt blodtrykk, perifere okklusive arteriesykdommer og tidligere hendelse(r) av hjerteinfarkt eller slag. Målt etter 5,9 år var det ingen forskjell mellom høy- og lavrisikogruppe hvor effekten av AAA-screening på AAA-relatert dødelighet var hhv. $RR=0,22$ (95 % KI 0,08-0,65) på høyrisiko og $RR=0,24$ på lavrisiko (95 % KI 0,09-0,63). Etter 13 år var det mindre effekt av AAA-screening i høyrisikogruppen med $RR=0,42$ (95 % KI 0,20-0,87) i forhold til lavrisikogruppen med $RR=0,29$ (95 % KI 0,14-0,60), men forskjellen var fortsatt ikke statistisk signifikant forskjell mellom risikogruppene.

Effekt av oppfølgings-/ re-screeninger

Ingen av RCTene hadde undersøkt effekt av oppfølgingsscreening. Derimot ifølge én prospektiv kohortstudie med til sammen 4308 menn etter 10 års oppfølging var den AAA-relaterte dødeligheten på 0,56 % (95 % KI 0,38-0,83), den generelle dødeligheten på 1,53 % (95 % KI 1,21-1,94) og AAA-rupturhyppigheten på 0,70 % (95 % KI 0,49-0,99) i «oppfølgings-AAA-screening»-armen (Hafez 2008). Videre hadde tre prospektive kohortstudier med til sammen 8971 deltakere rapportert AAA-insidensen ved gjentatt AAA-screening ved forskjellige tidsintervaller (Hafez 2008, Lederle 2000, Svensjö 2014a). I én studie hvor screeningen skjedde hvert 2. år eller 5 år etter den første screeningen over en periode på 10 år (totalt 2-5 screeninger) var AAA-insidensen 3,85 % (95 % KI 3,32-4,47). I de to andre studiene hvor ny screening ble gjort hhv. 4 og 5 år senere var AAA-insidensen på hhv. 2,21 % (95 % KI 1,72-2,85) og 0,74 % (95 % KI 0,45-1,21). Forskjeller i hyppigheten av screeningene i de ulike studiene begrenser muligheten for å trekke noe klar konklusjon om effekten av å re-screene.

Én observasjons-studie med til sammen 4308 deltakere rapporterte 30-dagers dødelighet etter AAA-operasjon (alle typer, elektive og akutte), samt andelene som hadde fått AAA-kirurgi (Hafez 2008) etter 10-års oppfølging. Andelen pasienter som var operert var 0,7 % (95 % KI 0,49-0,99), 0,53 % (95 % KI 0,36-0,80) ved elektiv operasjon og 0,16 % (95 % KI 0,08-0,34) ved akutt kirurgi. Andelen av deltakerne som døde innen 30 dager grunnet alle typer AAA-operasjoner var 20 % (95 % KI 0,09-0,37). For elektiv AAA-kirurgi var andelen 13 % (95 % KI 0,05-0,32), mens andelen grunnet akutt AAA-operasjoner var 43 % (95 % KI 0,16-0,75). Mangel på kontroll-gruppe (dvs. bare én arm AAA-screening) i studien vanskeliggjør å kunne trekke noe endelig konklusjon om effekten av ny screening.

Overdiagnostisering

Én studie rapporterte om overdiagnostisering grunnet AAA-screening (Johansson 2015). Overdiagnose var definert som diagnostiserte AAAer som ikke hadde sprukket eller krevet preventiv kirurgi i fravær av AAA-screening, og hvor det var tatt utgangspunkt i gjennomsnittlig vekst og ruptur-rate av AAA, det vil si for vekst: 1,3 mm per år for 30 mm AAAer og 3,6 mm per år for 50 mm AAAer, og for ruptur-rate: 0,05/100 person-år for 30 mm AAAer og 0,64/100 person-år for 50 mm AAAer). Ifølge 13-års oppfølgingsdata fra MASS-studien var 45 % (95 % KI 42-47) av screening-detekterte menn overdiagnostiserte. Ifølge Johansson *et al.*, dersom 10 000 ble invitert til AAA-screening, ble 176 av dem

overdiagnostisert, 37 fikk unødvendig elektiv kirurgi og 2 døde på grunn av overbehandlingen.

Hva er problemstillingene og mulighetene knyttet til AAA-screening?

Resultatene fra den systematiske oversikten av Ali *et al.* som vi har formidlet i dette notatet er i samsvar med tidligere rapporter, blant annet USPSTF-oversikten (Guirguis-Blake 2014) og metodevurderingen fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Frønsdal 2014), som baserer seg på EUnetHTA-rapporten fra 2013 (EUnetHTA 2013). Funnene gir grunnlag for bruk av AAA-screening med ultralyd hos menn i alderen 65 år og oppover, men AAA-screening kan også ha uønskede effekter.

Unødvendig sykeliggjøring og bekymring?

På populasjonsnivå er AAA-screening forbundet med økt antall AAA-relaterte prosedyrer og vil dermed potensielt føre til flere deteksjoner av udiagnostiserte mindre aneurismer som sannsynligvis ikke vil sprekke. Dette kan medføre unødvendig sykeliggjøring. Selv om det er lite evidens om ulemper eller skader ved overdiagnostisering ifølge Ali *et al.* (Ali 2016), ser det ut til at ca. 45 % av pasientene blir overdiagnostisert. Med andre ord, for hvert unngått dødstilfelle detekteres fire AAAer som ellers ikke ville blitt fanget opp eller forårsaket noe helseproblemer (Johansson 2016). Kun aneurismer av en viss størrelse vil bli vurdert for operasjon, mens de mindre aneurismene vil holdes under observasjon, hvilket kan lede til betydelig bekymring hos pasientene. Dette kan bli belastende også fordi små aneurismer ofte vokser langsomt eller ikke i det hele tatt, i motsetning til større aneurismer, og som heller ikke nødvendigvis sprekker (Johansson 2016).

Kvalitative studier med menn som er blitt diagnostisert med AAA tyder på at dette kan være problematisk (Hansson 2012, Petterson 2013), men i disse studiene kan ikke omfanget av psykisk effekt av AAA-screening (for eksempel angst) kvantifiseres og funnene kan heller ikke overføres eller generaliseres til hele populasjonen. Tilgjengelige kvantitative studier om mulige psykiske skader er heller ikke tilstrekkelige, fordi generiske spørreskjemaer – og ikke diagnose-spesifikke – har blitt benyttet, dessuten vil ikke viktige aspekter ved en intervensjon som screening blir fanget opp (McCaffery 2004, Brodersen 2007).

Populasjonsnivå versus individnivå, risikoprofil og komorbiditet

Det finnes en rekke risikofaktorer for AAA, som for eksempel røyking (står for 75 % av aneurismene ≥ 40 mm), cerebralvaskulære sykdommer, familiehistorikk med AAA og obesitet (Ali 2016). Man burde derfor vurdere disse i forhold til hvilke klinisk fordelaktige effekter AAA-screening vil kunne gi, spesielt siden det dreier om eldre, hvor risikoen for at de lider av andre sykdommer er større (Ali 2016).

Hvorvidt fordelene av AAA-screening veier opp for ulempene på individnivå vil være forskjellig i forhold til tilsvarende avveining på populasjonsnivå, fordi hvert individ har sin egen risikoprofil og komorbiditet. På populasjonsnivå, om målet er å redusere dødeligheten, vil det være naturlig å betrakte fordelene versus ulempene av AAA-screening av menn ≥ 65 år uavhengig av risikofaktorene.

AAA-screeningprogrammet i NHS i Storbritannia (NAAASP) har så langt ført til at 13 000 menn påvist med små aneurismer (3,0-4,4 cm) og mellomstore aneurismer (4,5-5,4 cm) er blitt tilbudt regelmessig oppfølging og rådgivning med spesialsykepleier (Earnshaw 2017). Ruptur-raten er lav ($< 0,5\%$) blant disse mennene, men derimot har de høy risiko for kardiovaskulære hendelser/komplikasjoner (Bath 2017), og man vet ikke hva den optimale oppfølging er. Man antar at menn under oppfølging som behandles med platehemmere og statiner har lavere risiko for å dø (Bahia 2016), men uansett burde optimal oppfølging kunne sikre best mulig langsiktig utfall for disse pasientene. En annet viktig poeng her er at blant mesteparten av yngre menn med mellomstore aneurismer vil aneurismene på et eller annet tidspunkt vokse til å nå 5,5 cm, hvor de da vil ble tilbudt operasjon. I så måte virker det fornuftig at disse mennene holder seg ellers friske og i god nok form for å kunne gjennomgå operasjonen. Moorthy *et al.* foreslår at en form for «pre-habilitering» kunne vært gunstig, men gjenstår å få avklart hva slags type tiltak i denne pre-habiliteringen har best effekt (Moorthy 2017). I NAAASP er det fortsatt rom for forbedring, mener Earnshaw *et al.*, fordi 2/3 av mennene under oppfølging og de som blir tilbudt operasjon fortsatt er overvektige og 1/3 fortsatt røyker (Earnshaw 2017).

Synkende insidens i løpet av de siste ti-årene

Det er blitt færre tilfeller av AAA de siste ti-årene (Johansson 2016). En brittisk studie fant at insidensen hadde gått ned fra 4,8 % i 1990 til 1,1 % i 2009 i Gloucestershire i England (Darwood 2012). Man tror dette er forårsaket av at færre røyker. Når insidensen synker, minsker også den absolutte nytten av AAA-screening. Det spørs dermed om effektestimatene i de fire store RCTene fortsatt gjelder i dag. I tillegg øker røyking vekst-raten av aneurismene og doubler risikoen for ruptur (Sweeting 2012). Mindre røyking, i kombinasjon med endringer i aterosklerotiske risikofaktorer (Lederle 2011), vil dermed senke ruptur-raten, noe som igjen vil øke forekomst av overdiagnostisering. Nytte/skade-raten er sannsynligvis lavere i dag enn for 20-30 år siden.

AAA-screening av kvinner

AAA rammer flest menn sammenlignet med kvinner grunnet forskjeller i patofysiologi, både med hensyn til sykelighet (morbiditet) og dødelighet (Lo 2016). Tall fra Centers for Disease Control and Prevention (CDC) oppgir at 0,07 % av 1 290 959 dødsfall blant kvinner skyldtes AAA-ruptur, mens tilsvarende for menn var 0,13 % av 1 306 034 dødsfall (Centers for Disease Control and Prevention 2015). Man mener at østrogen har beskyttende effekt mot dannelsen av AAA, men dersom AAA først er utviklet, ser det ut til at videre vekst av aneurismene nesten er mer «aggressiv» hos kvinner enn hos menn (Lo 2016).

Selv aneurismer av mindre størrelse har økt tendens til å sprekke hos kvinner, med økt dødelighet som følge av rupturen. En mulig årsak kan være at siden kvinner generelt sett er mindre enn menn, vil de også ha en mindre aortadiameter, hvilket representerer en større relativ økning i diameter av et aneurisme, sammenlignet med tilsvarende økning i diameter hos menn (Lo 2016). Overnevnte prevalens hos kvinner har tatt utgangspunkt i definisjonen av Steinberg *et al.* fra 1965 om at aortadiameteren må være ≥ 3 cm for å kalles AAA (Steinberg 1965), slik at det er sjanse for at kliniske studier i utgangspunktet kan ha underrekruttert kvinner, fordi man da har ikke fått med seg AAAer av mindre størrelse, men som kan være vel så alvorlige. Det er allikevel usikkert om elektiv operasjon av disse mindre

aneurismene vil hjelpe, fordi operasjon fører til høyere sykkelighet og dødelighet hos kvinner enn hos menn (McPhee 2007, Egorova 2011, Lo 2013). Man tror at mye av årsaken ligger i at AAA dannes 10-15 år senere enn hos menn, hvilket igjen betyr at kvinnene er eldre når de opereres (Egorova 2011).

Risikofaktorene for å utvikle AAA er de samme hos kvinner som hos menn, nemlig alder, røyking, hypertensjon og familiehistorikk med AAA, men studier kan tyde på at det er tettere assosiasjon mellom AAA og røyking hos kvinner enn hos menn (Stackelberg 2014), hvilket vil ha betydning dersom man vurderer screening av under-grupper av kvinner (se avsnitt om retningslinjer under). Det er mulig at insidensen hos kvinnelige røykere faktisk kan være høyere enn insidensen hos ikke-røykende menn (Stackelberg 2014).

Betydning av sosiale kår og etnisk bakgrunn

Det er blitt vist at lavere sosialøkonomisk status fører til mindre oppfølging av AAA og dermed økt risiko for ruptur hos menn, men tilsvarende funn er ikke rapportert hos kvinner (Mell 2014). Det er uklart om forskjellen mellom kvinner og menn er knyttet til eventuelle forskjeller i holdninger i forhold til å benytte seg av helsetjenester generelt eller screening eller forebyggende helsetilbud, eller om forskjellen er relatert til familieforhold eller særskilte rollemønstre.

En nyere kohort-studie av Jacomelli et al. har undersøkt AAA-prevalensen og grad av deltakelse i AAA-screeningprogrammer hos menn med lavere sosialøkonomisk status, samt forskjeller mellom ulike etniske grupper (Jacomelli 2017). Mellom 2013 og 2015 i Gloucestershire i England var til sammen 593 032 menn invitert til AAA-screening hvorav 461 898 stilte opp, det vil si 77,9 %. I gruppen av menn som levde under fattigere kår var det bare 65,1 % som møtte opp, mens blant dem som var bedrestilte var oppmøtet 84,1%. AAA var to ganger mer vanlig hos de med lavere sosialøkonomisk status. Jacomelli og medarbeidere påpeker betydningen av de lokale settingene og faktorer for å øke antall menn som stiller opp når de inviteres til AAA-screening (Jacomelli 2017).

Etiske problemstillinger og informerte valg

De etiske dilemmaene knyttet til overdiagnostisering og overbehandling er komplekse og sammensatte. Vitenskapen kan ikke ta verdi-valgene for oss, bare gi grunnlag for våre valg. Det finnes ikke noe vitenskapelig belegg for å kunne si om overdiagnostisering, med det det innebærer av dødsrisiko, er etisk akseptabelt eller ikke.

Fra et utilitarisk perspektiv kan screening begrunnes ut ifra «netto» nytte, fordi screening medfører færre antall dødsfall forårsaket av AAA. Men man kan ikke bare forholde seg utelukkende til nytten, fordi screening også kan medføre skade/ulemper. Man må derfor ta i betraktning mer overordnede deontologiske prinsipper, som å først og fremst ikke å gjøre skade (*primum non nocere*), kanskje spesielt med tanke på om man inviterer individer uten symptomer til å ta en ultralyd-sjekk de selv ikke har bedt om å få.

Brownsword og Earnshaw mener at løsningen på det etiske dilemmaet i AAA-screening sammenheng er å sikre gratis og god nok informasjon til de som inviteres til å screenes (Brownsword 2010). Trenden for tiden går dessuten mot en mer individ-tilpasset behandling og moderne medisin overfører mer ansvar til pasientene (pasient-sentrert behandling og

omsorg). Men for å kunne ta dette ansvaret trengs tilstrekkelig informasjon om mulige skader/ulempes AAA-screening kan medføre. Problemet her er at vi er ikke helt vet hva disse mulige skadevirkningene av AAA-screening er eller omfanget, fordi de ikke er blitt forsket nok på, og at dokumentasjonen derfor er begrenset. Johansson *et al.* mener at man kan spørre seg om det er etisk forsvarlig å tilby screening som kan lede til unødvendig angst, operasjon med risiko for komplikasjoner, inkludert død, så lenge disse mulige skadevirkningene ikke er blitt godt nok undersøkt (Johansson 2016).

God nok informasjon om mulige skadevirkninger er i seg selv ikke nødvendigvis løsningen på dilemmaene. Mange som blir invitert av helsemyndighetene til å screenes, vil oppfatte det som at screeningen er «verdt» det uansett, i tillegg har media ofte tendens til å vektlegge fordelene og ikke de mulige skadene, ved formidling for eksempel av historier om mennesker som har overlevd takket være screeningen (Chen 2013). Videre, sammenlignet med før i tiden, har vi i dag mindre forståelse eller erkjennelse av at det fortsatt er mye usikkerhet rundt helsen vår, og det er blitt et økende behov for å ville «kontrollere». I så måte kan screening nettopp minske denne uvissheten, men ifølge Johansson *et al.* er nytten av screening og screeningens evne til å utelukke sykdom ofte overvurdert (Schwartz 2004).

Johansson *et al.* mener videre at idéen om et fullkomment informert valg basert på personlige preferanser er for naiv, og at å tilby informerte valgmuligheter ikke vil kunne ta over ansvaret helsemyndighetene har (Johansson 2016). Dessuten vil det å få en invitasjon til screening sette de det gjelder i en situasjon der de *må* ta et valg - et valg de kanskje i utgangspunktet ikke har vært interessert i å ta stilling til - noe som heller ikke er i tråd med idéene om kontroll over egen helse og personlige preferanser.

Mulige positive effekter på livsstil

AAA-screening og ev. påvist AAA kan medføre økt bevisstgjøring rundt egen helse og kanskje endring i livsstil, for eksempel ved at man slutter å røyke (Waterhouse 2008). Derimot er ikke dette visst i noe studier, og hos mennesker uten symptomer er kanskje denne positive effekten ikke så stor. Johansson *et al.* påpeker at effekten kan risikere for de screenede kan bli at de får dårlig samvittighet og blir stressede på toppen av at de er blitt diagnostisert med AAA. De mener derfor at det kan bli etisk problematisk å forsvare AAA-screening på bakgrunn av en mulig forespeilt forbedret livsstil (Johansson 2016).

Andre tilnærminger for å påvise AAA

Det er mulig å påvise AAA ved transthorakal ekkokardiografi (TTE) (Argyriou 2018). Pasienter henvist til TTE antas å ha økt risiko for kardiovaskulære sykdommer, som kan være relatert til AAA. I den systematiske oversikten av Argyriou *et al.* konkluderer forfatterne med at screening for AAA under TTE kan identifisere en sub-populasjon med høy risiko for AAA, og at denne sub-populasjonen muligens kan ha nytte av målrettet screening (Argyriou 2018).

Hva sier kliniske retningslinjer og i hvilke land screenes det for AAA?

Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery og USPST anbefaler å tilby screening av menn i alderen 65 og eldre, med vekt på de som røyker, samt de som har/har hatt AAA i familien fra 55 år og oppover (Chaikof 2009, Moll 2011, LeFevre

2014). Derimot er det ikke konsensus rundt AAA-screening av kvinner, og USPST anbefaler ikke å screene grunnet lav prevalens hos kvinner, selv ikke kvinnelige røykere (Guirguis-Blake 2014). USPST sin anbefaling baserer seg på studien av Svensjö *et al.*, hvor det blant 5140 kvinner over 70 år bare var 2,1 % aktive røykere (Svensjö 2013). Som omtalt tidligere er det mulig at insidensen hos kvinnelige røykere faktisk kan være høyere enn insidensen hos ikke-røykende menn (Stackelberg 2014), derfor anbefaler SVS screening av kvinner som røyker eller har røkt og kvinner med AAA-historikk i familien (Chaikof 2009). Per i dag anbefaler Medicare Del 2 én-gangs screening bare av kvinner med AAA-hendelse(r) i familien (Moore 2007).

I enkelte europeiske land har man ansett én-gangs AAA-screening av menn som et gunstig tiltak i helsetjenesten, og derfor iverksatt screeningprogrammer for å identifisere individer med høy risiko for AAA-ruptur. Per i dag screenes det for AAA i Sverige, Storbritannia og USA siden 2000-tallet (Wanhainen 2011, Guirguis-Blake 2014), hvor innføringen i utgangspunktet var basert på funnene fra den fire store RCTene (MASS-, Chichester-, Viborg- og Western Australia-studiene).

I Sverige og Storbritannia rapporteres det at 80 % av 65-årige menn stiller opp, i tillegg til at dødeligheten blant de som opereres er lav (Wanhainen 2016, Jacomelli 2016). Videre viser data fra disse to screeningprogrammene at AAA-prevalensen synker hos menn ≥ 65 år (1 % kontra 4 % i MASS-studien fra 2002), noe de mener er takket være mindre røyking i denne aldersgruppen de siste ti årene (Wanhainen 2016, Jacomelli 2016). Allikevel er tiltaket kostnadseffektivt helt ned til 0,35 % prevalens, fordi ubehandlet AAA er så dødelig (Glover 2014).

I USA via US SAAAVE programmet blant dem som er dekket av Medicare får menn ≥ 65 år som røyker tilbud om ultralyd (Earnshaw 2017).

Etter det vi vet vurderes AAA-screening innført i Canada (Ali 2016) og i flere europeiske land vurderes AAA-screening, bl. a. Tyskland, Spania og Estland (EUnetHTA POP-databasen 2018).

Er AAA-screening kostnadseffektivt?

Som nevnt er det skjedd endringer både med hensyn til epidemiologi og håndtering av AAA generelt sett, med lavere prevalens, økt levealder hos pasientene og økt bruk av kirurgi og bedre klinisk utfall. I Sverige, ved 13-års oppfølging, var ICER på 14 706 € per inkrementell QALY (quality-adjusted life-year eller kvalitetsjusterte livsår), mens i livstidsanalysen var ICER på 7 570 € per QALY (Svensjö 2014). I sensitivitetsanalysene var parameterne som hadde størst påvirkning på kostnadseffektiviteten AAA-prevalensen med cut-off på 0,5 %, samt grad av tilfeldig påviste AAAer i kontrollgruppen.

En annen studie fra 2014 som benyttet data fra National Health Service Program (NAAASP) fra England rapporterte at AAA-screening av menn ≥ 65 år var kostnadseffektivt, selv med en prevalens på bare 1,5 %. Ved bruk av Markov-modellen viste forfatterne at screeningen

fortsatte å være kostnadseffektiv helt ned til en prevalens på 0,35 %, selv om kostnadene knyttet til utførelse av screeningen også har steget (Glover 2014). Den revidert og oppdaterte modellen som ble benyttet ga en langsiktig inkrementell kostnadseffektivitet på 5 758 £ per ekstra livsår eller 7 370 £ per QALY.

Diskusjon

Få nasjonale populasjonsscreeningprogrammer som kan vise til en effekt på dødelighet så stor som AAA-screening gjør. Det er allikevel viktige forhold og problemstillinger som må tas hensyn til, også i norsk sammenheng.

I en nylig publisert kommentarartikkel foreslås det at kan være verdt å vurdere screening i land der man fortsatt generelt sett røyker mye (Earnshaw 2017). Således, dersom man vurderer screening i Norge, kunne informasjon om røykevaner blant menn og kvinner vært verdifullt, fordi sammenhengen mellom røyking og AAA-forekomst er såpass sterk, spesielt hos kvinner (Stackelberg 2014). En annen mulighet kan være å vurdere en mer målrettet screening ved å benytte opplysninger man har om pasientene med tanke på ulike risikofaktorer (se avsnittet «Populasjonsnivå versus individnivå, risikoprofil og komorbiditet» over).

Sammenlagte kostnader som da også tar med kostnadene for elektiv kirurgi er på rundt 25 millioner pund per år i England, men Earnshaw *et al.* påpeker at ressursbruken i NAAASP kan bli mer hensiktsmessig og målrettet (The RESCAN Collaborators 2013). Kostnadene kan for eksempel reduseres ved at man reduserer antall oppfølgingsultralyder blant menn med små aneurismer, hvor en ultralyd hvert 2-3. år burde være tilstrekkelig istedenfor hvert år (Earnshaw 2017). I tillegg kan lokale programmer i områder som er dårligere stilt iverksettes for å nå hele AAA-screening målgruppen.

Til slutt må man også ta i betraktning de såkalte sub-aneurismene (< 3 cm) som vil påvises i AAA-screeningprogrammer. Disse vil vokse etter hvert, men kanskje ikke nå cut-off diameteren for operasjon før i sen alder (over 80 år).

Søk etter pågående/ikke avsluttede studier i databasene ICTRP

(<http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>) og ClinicalTrials.gov

(<https://clinicaltrials.gov/>), ved bruk av søkestrategien «screen* AND abdominal aortic aneurysm* OR screen* AND AAA» resulterte i funn av tre observasjonsstudier (tabell 2).

Tabell 2. Oversikt over pågående studier

Status	Studie-ID Land År (start)	Design, populasjon	Studietittel
Recruiting	ISRCTN10945166 Spania 2015	Observational Men 65-74 years, living in Vigo	Abdominal aortic aneurysm screening by ultrasonography in primary care
Enrolling by invitation	NCT01248533 Norway 2011	Observational Men 65 years of age, living in Oslo	Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in 65 Year Old Males in Oslo

Not yet recruiting	NCT03407664 Storbritannia 2018	Observational Men invited into the NHS AAA Screening programme in England in the years 2013-2017	NHS AAA Screening Programme Data Linkage With HES and ONS Datasets
--------------------	--------------------------------------	---	--

Konklusjon

Forskning viser at AAA-screening reduserer dødelighet, men AAA-screening kan også medføre unødvendig angst og sykeliggjøring.

Dersom man skulle vurdere innføring av AAA-screening i Norge, ville det vil trolig være nyttig å undersøke betydningen av de ulike risikofaktorene i den norske befolkningen, som for eksempel kjønn, AAA-forekomst i familien, livsvaner (røyking og overvekt spesielt), med tanke på mulig mer målrettet AAA-screening. Den norske studien i Oslo vil kanskje gi svar i tiden fremover (Info til Saksnummer 75-18 i Nye Metoder). Videre vil det sannsynligvis være nyttig å undersøke om AAA-screening er kostnadseffektivt i norsk setting.

Siden pasienter henvist til TTE antas å ha økt risiko for kardiovaskulære sykdommer, som igjen kan være relatert til AAA, kan det også være nyttig i se nærmere på dette i norsk sammenheng.

Referanser

Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, Warren R, Kenny M, Sherifali D, Raina P. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg.* 2016 64(6):1855-1868.

Argyriou C, Georgiadis GS, Kontopodis N, Pherwani AD, Van Herwaarden JA, Hazenberg CEVB, Antoniou GA. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm During Transthoracic Echocardiography: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 55(4):475-491.

Ashton H, Buxton M, Day N, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 360:1531-9.

Ashton H, Gao L, Kim L, Druce P, Thompson S, Scott R. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2007 94:696-701.

Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SR, Shpitser I, Brownrigg JR, Paterson BO, et al. Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2016 103:1626e33.

Bath MF, Saratzis A, Saedon M, Sidloff D, Sayers R, Bown MJ. for the UKAGS Investigators. Patients with small abdominal aortic aneurysm are at significant risk of cardiovascular events and this risk is not addressed sufficiently. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017 53:255e60.

Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg.* 1993 18: 74–80.

Brodersen J, McKenna SP, Doward LC, Thorsen H. Measuring the psychosocial consequences of screening. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 3.

Brownsword R, Earnshaw JJ. The ethics of screening for abdominal aortic aneurysm in men. *J Med Ethics* 2010; 36: 827–30.

Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002 35(5):1048-1060.

Chen JY, Eborall H, Armstrong N. Stakeholders' positions in the breast screening debate, and media coverage of the debate: a qualitative study. *Crit Public Health.* 2013 19: 1–11.

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Underlying Cause of Death 1999-2013 on CDC WONDER Online Database released 2015. Data from the Multiple Cause of Death Files, 1999-2013, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program. Available at: <http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html>

Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg.* 2012 56: 8–13.

Earnshaw JJ and Lees T. Update on screening for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg.* 2017 54:1-2.

Egorova NN, Vouyouka AG, McKinsey JF, Faries PL, Kent KC, Moskowitz AJ, et al. Effect of gender on long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair based on results from the Medicare national database. *J Vasc Surg.* 2011 54:1-12.e6; discussion: 11-2.

EUnetHTA AAA-screening Core HTA 2013: <https://mek.thl.fi/htacore/106.aspx>

EUnetHTA POP-databasen: <https://www.eunetha.eu/pop-database/>

Frønsdal KB, Sæterdal I, Harboe I, Klemp M, Fure B. Effekt av abdominalt aortaaneurisme screening. *Forskningsoversikt* 2014. Tilgjengelig på www.fhi.no

Hafez H, Druce P, Ashton H. Abdominal aortic aneurysm development in men following a “normal” aortic ultrasound scan. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 36:553-8.

Hansson A, Brodersen J, Reventlow S, Pettersson M. Opening Pandora's box: the experiences of having an asymptomatic aortic aneurysm under surveillance. *Health Risk Soc.* 2012 14: 341–59.
Haug ES, Romunstad P, Sæther OD et al. Quality of data reported on abdominal aortic aneurysm repair-a comparison between a national vascular and a national administrative registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005 29: 571–8.

Higgins JPT, Green S (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011. Available from <http://www.cochrane-handbook.org/>

Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service abdominal aortic aneurysm screening programme in England. *Br J Surg*. 2014 101:976e82.

GRADE Working Group; Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mruko-wicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 328(7454):1490.

Guirguis-Blake JM, Beil TL, Sun X, Senger CA, Whitlock EP. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Primary Care Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.

Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Results of the first five years of the NHS Abdominal Aortic screening Programme in England. *Br J Surg*. 2016 103:1125e31.

Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Inequalities in abdominal aortic aneurysm screening in England: effects of social deprivation and ethnicity. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 53(6):837e43.

Johansson M, Hansson A, Brodersen J. Estimating overdiagnosis in screening for abdominal aortic aneurysm: could a change in smoking habits and lowered aortic diameter tip the balance of screening towards harm? *BMJ*. 2015;350:h825.

Johansson M, Jørgensen KJ, Brodersen J. Harms of screening for abdominal aortic aneurysm: is there more to life than a 0.46% disease-specific mortality reduction? *Lancet*. 2016 387(10015):308-10.

Kim LG, P Scott RA, Ashton HA, Thompson SG; Multicentre Aneurysm Screening Study G. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med*. 2007 146:699-706.

Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, MakarounMS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *AneurysmDetection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Arch Intern Med*. 2000 160:1425-30.

Lederle FA. The rise and fall of abdominal aortic aneurysm. *Circulation*. 2011 124:1097e9.

LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 161:281-90.

Lesjak M, Boreland F, Lyle D, Sidford J, Flecknoe-Brown S, Fletcher J. Screening for abdominal aortic aneurysm: does it affect men's quality of life? *Aust J Prim Health*. 2012 18:284-8.

Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneburg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999 17:472e5.

Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Preliminary ten year results from a randomised single centre mass screening trial for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006 32:608-14.

Lindholt JS, Sørensen J, Sogaard R, Henneberg E. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg*. 2010 97:826-34.

Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg E. Psychological consequences of screening for abdominal aortic aneurysm and conservative treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000 20:79-83.

Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomized controlled trial. *BMJ*. 2005 330:750.

Lindholt JS, Juul S, Henneberg EW. High-risk and low-risk screening for abdominal aortic aneurysm both reduce aneurysm-related mortality. A stratified analysis from a single-centre randomised screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 34:53-8.

Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg E. Hospital costs and benefits of screening for abdominal aortic aneurysms. Results from a randomised population screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002 23:55-60.

Lo RC, Bensley RP, Hamdan AD, Wyers M, Adams JE, Schermerhorn ML. Gender differences in abdominal aortic aneurysm presentation, repair, and mortality in the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2013;57:1261-8. 1268.e1-5.

Lo RC, Schermerhorn ML. Abdominal aortic aneurysms in women. *J Vasc Surg*. 2016 63(3):839-44.

McCaffery KJ, Barratt AL. Assessing psychosocial/quality of life outcomes in screening: how do we do it better? *J Epidemiol Community Health*. 2004 58: 968-70.

McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *J Vasc Surg*. 2007 45(5):891-899.

Mell MW, Baker LC. Payer status, preoperative surveillance, and rupture of abdominal aortic aneurysms in the US Medicare population. *Ann Vasc Surg*. 2014 28:1378-83.

Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, van Herwaarden JA, Holt PJ, van Keulen JW, Rantner B, Schlösser FJ, Setacci F, Ricco JB; European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European

society for vascular surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011 41 Suppl 1:S1-S58.

Moore JK. What's new in Medicare preventive benefits. Fam Pract Manag 2007 14:25-7.

Moorthy K, Wynter-Blyth V. Prehabilitation in perioperative care. Br J Surg 2017
<http://dx.doi.org/10.1002/bjs>.

Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MED MER, Le MT, Spencer CA, Tuohy RJ, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. BMJ. 2004;329(7477):1259-1264.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2011. Available from
<http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/Slik+oppsummerer+vi+forskning.2139.cms>

Pettersson M, Bergbom I. To be under control: a qualitative study of patients' experiences living with the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. J Cardiovasc Nurs. 2013 28: 387-95.

Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. The 5-years results of a control study of screening of aortic aneurysm. Br J Surg. 1995 82:561.

Scott R, Bridgewater S, Ashton H. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. Br J Surg. 2002 89:283-5.

Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK et al. Prevalence and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study. The Tromsø Study. Am J Epidemiol. 2001 154:236-44.

Spencer CA, Norman PE, Jamrozik K, Tuohy R, Lawrence-Brown M, Spencer CA et al. Is screening for abdominal aortic aneurysm bad for your health and well-being? ANZ J Surg. 2004 74(12):1069-1075.

Stackelberg O, Björck M, Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Sex differences in the association between smoking and abdominal aortic aneurysm. Br J Surg. 2014 101:1230-7.

Steinberg CR, Archer M, Steinberg I. Measurement of the abdominal aorta after intravenous aortography in health and arteriosclerotic peripheral vascular disease. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1965 95:703-8.

Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Current prevalence of abdominal aortic aneurysm in 70-year-old women. Br J Surg 2013. 100:367-72.

Svensjö S^a, Björck M, Wanhainen A. Editor's choice: five-year outcomes in men screened for abdominal aortic aneurysm at 65 years of age: a population-based cohort study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 47:37-44.

Svensjö S^b, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in 65-Year-old Men Remains Cost-effective with Contemporary Epidemiology and Management. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014 47(4):357-65.

Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ Jr, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA*. 2004 291: 71–78.

Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT, and the RESCAN collaborators. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2012 99: 655–65.

Thompson S, Ashton H, Gao L, Buxton M, Scott R. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg* 2012 99:1649–56.

The RESCAN Collaborators. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *JAMA*. 2013 309:806e13.

UKSATP: The United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *The New England Journal of Medicine*. 2002 346(19):1445–52.

Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilmink ABM, Quick CRG, Ashton HA, Scott RAP. Incidence among men of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: estimates from 500 screen detected cases. *J Med Screen*. 1999 6:50–54.

Vardulaki K, Walker N, Couto E, Day N, Thompson S, Ashton H, et al. Late results concerning feasibility and compliance from a randomized trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2002;89:861–4.

Wanhainen A, Björck M, Boman K et al. Influence of diagnostic criteria on the prevalence of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2001 34: 229–35.

Wanainen A, Rosén C, Rutegård J, Bergqvist D, Björck M. Low quality of life prior to screening for abdominal aortic aneurysm: a possible risk factor for negative mental effects. *Ann Vasc Surg*. 2004 18:287–93.

Wanhainen A, Björck M. The Swedish experience of screening for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2011 53: 1164–65.

Wanhainen A, Hultgren R, Linne A, Holst J, Gottsater A, Langenskiöld M, et al. Outcome of the Swedish nationwide abdominal aortic aneurysm screening programme. *Circulation*. 2016 134:1141e8.

Waterhouse DF, Cahill RA. Simple adaptation of current abdominal aortic aneurysm screening programs may address all-cause cardiovascular mortality: prospective observational cohort study. *Am Heart J*. 2008 155: 938–45.

Wesche J. Epidemiologi, utredning og behandlingsindikasjon ved aortaaneurisme, *Tidsskr Nor Lægeforen*. nr. 20, 2009 129: 2124–6.

Wilmink TB, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. The influence of screening on the incidence of ruptured

abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1999 30:203–208.

Saksnummer: 149-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	14.09.18

Brukermedvirkning i Nye metoder

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppfølging av sak 130-18 fra Heldagsmøte i Bestillerforum RHF 10. september 2018.

Bakgrunn for saken

Sekretariatet for Nye metoder fikk i statusmøte i Helse- og Omsorgsdepartementet november 2017 oppdrag om å kartlegge og videreutvikle brukermedvirkning i Nye metoder.

Fra referatet: Brukermedvirkning. Spørsmålene om hvilke brukere man skal involvere (enkeltpasienter vs. pasientorganisasjoner) og en systematisk tilnærming til dette ble diskutert. En mulig løsning kan være å utarbeide en liste med kontaktpersoner slik man har for fageksperter i Nye metoder. Det ble også vist til at brukere kan ha, i hvert fall, to roller: å gi innspill om effekten av metoder, pasient-tilfredshet m.m. og råd om prioriteringer av metoder. Brukermedvirkning i Bestillerforum vurderes.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Sekretariatet har innhentet definisjoner på begrepet *bruker* fra brukerutvalgene i de regionale helseforetakene, fra Helsedirektoratet, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk, Statens strålevern, Sykehusinnkjøp HF, Kreftforeningen, Legeforeningen samt Funksjonshemmedes fellesorganisasjon (FFO) (vedlagt tabell).

Sekretariatet for Nye metoder tenker nå å sende ut en spørreundersøkelse til aktørene og en til brukerorganisasjonene. Spørreundersøkelsene skal inkludere en definisjon av begrepet bruker, forankret i Bestillerforum RHF.

Sekretariatet for Nye metoder ber om at Bestillerforum RHF i møtet 24.09.18 enes om hvilken definisjon som skal benyttes.

Vedlegg:

- 1: Oversikt definisjoner innhentet fra aktører og organisasjoner
- 2: Kartlegging spørreskjema til aktører
- 3: Kartlegging spørreskjema til brukerorganisasjoner

Aktør	Definisjon
Helse Vest	Brukere av helsevesenet: ➤ de som mottar og har benyttet seg av en tjeneste som helsevesenet tilbyr ➤ eller som har en diagnose/ problematikk at de har rett på en tjeneste som helsevesenet har ansvar for /tilbyr ➤ er pårørende (foreldre, barn, søsken, samboer/ektefelle) til noen som mottar/ benytter seg av eller har rett på en tjeneste som helsevesenet har ansvar for /tilbyr
Helse Midt-Norge	Det er fornuftig å holde på definisjonen i Pasient- og brukerrettighetsloven: brukere er pasienter, nærmeste pårørende og brukere etter helse- og omsorgstjenesteloven.
Helse Nord	Den som er/har vært pasient. Brukerrepresentant kan være en person som er valgt inn i organisasjon for å representere medlemmene med egen diagnose, eller uten selv å ha gjeldende diagnose (f.eks. personer som har pårørende med gjeldende diagnose, og som ønsker å engasjere seg, eller personer som har spesiell interesse for den type diagnose, uten å ha pårørende med gjeldende diagnose).
Helse Sør-Øst	På systemnivå - i spesialisthelsetjenesten, reguleres brukermedvirkning i Lov om helseforetak § 35: <i>§35. Pasienters og andre brukeres innflytelse.</i> <i>Regionalt helseforetak skal sørge for at representanter for pasienter og andre brukere blir hørt i forbindelse med utarbeidelse av plan i henhold til §34 annet ledd annet punktum.</i> <i>Regionalt helseforetak skal sørge for at virksomheter som yter spesialisthelsetjenester og andre tjenester som hører naturlig sammen med dette, etablerer systemer for innhenting av pasienters og andre brukeres erfaringer og synspunkter.</i> Brukere har rett til å medvirke, og tjenestene har plikt til å involvere brukeren. Brukermedvirkning innebærer at brukeren betraktes som en likeverdig partner i diskusjoner og beslutninger som angår hans eller hennes problem. Det kan være nyttig å betrakte brukermedvirkning ut fra tre ulike nivå. • Individnivå • Tjeneste-/systemnivå • Systemnivå Individnivå reguleres av Lov om pasient- og brukerrettigheter. Loven regulerer blant annet retten til informasjon og retten til å medvirke ved gjennomføring av helse- og omsorgstjenester. På tjenestenivå reguleres brukermedvirkning i Forskrift om ledelse og kvalitetsforbedring i helse- og omsorgstjenesten: Pasientenes, brukernes og de pårørendes erfaringer skal benyttes til forbedring av tjenestene.

Statens Legemiddelverk	Vi definerer brukere som pasienter og pasientorganisasjoner .
Folkehelseinstituttet	<i>Hentet fra utkast til rapport om brukermedvirkning i metodevurderinger ved FHI:</i> Arbeidsgruppen har i denne rapporten definert «brukere» som « pasientorganisasjoner, pasienter og/eller pårørende ».
Statens Strålevern	I regelverket Strålevernet forvalter, er ikke ordet <i>bruker</i> definert. Innenfor området medisinsk strålebruk benyttes ofte begrepene: ➤ pasienter (personer som har oppsøkt (eller blitt henvist) til helsetjenesten for utredning eller behandling av symptomer/sykdom) ➤ symptomfrie individer (spesielt for personer i screeningprogrammer og helseundersøkelser) ➤ kunder for ikke-medisinske tilstander (for eksempel kosmetisk behandling).
Helsedirektoratet	I vårt korte "strategidokument" om brukermedvirkning fra 2017 har vi definert brukere i vår kontekst som sluttbruker, pasient eller pårørende.
<b b="" brukerinstans<="">	<b b="" definisjon<="">
Kreftforeningen	Vi definerer begrepet slik « Brukerrepresentanten skal selv ha personlig krefterfaring som pasient eller pårørende/nærstående ».
Legeforeningen	Brukermedvirkning i helsetjenesten som definert i St. meld. 34 (1996-1997) : <i>Med brukermedvirkning menes at de som berøres av en beslutning, eller er brukere av tjenester, får innflytelse på beslutningsprosesser og utforming av helsetilbudet.</i> Det kan argumenteres for at klinikere (kliniske fageksperter) er blant de grupper som berøres av prioriteringsbeslutninger. Vår anbefaling er at oppdraget/gjennomgangen utvides til også å gjelde klinikerinvolvering.
Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon	En bruker en person som mottar tjenester innenfor helse- og omsorg samt øvrige velferdstjenester
Sykehusinnkjøp	Som regel vil bruker = pasient være det vi har som grunnlag. Vi har anskaffelser hvor vi inkluderer brukerorganisasjoner i anskaffelsene. Brukere kan også være brukere av utstyret

eller tjenesten vi anskaffer; dvs ansatte, men i denne sammenhengen er det vel **pasienten som er hoveddefinisjonen.**

Kartlegging av brukermedvirkning hos aktørene i Nye metoder:

Definisjon på begrepet bruker kommer fra Bestillerforum RHF 24.9 etter innspill fra aktører og organisasjoner (allerede innhentet).

- Beskriv hvordan dere oppfatter brukerinvolvering per i dag i Nye metoder.
- Involveres brukere i prosesser/oppgaver knyttet til din organisasjons funksjoner i Nye metoder? JA/ NEI. Kommentarer?

Hvis ja:

- Hvordan rekrutteres brukerrepresentanter?
- Hvilken bakgrunn har brukerrepresentantene?
- Beskriv hvilke trinn/oppgaver brukerne deltar/bidrar i.
- Hvordan blir brukernes innspill implementert/dokumentert?

- Bør det etableres en kontaktliste over brukere innenfor gitte medisinske områder som kan kontaktes i prosessen?
- Andre innspill eller forslag til brukermedvirkning i Nye metoder?

Kartlegging av brukermedvirkning hos brukerorganisasjoner involvert i Nye metoder:

Definisjon på begrepet bruker kommer fra Bestillerforum RHF 24.9 etter innspill fra aktører og organisasjoner (allerede innhentet).

- Beskriv hvordan dere oppfatter brukerinvolvering per i dag i Nye metoder.
- Har deres organisasjon vært involvert i oppgaver/innspill til Nye metoder?
JA / NEI

Hvis ja:

- Når i prosessen ble dere involvert?
- Beskriv deres erfaring i denne prosessen.
- Ble eventuelle innspill tatt hensyn til? JA/NEI. Utdyp?

- Bør det etableres en kontaktliste over brukere innenfor gitte medisinske områder som kan kontaktes i prosessen?
- Andre innspill eller forslag til brukermedvirkning i Nye metoder?