



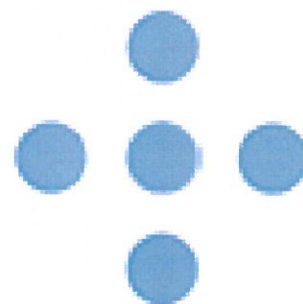
# Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 26. september 2016

Kl.: 12.00 - 13.30

Sted: Hotel Park Inn by Radisson Oslo Airport,  
Gardermoen



Adm. direktører i de Regionale helseforetakene  
Øistein Myhre Winje, observatør fra de Regionale brukerutvalg  
Bjørn Guldvog, helsedirektør - observatør  
Olav V. Slåttebrekk, ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør

Kopi:  
Fagdirektører i de Regionale helseforetakene  
Hanne Husom Haukland, med. rådgiver  
Anne May Knudsen, rådgiver  
Kristin Svanquist, Statens Legemiddelverk

Deres ref.:

Vår ref.:  
2014/182-180/012

Saksbehandler/dir.tlf.:  
Karin Paulke, 906 88 713

Sted/dato:  
Bodø, 16.9.2016

## **Møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 26. september 2016 – innkalling**

Herved innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder

**mandag, den 26. september 2016 – fra kl. 12.00  
på Hotel Park Inn by Radisson Oslo Airport, Gardermoen.**

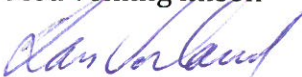
Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlige.

Eventuelle forfall bes meldt til AD-møtesekretariatet, stabsdirektør Karin Paulke på tlf. 906 88 713.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen



Lars Vorland  
adm. direktør

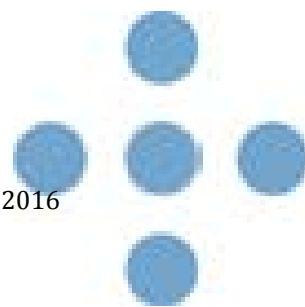
Vedlegg

Møtedato: 26. september 2016

Arkivnr.:  
2014/182-183/012

Saksbeh/tlf:  
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/dato:  
Bodø, 21.9.2016



## Sak 46-2016      Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte, den 26. september 2016:

Sak 46-2016	Godkjenning av innkalling og saksliste	Side	1
Sak 47-2016	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. august 2016	Side	3
Sak 48-2016	Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa	Side	9
Sak 49-2016	Karfilzomib (Kyprolis®) til kombinasjonsbehandling av myelomatose	Side	15
Sak 50-2016	Sekukinumab (Cosentyx®) til behandling av psoriasisartritt <i>Saksdokumentene var ettersendt.</i>	Side	22
Sak 51-2016	Bevacizumab (Avastin®) ved avansert livmorhalskreft og ved tilbakefall av livmorhalskreft <i>Saksdokumentene var ettersendt.</i>	Side	28
Sak 52-2016	Pembrolizumab (Keytruda®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft <i>Saksdokumentene var ettersendt.</i>	Side	33
Sak 53-2016	Fullstendig metodevurdering på prostata - orientering <i>Saksdokumentene var ettersendt.</i>	Side	39
Sak 54-2016	Stråleterapi - TomoTherapy System og CyberKnife System	Side	46
Sak 55-2016	Prinsipp om lik pris på legemidler som brukes på ulike indikasjoner	Side	82
Sak 56-2016	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B – oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.</i>	Side	84
Sak 57-2016	Eventuelt A. Innspill til saker som er til behandling i Beslutningsforum for nye metoder	Side	88

1. E-post med vedlegg av 21. september 2016 fra Roche Norge AS ad. vurdering av rabattløsning for Bevacizumab (Avastin®) ved livmorhalskreft, jf. sak 51-2016  
*Saken er etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt saksliste.  
Saksdokumentet er unntatt offentlighet, jf. Offl § 23, 1. ledd.  
Kopi av e-post med vedlegg var lagt frem ved møtestart.*
2. E-post med vedlegg av 21. september 2016 fra Roche Norge AS ad. sak nr. 55-2016 ved Besslutningsforums møte den 26. september  
*Saken er etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt saksliste.  
Kopi av e-post med vedlegg var lagt frem ved møtestart.*

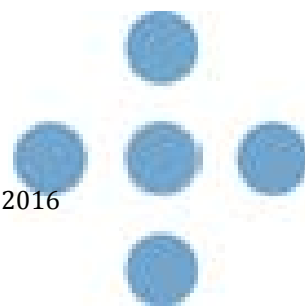
Bodø, den 21. september 2016

Lars Vorland  
adm. direktør

Møtedato: 26. september 2016  
Arkivnr.:  
2014/182-184/012

Saksbeh/tlf:  
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:  
Bodø, 16.9.2016



## Sak 47-2016

## Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. august 2016

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. august 2016 til godkjenning.

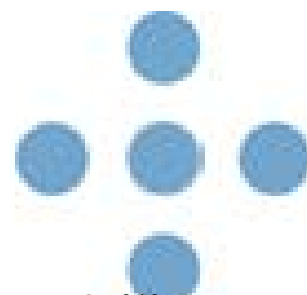
### Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. august 2016 godkjennes.

Bodø, den 16. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder,  
den 22. august 2016



## Protokoll - godkjent

Deres ref.:

Vår ref.:

2014/182-175/012

Saksbehandler/dir.tlf.:

Karin Paulke, 906 88 713

Sted/dato:

Oslo, 26.9.2016

<b>Møtetype:</b>	Beslutningsforum for nye metoder
<b>Møtedato:</b>	22. august 2016 – kl. 9.30
<b>Møtested:</b>	Radisson Blu Airport Hotel, Oslo/Gardermoen

### Tilstede

Navn:	
Lars Vorland	adm. direktør, Helse Nord RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF <i>- deltok fra sak 42-2016</i>
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
Stig Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Øistein Myhre Winje	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Karin Paulke	stabsdirektør, Helse Nord RHF (sekretariat)
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Kjell Åsmund Salvesen	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Alice Beathe Andersgaard	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Anne May Knudsen	rådgiver, Helse Nord RHF
Hanne Husom Haukland	med. rådgiver, Helse Nord RHF
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF
Kristian Onarheim	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Kristin Svanquist	Statens Legemiddelverk

### Forfall

Navn:	
Bjørn Guldvog	helsedirektør - observatør

## **Sak 38-2016 Godkjenning av innkalling og saksliste**

- Sak 38-2016 Godkjenning av innkalling og saksliste  
Sak 39-2016 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 13. juni 2016  
Sak 40-2016 Efmoroktokog alfa (Elocta®)  
Sak 41-2016 Sekukinumab (Cosentyx®)  
Sak 42-2016 Avklaring av saker som ikke skal fremmes i Beslutningsforum for nye metoder  
Sak 43-2016 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B – oversikt  
*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.*  
Sak 44-2016 Referatsaker  
1. Brev fra HINAS til AbbVie AS av 28. juni 2016 ad. Avslag på oppfølging av tilbud mottatt 27.05.2016  
*Saksdokumentet er unntatt offentlighet, jf. Offl. § 13, jf. Fvl. § 13, første ledd nr. 2.*  
2. Brev fra advokatfirma Arntzen de Besche av 7. juli 2016 ad. AbbVies syn på LIS' avslag på pristilbud på Humira i behandling av hidrosadenitt  
*Saksdokumentet er unntatt offentlighet, jf. Offl. § 13, jf. Fvl. § 13, første ledd nr. 2.*  
3. Notat fra HINAS av 12. august 2016 ad. LIS' avslag på pristilbud på Humira i behandling av hidrosadenitt  
*Saksdokumentet er unntatt offentlighet, jf. Offl. § 13, jf. Fvl. § 13, første ledd nr. 2.*  
Sak 45-2016 Eventuelt  
A. Observatør fra Helsedirektoratet

### Beslutning:

Innkallingen og sakslisten godkjennes med den endringen som kom frem under behandling av saken.

## **Sak 39-2016 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 13. juni 2016**

### Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 13. juni 2016 godkjennes.

## **Sak 40-2016 Efmoroktokog alfa (Elocta®)**

### Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Efmoroktokog alfa (Elocta®) innføres til behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A i alle aldersgrupper. Det forutsettes at efmoroktokog alfa inngår i LIS-anbud for behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A i alle aldersgrupper.

## **Sak 41-2016 Sekukinumab (Cosentyx®)**

### Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Sekukinumab (Cosentyx®) innføres til behandling av ankyloserende spondylitt. Det forutsettes at sekukinumab inngår i LIS-anbud for ankyloserende spondylitt.
2. Fremtidige indikasjoner er ikke omfattet av denne beslutningen, og det må gjøres nye kostnadsvurderinger for nye indikasjoner. Ved fremtidig godkjent utvidelse av indikasjoner for aktuelle medikamenter skal samme pris gjelde for alle indikasjoner.



## **Sak 42-2016 Avklaring av saker som ikke skal fremmes i Beslutningsforum for nye metoder**

### Beslutning:

Saken utsettes til ev. senere behandling i Beslutningsforum for nye metoder.

## **Sak 43-2016 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B - oversikt** *Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.*

### Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder tas til orientering.

## **Sak 44-2016 Referatsaker**

Det ble referert fra følgende saker:

1. Brev fra HINAS til AbbVie AS av 28. juni 2016 ad. Avslag på oppfølging av tilbud mottatt 27.05.2016  
*Saksdokumentet er unntatt offentlighet, jf. Offl. § 13, jf. Fvl. § 13, første ledd nr. 2.*
2. Brev fra advokatfirma Arntzen de Besche av 7. juli 2016 ad. AbbVies syn på LIS' avslag på pristilbud på Humira i behandling av hidrosadenitt  
*Saksdokumentet er unntatt offentlighet, jf. Offl. § 13, jf. Fvl. § 13, første ledd nr. 2.*
3. Notat fra HINAS av 12. august 2016 ad. LIS' avslag på pristilbud på Humira i behandling av hidrosadenitt  
*Saksdokumentet er unntatt offentlighet, jf. Offl. § 13, jf. Fvl. § 13, første ledd nr. 2.*

### Beslutning:

Framlagte saker tas til orientering.

## **Sak 45-2016    Eventuelt**

### *A. Observatør fra Helsedirektoratet*

Adm. direktør i Helse Nord RHF, Lars Vorland innledet med bakgrunn i henvendelsen fra helsedirektør Bjørn Guldvog ad. observatørrollen i Beslutningsforum for nye metoder.

### Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder inviterer ass. direktør Olav V. Slåttebrekk i Helsedirektoratet inn i møtene som vararepresentant for helsedirektøren.

Oslo, den 26. september 2016

---

Lars Vorland  
Helse Nord RHF

---

Cathrine M. Lofthus  
Helse Sør-Øst RHF

---

Herlof Nilssen  
Helse Vest RHF

---

Stig Slørdahl  
Helse Midt-Norge RHF

Møtedato: 26. september 2016

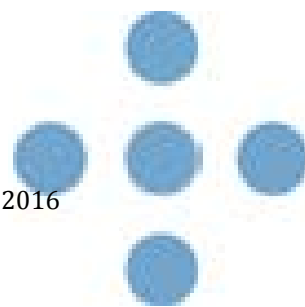
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:

Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:

Bodø, 16.9.2016



## Sak 48-2016

## Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.*

*Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.*

### Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Adalimumab (Humira®)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

*Adalimumab (Humira®)* innføres ikke til behandling av pasienter med moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa.

Bodø, den 16. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Adalimumab (Humira®)*

## NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:  
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:  
Bodø, 12.09.16

**Til:** Adm. dir. Lars Vorland

**Fra:** Fagdirektør Geir Tollåli

## Sak til Beslutningsforum 26.09.2016 Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa

### Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Adalimumab (Humira®) ikke innføres til behandling av pasienter med moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa.

### Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa den 27.04.2015. AbbVie AS var forslagsstiller. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten. Selve saksbehandlingstiden har vært 269 dager.

Hidradenitis suppurativa (HS) er en svettekjertelbetennelse, en kronisk hudsykdom. Sykdommen er vanligvis lokalisert under armene, i lysken, i underlivet, på setet eller bryst. Tilbakevendende betennelser kan utvikle seg til abscesser eller fistler og senere arr. Sykdommen er forbundet med smerte. Årsaken til sykdommen er ukjent, røyking og overvekt er risikofaktorer. Sykdommen starter i puberteten og avtar oftest i 50-55 års alderen. Det er ulike alvorlighetsgrader. SLV har gjort et tentativt anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til HS. De har i tillegg beregnet alvorligheten av HS på gruppenivå gitt dagens behandling. HS pasienter mister i følge beregninger 9,4 kvalitetsjusterte leveår (QALY) i forhold til forventet QALYs uten sykdom, et relativt prognosetap på 26 %. HS betraktes som en alvorlig sykdom i den aktuelle pasientpopulasjonen.

Det finnes ikke norske retningslinjer for behandling av Hidradenitis suppurativa. Ulike medikamentelle alternativer forsøkes ved moderat til alvorlig HS: antibiotikakurer, betennelsesdempende medisiner (dapson) i tillegg til antiseptisk vask med klorheksidinsprit eller resorcinolsprit. Ved residiverende moderat til alvorlig HS anbefales ofte kirurgisk behandling. HS pasienter har som oftest behov for samordnet helsetjeneste som inkluderer hjelp til røykeslutt, vektreduksjon, smertelindring, opplæring i sårbehandling samt systemisk behandling. Ved manglende respons på antibiotika behandling, kan biologiske legemidler (hovedsakelig TNF-  $\alpha$  hemmere) forsøkes. Adalimumab er den eneste TNF-  $\alpha$  hemmer med godkjent indikasjon, og er anbefalt som førstelinje biologisk preparat hos pasienter som ikke har tilstrekkelig respons eller ikke tolererer antibiotikabehandling. Adalimumab er per i dag ikke godkjent i finansieringssystemet (ISF) til behandling av HS. Pasientgrunnlaget er

usikkert, fra 50 pasienter til opp mot 100 pasienter kan være aktuelle for behandling med adalimumab av HS.

Adalimumab er et godt etablert legemiddel og sikkerhetsprofilen er godt kjent. De mest kjente bivirkningene er infeksjoner i øvre luftveier samt nasofaryngitt eller sinusitt i tillegg til urinveisinfeksjoner samt reaksjoner på injeksjonsstedet som rødme, kløe blødninger, smerte eller hevelse. Hodepine og smerter i skjelett og muskulatur er ofte rapportert.

SLV er ikke i tvil om at adalimumab har effekt på behandling av den relevante gruppen HS-pasienter, men effekten er moderat. Studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av adalimumab i EU er hovedsakelig to fase III placebokontrollerte og randomiserte studier, PIONEER I og PIONEER II. Valg av effektmål for HS er utfordrende grunnet sykdommens karakter og fluktuerende forløp.

SLV fester ikke lit til den helseøkonomiske analysen slik den er satt opp. Firmaet har valgt en livslang tidshorisont. SLV har innvendinger blant annet angående definisjon av helsetilstander, definering av effektmål og tidshorisont. De mener at det er en usikkerhet i klinisk effekt utover studieperioden og strukturen i den økonomiske modellen gjør at en tidshorisont på 10 år er mer egnet for å belyse adalimumabs kostnadseffektivitet for gjeldende indikasjon. SLV har da gjort egne beregninger. De fant ikke en korrekt måte å justere for usikkerhet i forhold til helsestadier i analysene, og har derfor kun pekt for området for ICER vil befinne seg i. SLV mener at behandlingen har en ICER i et område rundt 1 mill NOK per QALY. Eventuelle justeringer for helsestadier vil medføre en økning i ICER. Budsjettvirkningen av å innføre metoden er usikker, den kan beløpe seg til om vil være i underkant av 9 mill NOK.

SLV har beregnet kostnadseffektivitet med utgangspunkt i siste gjeldende LIS-pris. AbbVie AS har foreslått en indikasjonsspesifikk prisstruktur der avtaleprisen på indikasjoner gis en ytterligere flat rabatt som skal tilgodeses indikasjonen hidradenitis suppurativa (jf. vedlegg i rapporten). Beslutningsforum har i mandatet til HINAS gitt føringen om at en avtalepris etter anbud alltid skal gjelde for alle godkjente indikasjoner. Dette er også i tråd med formuleringer i tidligere beslutninger gitt i Beslutningsforum. AbbVies forslag er derfor ikke imøtekommet.

### **Vurdering fra fagdirektørene**

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

Fagdirektørene mener at medikamentet er nyttig for denne aktuelle pasientgruppen. Kostnadene er her for høye vurdert opp mot medikamentets effekt.

	<b>Metode</b>	<b>Kommentar</b>
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Effekten av adalimumab mot placebo ved 12 uker er godt dokumentert og viser at færre pasienter opplever forverring av sin tilstand. En større andel av pasientene blir bedre og får stabilisert symptomer.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV hadde ikke tilgang på studieprotokoll og det foreligger ikke publiserte studier, deres vurdering er basert på innlevert dokumentasjon fra AbbVie AS. I følge SLV er pasientpopulasjonen sannsynligvis representativ for norsk klinisk praksis
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Den totale årlige budsjettkonsekvensen blir i underkant av 9 millioner NOK . Å innføre metoden kan få konsekvenser for økonomisk prioritering
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	AbbVie har gitt innspill til Beslutningsforum (vedlagt i selve rapporten) der de viser til at de har lagt fram en indikasjonsspesifikk prisstruktur med rabatt.

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Adalimumab](#)
- Følgerev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard  
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 1. august 2016

## **Sak til beslutning – Adalimumab i behandling av hidradenitis suppurativa**

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 08.07.2016 med tittel «Adalimumab til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa hos pasienter som ikke responderer på standard behandling».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 27.04.2015. Utgangspunktet for oppdraget var et forslag fra leverandør.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 01.08.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

### **Med vennlig hilsen**

Ellen Nilsen  
Sekretariatet  
Bestillerforum RHF  
E.mail: [Nyemetoder@helsedir.no](mailto:Nyemetoder@helsedir.no)  
Tlf.: 24 16 37 91

Helsedirektoratet  
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2  
[www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no)



Møtedato: 26. september 2016

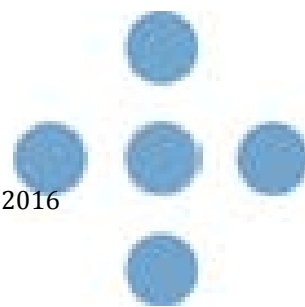
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:

Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:

Bodø, 16.9.2016



## Sak 49-2016

## Karfilzomib (Kyprolis®) til kombinasjonsbehandling av myelomatose

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.*

*Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.*

### Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Karfilzomib (Kyprolis®)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

*Karfilzomib (Kyprolis®)* i kombinasjon med lenalidomid og deksametason innføres ikke til behandling av myelomatose.

Bodø, den 16. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Karfilzomib (Kyprolis®)*

## NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:  
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:  
Bodø, 12.09.16

**Til:** Adm. dir. Lars Vorland

**Fra:** Fagdirektør Geir Tollåli

## Sak til Beslutningsforum 26.09.2016 Karfilzomib (Kyprolis®) til kombinasjonsbehandling av myelomatose

### Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Karfilzomib (Kyprolis®) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ikke innføres til behandling av myelomatose.

### Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering at Karfilzomib til kombinasjonsbehandling (kombinasjon med lenalidomid og deksametason, trippelbehandling) av myelomatose den 23.03.2015. Amgen var forslagsstiller. Pasientgruppen er voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst en tidligere behandling. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av Amgen. Selve saksbehandlingstiden har vært 217 dager inkl 37 dager som produsenten brukte for å besvare spørsmål.

Myelomatose er en kronisk sykdom og den er i dag ikke mulig å helbrede. I 2013 fikk 380 personer diagnosen myelomatose, flere menn enn kvinner får diagnosen. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet er 65-70 år. Pasienter kan leve i flere år med sykdommen med ulike typer behandling. Det er store individuelle forskjeller når det gjelder overlevelse fra en signifikant mortalitet innen 1-2 år, til «langtidsoverlevende». Flere nye behandlingsalternativer har blitt tilgjengelig de seneste 10-15 årene, og ført til at medianoverlevelsen ved myelomatose har økt vesentlig, til ca 5-7 år. Kliniske eksperter vurderer at «hvis man ser bort fra en liten subgruppe med meget aggressiv sykdom, kan mange myelomatosepasienter i dag forvente å leve i 10 år etter diagnose, og en andel av pasientene vil leve en del lenger. SLV mener ubehandlet myelomatose er en alvorlig tilstand som oppfyller kriteriet om alvorlig sykdom eller risikofaktor som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom.

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler: Høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, alkyliserende cellegifter, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter, og proteasomhemmere som karfilzomib. Karfilzomib blokkerer virkningen av visse proteiner (proteasomer) som

kreftceller trenger for å overleve og formere seg. Karfilzomib administreres som infusjon, på to påfølgende dager, hver uke i tre uker, etterfulgt av en 12-dagers hvileperiode. Karfilzomib (Kyprolis®) i kombinasjon med lenalidomid (immunmodulerende) og deksametason (kortikosteroid) er indisert til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling. SLV mener at pasientgrunnet er usikkert, 175/år, dette er større enn Amgens anslag.

De vanligste bivirkningene er anemi, utmattelse, diaré, trombocytopeni, kvalme, feber, pustebesvær, luftveisinfeksjon, hoste og perifert ødem. De mest alvorlige bivirkningene som kan oppstå under behandling med karfilzomib omfatter bl.a. hjertetoksisitet, pulmonal toksisitet, pulmonal hypertensjon, pustebesvær, hypertensjon inkludert hypertensiv krise og akutt nyresvikt.

Dokumentasjonsgrunnet for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert multisenter studie (ASPIRE) som inkluderte pasienter med residiverende myelomatose. I ASPIRE studien sammenliknes Kyprolis i trippelregimet mot etablert behandling dvs. lenalidomid og deksametason alene. SLV mener at studiepopulasjonen i ASPIRE og populasjonen i den helseøkonomiske modellen stort sett gjenspeiler en relevant norsk pasientpopulasjon. SLV mener det er usikkerhet mht klinisk effekt utover studieperioden i den helseøkonomiske modellen som firmaet har benyttet. SLV påpeker at det er umodne overlevelseshdata. SLV har gjort en egen hovedanalyse. De har endret flere forutsetninger fra søkers hovedanalyse for å komme frem til et scenario som de mener er mer sannsynlig. Effekten av behandlingen med karfilzomib på OS antas å vedvare utover studieperioden, selv om behandling med karfilzomib avsluttes. I følge SLV vil totaloverlevelsen være et år lengre (fem år) for denne kombinasjonsbehandlingen enn for behandling bare med lenalidomid og deksametason (fire år).

SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason står i et rimelig forhold til nytten. Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, sammenlignet med lenalidomid og deksametason er i overkant av 1,7 mill NOK med dagens legemiddelpriser (maks AUP - eks mva).

Etter at Legemiddelverket ferdigstilte hurtig metodevurdering av karfilzomib (Kyprolis) har LIS vært i forhandling med Amgen om pris. Resultatet av forhandlingen er en prisrabatt på ■ % på AUP- eks. mva nivå. I den oppdaterte hovedanalysen med ny legemiddelpris for Kyprolis blir merkostnaden pr. vunnet kvalitetsjusterte leveår ca. ■ NOK. Legemiddelverket mener at karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ikke er en kostnadseffektiv behandling for myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling. Selv ved betydelig prisrabatt for karfilzomib er IKER fortsatt høy. Dette skyldes for en stor del at behandlingsvarigheten med lenalidomid øker i regimet med karfilzomib grunnet økt tid til progresjon, noe som gir høye totale legemiddelkostnader i trippelregimet.

Kroppsvekt og BSA har betydning for dosering. Karfilzomib finnes foreløpig kun i styrke på 60 mg. Amgen har søkt om godkjenning av pakninger av mindre størrelse (30 mg og 10 mg) som antas å være tilgjengelig høsten 2016. Tilgang på mindre pakninger vil redusere svinn betydelig. Omfanget av potensielt svinn er ikke utredet av Legemiddelverket og det er ikke tatt hensyn til svinn i SLVs hovedanalyse. Reisekostnader er ikke inkludert i kostnadsanalysene.

### Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

Fagdirektørene mener at medikamentet er nyttig for denne aktuelle pasientgruppen. Kostnadene er likevel for høye vurdert opp mot medikamentets effekt.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. Karfilzomib i trippelregime har vist en klinisk relevant effekt hos pasienter med residiverende myelomatose sammenliknet med standardbehandling (lenalidomid og deksametason).
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja. Karfilzomib i trippelregime har vist en klinisk relevant effekt hos pasienter med residiverende myelomatose sammenliknet med standardbehandling (lenalidomid og deksametason).
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Den totale årlige budsjettkonsekvensen blir ca. ■■■ NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Når lenalidomid ikke tas med i beregningen fordi den finansieres gjennom blåreseptordningen og ikke i

	Metode	Kommentar
		<p>spesialisthelsetjenesten, blir den totale budsjettkonsekvensen på ca. ■ NOK. Infusjon av karfilzomib ved sykehus vil innebære ekstra reisekostnader for en del pasientene og bidra til økte totale kostnader i trippelregimet. Å innføre metoden vil få konsekvenser for økonomisk prioritering</p>
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	<p>Det er bestilt flere hurtigmetodevurderinger som gjelder behandling av myelomatose. Blant annet gjennomføres hurtig metodevurdering for karfilzomib i kombinasjon med deksametason til andrelinjebehandling av myelomatose ved Statens legemiddelverk</p> <p>Amgen har sendt inn kommentarer (vedlagt her og i selve rapporten) der det framkommer at de er uenig i SLVs forutsetninger i hovedanalysen og kostnad per QALY og de har gitt rabatt. Til tross for denne tilleggsinformasjonen bør metoden fortsatt ikke innføres.</p>

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Karfilzomib](#)
- Følgerev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
- Kommentarer fra produsent, unntatt offentlighet

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard  
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 1. august 2016

## **Sak til beslutning – Kyprolis (Carfilzomib) – behandling av myelomatose**

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 08.07.2016 med tittel «Kyprolis (Karfilzomib) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av myelomatose».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 23.03.2015. Utgangspunktet for oppdraget var et forslag fra leverandør.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 01.08.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

### **Med vennlig hilsen**

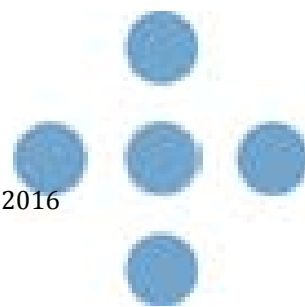
Ellen Nilsen  
Sekretariatet  
Bestillerforum RHF  
E.mail: [Nyemetoder@helsedir.no](mailto:Nyemetoder@helsedir.no)  
Tlf.: 24 16 37 91

Helsedirektoratet  
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2  
[www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no)

Møtedato: 26. september 2016  
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:  
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:  
Bodø, 21.9.2016



## Sak 50-2016

## Sekukinumab (Cosentyx®) til behandling av psoriasisartritt

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14. Saksdokumentene var ettersendt.*

*Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.*

### Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Sekukinumab (Cosentyx®) til behandling av psoriasisartritt* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

*Sekukinumab (Cosentyx®) innføres til behandling av psoriasisartritt og inngår i LIS-anslaget for psoriasisartritt.*

Bodø, den 21. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Sekukinumab (Cosentyx®) til behandling av psoriasisartritt*



## NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:  
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:  
Bodø, 21.09.16

**Til:** Adm. dir. Lars Vorland

**Fra:** Fagdirektør Geir Tollåli

### **Sak til Beslutningsforum 26.09.16 - Sekukinumab (Cosentyx®) til behandling av psoriasisartritt**

#### **Anbefaling**

Fagdirektørene anbefaler at Sekukinumab (Cosentyx®) kan innføres til behandling av psoriasisartritt og at dette inngår i LIS-anslaget for psoriasisartritt.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

#### **Bakgrunn**

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av Sekukinumab (Cosentyx®) til behandling av psoriasisartritt den 24.08.2015. Novartis Norge AS var forslagsstiller. Novartis har sendt inn dokumentasjon og Statens legemiddelverk (SLV) har utarbeidet en hurtig metodevurdering. Selve saksbehandlingstiden har vært 181 dager. Pasientgruppen er voksne pasienter med psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons eller som har vært intolerante ved tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. Cosentyx alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter, når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling (DMARD) ikke har vært tilstrekkelig.

Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. Vel 2 % av befolkningen har psoriasis og ca. 5-10 % av disse får PsA. PsA er karakterisert ved smerter, hevelse og nedsatt bevegelighet i angrepne ledd og senebånd. Leddbetennelsen er ofte asymmetrisk i motsetning til ved revmatoid artritt. PsA er en livslang, residiverende tilstand der alvorlighetsgraden varierer over tid. Prognosen er avhengig av type PsA. Ved affeksjon av få ledd er forløpet ofte mildt. Ved affeksjon av mange ledd, og høy inflammasjonsaktivitet, kan det utvikles ledd-destruksjoner, feilstillinger, og betydelig påvirkning på funksjonsnivå og livskvalitet. Behandling med sekukinumab er avgrenset til pasienter med moderat til alvorlig PsA. En nasjonal faglig retningslinje stiller krav til sykdomsaktivitet, varighet av sykdommen og tidligere behandling for bruk av biologiske legemidler ved PsA. Behandling med sekukinumab vil derfor være avgrenset til pasienter med moderat til alvorlig sykdom. Rundt 5400 pasienter med PsA er aktuelle for behandling med biologiske legemidler.

Ved milde plager er NSAIDs førstevalg. Sykdomsmodifiserende behandling med småmolekylære DMARDs (f.eks. metotreksat og sulfazalasin) startes dersom NSAIDs ikke gir sykdomskontroll. Lokale injeksjoner med glukokortikoider evt. systemiske glukokortikoider kan vurderes som tilleggsbehandling. Biologiske betennelsesdempende legemidler er aktuelle hos pasienter som har aktiv sykdom og som ikke har respondert på småmolekylære DMARDs. Lokale injeksjoner med glukokortikoider kan vurderes som tilleggsbehandling, evt. systemiske glukokortikoider i lav dose. Sekukinumab alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter, når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling (DMARD) ikke har vært tilstrekkelig.

Sekukinumab har ifølge SLV en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på tegn og symptomer ved PsA sammenlignet med placebo, også hos pasienter som tidligere har brukt TNF $\alpha$ -hemmer (biologisk legemiddel). SLV vurderer at studiene er gjennomført med god metodologi og liten risiko for bias. Mangel på aktiv kontrollarm gjør det vanskelig å vurdere effekten av sekukinumab sammenlignet med andre biologiske legemidler ved PsA. En indirekte sammenligning viser at det kan være forskjeller i korttidseffekt mellom disse legemidlene. Korttidseffekten av sekukinumab er innenfor den variasjonen i effekt som er mellom de biologiske legemidlene som inngår i LIS-anbud fra før. Foreløpig er det sparsomt med langtidsdata som kan si noe om evt. avtagende effekt over tid og SLV mener at det er en svakhet at langtids effekt og bivirkninger ikke er sammenlignet i innsendt dokumentasjonen. SLV viser samtidig til at annen dokumentasjon tyder på at bivirkninger og langtids effekt av sekukinumab ikke er vesentlig forskjellig fra andre biologiske legemidler ved PsA. Risiko for infeksjoner er økt ved sekukinumab-behandling, herunder risiko for candidainfeksjoner.

En sammenligning av LIS-prisene (2016) for de pasientadministrerte biologiske legemidlene viser at legemiddelkostnaden for sekukinumab ligger i det nedre sjiktet for dosering 150 mg og i det midtre sjiktet for dosering 300 mg, når summen av legemiddelkostnadene for de to første behandlingsårene sammenlignes. Sekukinumab er et nytt prinsipp (hemmer IL-17A) i behandlingen av PsA og kan være et alternativ til de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene. Det antas likevel at sekukinumab ikke vil utvide bruken av biologiske legemidler ved PsA i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for biologiske legemidler. Innføring av sekukinumab vil derfor ikke gi vesentlige budsjettkonsekvenser.

Beslutningsforum har tidligere besluttet at Apremilast (Otezla®) ikke skal nyttes som behandlingsalternativ for pasienter som har PsA og som ikke kan bruke, har intoleranse for eller behandlingssvikt på biologiske legemidler. Kostnadene var for dette legemiddelet for høye vurdert opp mot medikamentets effekt.

### **Vurdering fra fagdirektørene**

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	<b>Metode</b>	<b>Kommentar</b>
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. I den grad at data har vært tilgjengelige. Sekukinumab antas å være et alternativ til de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene. SLV mener derfor at de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene som brukes ved PsA er relevante sammenligninger i vurderingen av om sekukinumab er kostnadseffektiv behandling.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja, men mangel på aktiv kontrollarm gjør det vanskelig å vurdere effekten av sekukinumab sammenlignet med andre biologiske legemidler ved PsA. En indirekte sammenligning viser at det kan være forskjeller i korttidseffekt mellom disse legemidlene. Korttidseffekten av sekukinumab er innenfor den variasjonen i effekt som er mellom de biologiske legemidlene som inngår i LIS-anbud fra før.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja. Sekukinumab kan øke risikoen for infeksjoner. De hyppigste rapporterte bivirkningene er øvre luftveisinfeksjoner. Andre vanlige bivirkninger er munnherpes, rennende nese og diaré. Sekukinumab har vist en økning av candidainfeksjoner, noe som er forventet pga. virkningsmekanismen.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Det antas at innføring av sekukinumab ikke vil ha budsjettkonsekvenser av betydning.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert viktige problemstillinger.

	<b>Metode</b>	<b>Kommentar</b>
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Indirekte sammenligninger av studier viser at det kan være klinisk relevante effektforskjeller mellom de biologiske legemidlene ved PsA. Det kan diskuteres om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i anbefalingene ved senere LIS- anbud.

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Sekukinumab](#)
- Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

# NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard  
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 9. september 2016

## Sak til beslutning – Sekukinumab (Cosentyx) til psoriasisartritt

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 22.08.2016 med tittel «Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av psoriasisartritt.»

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 24.08.2015. Utgangspunktet for oppdraget var et forslag fra leverandør.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 09.09.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

### Med vennlig hilsen

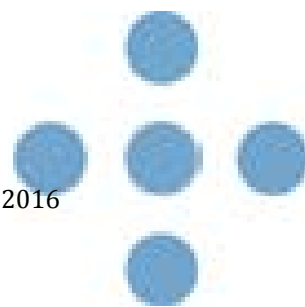
Helene Öρθagen  
Sekretariatet  
Bestillerforum RHF  
E.mail: [Nyemetoder@helsedir.no](mailto:Nyemetoder@helsedir.no)  
Tlf.: 24 16 35 65

Helsedirektoratet  
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2  
[www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no)

Møtedato: 26. september 2016  
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:  
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:  
Bodø, 21.9.2016



## Sak 51-2016

## Bevacizumab (Avastin®) ved avansert livmorhalskreft og ved tilbakefall av livmorhalskreft

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14. Saksdokumentene var ettersendt.*

*Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.*

### Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Bevacizumab (Avastin®)* til behandling av avansert livmorhalskreft og tilbakefall av livmorhalskreft til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

*Bevacizumab (Avastin®)* innføres ikke til behandling av avansert livmorhalskreft og tilbakefall av livmorhalskreft.

Bodø, den 21. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Bevacizumab (Avastin®)* til behandling av avansert livmorhalskreft og tilbakefall av livmorhalskreft

## NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:  
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:  
Bodø, 21.09.16

**Til:** Adm. dir. Lars Vorland

**Fra:** Fagdirektør Geir Tollåli

### **Sak til Beslutningsforum 26.09.16, bevacizumab (Avastin®) til behandling av avansert livmorhalskreft og tilbakefall av livmorhalskreft**

#### **Anbefaling**

Fagdirektørene anbefaler at bevacizumab (Avastin®) ikke innføres til behandling av avansert livmorhalskreft og tilbakefall av livmorhalskreft.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

#### **Bakgrunn**

Bestillerforum RHF bestilte den 24.08.2015 en hurtig metodevurdering av bevacizumab (Avastin®) til behandling av avansert livmorhalskreft og tilbakefall av livmorhalskreft. Oslo universitetssykehus (OUS) var forslagsstiller. Roche har sendt inn dokumentasjon og Statens legemiddelverk (SLV) har utarbeidet en hurtig metodevurdering. SLV mottok dokumentasjonen 02.03.16 og har gjort en kort vurdering.

Livmorhalskreft rammer omtrent 300 kvinner hvert år. De fleste tilfellene oppdages i tidlig fase ved screeningprogrammet, og 5-års overlevelse er 78 %. Avansert livmorhalskreft rammer relativt unge kvinner og har en dårlig prognose. Ca. 50 pasienter er aktuelle for behandling med bevacizumab (Avastin®) for denne indikasjonen hvert år.

Bevacizumab er godkjent i kombinasjon med paclitaxel og enten cisplatin eller topotecan for behandling av vedvarende, tilbakevinnende eller metastatisk livmorhalskreft. SLV vurderer at avansert livmorhalskreft er en svært alvorlig tilstand. Effekten av bevacizumab ved avansert livmorhalskreft er dokumentert i en klinisk studie. Resultatene viste en økning i median overlevelse fra 13,3 måneder for kjemoterapi alene til 17,0 måneder for kjemoterapi kombinert med bevacizumab. Klinisk effektdokumentasjonen vurderes som tilstrekkelig, og det er valgt relevant sammenlikningsalternativ i den helseøkonomiske analysen. SLV mener altså at bevacizumab har dokumentert effekt på kliniske relevante endepunkter.

Roche har forhandlet med Legemiddelinnkjøpsamarbeidet (LIS) om en prisavtale basert på indikasjonsspesifikke priser. Beslutningsforum har gitt HINAS/LIS føringen om at det skal

være lik pris på tvers av indikasjoner. Kostnad per QALY i produsentens innleverte analyse er i overkant av en million kroner. SLV har ikke validert den helseøkonomiske modellen eller forutsetningene som ligger til grunn. Det er ifølge SLV lite sannsynlig at en kritisk gjennomgang vil gi et resultat som viser lavere kostnad per QALY. SLV vurderer at bevacizumab ikke er en kostnadseffektiv behandling for avansert livmorhalskreft gitt dagens pris. Dersom det kommer en vesentlig prisreduksjon, må saken vurderes på nytt.

Beslutningsforum for nye metoder har tidligere besluttet å innføre Avastin i lav dose (7,5 mg/kg) i førstelinjebehandling av metastatisk eggstokkreft (sak 26/14).

### Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i den korte hurtig metodevurderingen utført av SLV, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV mener at med utgangspunkt i den ene studien at behandlingen har effekt.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Bivirkningsprofil er ikke særskilt omtalt i den korte vurderingen. Medikamentet er i bruk ved andre indikasjoner.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevede tiltak?	Nei.



	<b>Metode</b>	<b>Kommentar</b>
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Kort vurdering - ID-nr 2015 019: Bevacizumab](#)
- Følgere fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

# NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard  
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 12. september 2016

## Sak til beslutning – Bevacizumab (Avastin) ved livmorhalskreft

Herved oversendes en kort vurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 29.08.2016 med tittel «ID-nr 2015\_019:Bruk av bevacizumab (Avastin) ved avansert livmorhalskreft og ved tilbakefall av livmorhalskreft».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 24.08.2015. Utgangspunktet for oppdraget var et forslag fra spesialisthelsetjenesten ved Oslo universitetssykehus.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 11.09.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

### Med vennlig hilsen

Helene Örthagen  
Sekretariatet  
Bestillerforum RHF  
E.mail: [Nyemetoder@helsedir.no](mailto:Nyemetoder@helsedir.no)  
Tlf.: 24 16 35 65

Helsedirektoratet  
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2  
[www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no)

Møtedato: 26. september 2016

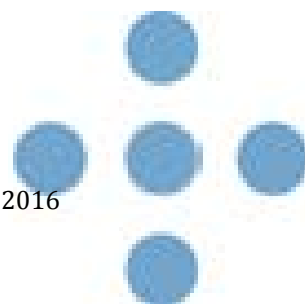
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:

Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:

Bodø, 21.9.2016



## Sak 52-2016

## Pembrolizumab (Keytruda®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14. Saksdokumentene var ettersendt.*

*Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.*

### Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Pembrolizumab (Keytruda®) ved lungekreft* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

*Pembrolizumab (Keytruda®) innføres til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft.*

Bodø, den 21. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Pembrolizumab (Keytruda®) ved lungekreft*

## NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:  
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:  
Bodø, 21.09.16

**Til:** Adm. dir. Lars Vorland

**Fra:** Fagdirektør Geir Tollåli

### **Sak til Beslutningsforum 26.09.2016 pembrolizumab (Keytruda®) ved lungekreft**

#### **Anbefaling**

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda®) kan innføres til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

#### **Bakgrunn**

Bestillerforum ba den 15.12.2014 Statens legemiddelverk (SLV) om å gjennomføre en hurtig metodevurdering av Pembrolizumab (Keytruda®) til andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft. Statens legemiddelverk var forslagsstiller. MSD Norge AS har sendt inn dokumentasjon med helseøkonomisk analyse. Fullstendig dokumentasjon ble levert 03.05.2016, og det er underveis bedt om ytterligere dokumentasjon. Saksbehandlingstiden har vært 129 dager. Den 09.09.2016 ble hurtig metodevurderingen Pembrolizumab (Keytruda®) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – andrelinjebehandling sendt til Bestillerforum. Den 15.09.2016 mottok de regionale helseforetakene rapporten.

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge. På verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2013 ble det registrert 2856 nye tilfeller, og samme år døde 2162 pasienter av denne sykdommen. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft. Det er videre flere undergrupper av ikke-småcellet lungekreft, de navngis ut fra celletypen. De vanligste er plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. Med utgangspunkt i tentative anslag på prognosetap kan ikke-småcellet lungekreft klassifiseres som en meget alvorlig sykdom.

Pembrolizumab (Keytruda®) er godkjent til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 og som tidligere er

behandlet med minst et kjemoterapiregime. SLV har estimert at det cirka 700 pasienter i året er aktuelle for behandlingen på denne indikasjonen. Pembrolizumab (Keytruda®) tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler, såkalte PD-1-hemmere. PD-1 hemmere kan stimulere kroppens egne immunceller til å angripe kreftceller. Pembrolizumab (Keytruda®) utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe svulstcellene. Pembrolizumab (Keytruda®) gis som intravenøs behandling hver tredje uke.

Den kliniske effekten til pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med docetaxel (cellegift) er undersøkt i en direkte sammenligning i en randomisert studie. Studien er gjennomført med god metodologi og med relevant pasientpopulasjon. SLV har utredet i hvilken grad resultatene fra denne studien er overførbare til norsk klinisk praksis, der den aktuelle pasientgruppen behandles med docetaxel eller pemetreksed. Etter en helhetlig vurdering av tilgjengelig dokumentasjon, har SLV funnet det rimelig å anta at det er lik effekt for docetaxel og pemetreksed for den aktuelle pasientgruppen, og at resultatene fra studien i tilstrekkelig grad er overførbare til norsk klinisk praksis. I dag mangler dokumentasjon for pembrolizumabs kliniske effekt over tid. SLV har med utgangspunkt i en helseøkonomiske modell estimert langtidseffekter. Resultatene fra disse analysene viser en gjennomsnittlig overlevelse på rundt 9,6 måneder (0,8 år) lenger for pembrolizumab enn for docetaxel/pemetreksed. At det ikke foreligger langtidseffektdata medfører naturlig nok en del usikkerhet i disse analysene.

SLV anbefaler at pembrolizumab innføres til behandling av ikke-småcellet lungekreft hos tidligere behandlede, PD-L1 positive pasienter (til dagens LIS-AUP<sup>1</sup>). Beslutningsforum har tidligere besluttet at nivolumab (Opdivo®) ikke skal innføres til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom, prisen var for høy og kostnadseffektiviteten var da ikke tilstrekkelig god. Pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab (Opdivo®) er tilsvarende legemiddel. HINAS (LIS) har hatt disse på anbud for å få ned prisene på legemidlene. Basert på firmaets data/modellen har SLV estimert en kostnad per QALY på NOK 1 106 533 NOK med maksimal AUP for pembrolizumab, og [redacted] kroner per QALY med dagens LIS-pris for pembrolizumab. Merkostnaden per vunnet leveår er beregnet [redacted] kroner (med LIS-AUP). Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår er i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling, gitt sykdommens alvorlighetsgrad.

Budsjettberegningene er usikre. Budsjettkostnadene er i rapportene beregnet til være [redacted] kroner<sup>2</sup> ([redacted] kroner<sup>3</sup>) det første året og [redacted] kroner<sup>4</sup> ([redacted] kroner<sup>5</sup>) i det femte året. Budsjettkonsekvensene vil være meget høye, gitt dagens prisnivå for pembrolizumab. Ved å innføre denne metoden vil det få store konsekvenser for spesialisthelsetjenestens samlede

---

<sup>1</sup> AUP=Apotekets utsalgpris

<sup>2</sup> LIS-AUP

<sup>3</sup> Maks AUP

<sup>4</sup> LIS-AUP

<sup>5</sup> Maks AUP

økonomi, og det vil da påvirke måten RHF-ene ivaretar sørge for-ansvaret overfor andre pasientgrupper.

### Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. Behandlingseffekten utover et år er usikker.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivare tatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Det er generelt få bivirkninger ved bruk av pembrolizumab sammenlignet med cellegiftbehandling. De viktigste bivirkningene er immunrelaterte, slik som hypo- eller hypertyreose, pneumonitt og leddsmerter. Kronisk tretthet, diaré, kvalme og leddsmerter er sett hos mer enn 10 % av pasientene som behandles med pembrolizumab, uavhengig av indikasjon.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei. Budsjettkonsekvensene vil være meget høye. En innføring av metoden vil få betydning for andre deler av spesialisthelsetjenesten.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.

	<b>Metode</b>	<b>Kommentar</b>
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

- Link til rapport:  
[Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab](#)
- Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard  
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 15. september 2016

## **Sak til beslutning - Pembrolizumab (Keytruda) - andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft**

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 13.09.2016 med tittel «Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft - andrelinjebehandling».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 15.12.2014. Utgangspunktet for oppdraget var et metodevarsel fra Statens legemiddelverk.

De seks medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 15.09.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

### **Med vennlig hilsen**

Ellen Nilsen  
Sekretariatet  
Bestillerforum RHF  
E.mail: [Nyemetoder@helsedir.no](mailto:Nyemetoder@helsedir.no)  
Tlf.: 24 16 37 91

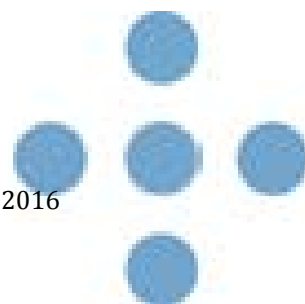
Helsedirektoratet  
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2  
[www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no)



Møtedato: 26. september 2016  
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:  
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:  
Bodø, 21.9.2016



## Sak 53-2016

## Fullstendig metodevurdering på prostata - orientering

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.  
Saksdokumentene var ettersendt.*

*Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.*

### Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Orientering om fullstendig metodevurdering på fire legemidler mot pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen om *fullstendig metodevurdering på prostata* til orientering.

Bodø, den 21. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: *Sak til Beslutningsforum ad. Orientering om fullstendig metodevurdering på fire legemidler mot pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft*

## NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:  
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:  
Bodø, 21.09.16

**Til:** Adm. dir. Lars Vorland

**Fra:** Fagdirektør Geir Tollåli

### **Sak til Beslutningsforum 26.09.2016 – Orientering om fullstendig metodevurdering på fire legemidler mot pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft**

#### **Hva saken omhandler i korte trekk**

Fagdirektørene vil orientere om at det er utarbeidet en fullstendig metodevurdering av fire legemidler for pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft. Siden det er utarbeidet hurtig metodevurderinger for hvert av legemidlene og at den fullstendige metodevurderingen ikke står i motsetning til beslutninger som er tatt, er det ikke grunnlag for å ta nye beslutninger.

#### **Bakgrunn for saken**

Bestillerforum ba den 20.10.2014 Kunnskapssenteret (som nå er i Folkehelseinstituttet-FHI) om å gjennomføre en fullstendig metodevurdering vedrørende bruk av legemidler ved metastaserende prostatakraft. Den 30.06.2016 ble rapporten Metodevurdering for fire legemidler for pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft ferdigstilt. Bestillerforum klarerte rapporten den 15.08.2016. Disse legemidlene ble vurdert: abirateron (Zytiga®), kabazitaxel (Jevtana®), enzalutamide (Xtandi®) og Radium-223 (Xofigo®). Statens legemiddelverk (SLV) har gjort hurtig metodevurderinger for de fire aktuelle medikamentene.

Et medlem i Bestillerforum har bedt om en redegjørelse av hvorvidt det er diskrepans mellom hurtig metodevurderingene utarbeidet av SLV for de fire medikamentene og den fullstendige metodevurderingen. Sekretariatet for Nye Metoder har svart dette ut i et notat (vedlegg 3).

Effekttestimatene er stort sett sammenlignbare i de ulike rapportene. Folkehelseinstituttet konkluderer med at alle de fire legemidlene sammenliknet med «passiv behandling» trolig forlenger progresjonsfri overlevelsesperiode med mellom en til fire måneder. Dette gjelder for alle pasienter, uavhengig av tidligere behandling. I et tilfelle, vurderer SLV i hurtig metodevurderingen med at enzalutamid til 1. linje behandling har lengre progresjonsfri overlevelse (14,3 måneder). Hurtig metodevurderingene (SLV) vurderer kostnadseffektivitet med utgangspunkt i fremforhandlet priser. I den fullstendige metodevurderingen er det brukt maksimal utsalgspris. Det er derfor ikke helt de samme verdiene for merkostnad per vunnet

leveår i den fullstendige metodevurderingen og hurtig metodevurderingene. I all hovedsak er det overenstemmelse mellom de ulike rapportene og fagdirektørene vil derfor ikke legge fram nye anbefalinger på bakgrunn av den fullstendige metodevurderingen.

**Forslag til beslutning:**

Beslutningsforum tar saken til orientering.

Vedlegg:

1. Link til fullstendig metodevurdering: [Metodevurdering - Health technology assessment metastatic of four drugs for patients with metastatic castration resistant prostate cancer](#)
2. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
3. Notat fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

# NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard  
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 15. august 2016

## **Sak til beslutning – Fullstendig metodevurdering for fire legemidler for pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft**

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Folkehelseinstituttet datert 30.06.2016 med tittel «Fullstendig metodevurdering for fire legemidler for pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft ».

Rapporten er utarbeidet av Folkehelseinstituttet på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 20.10.2014.

De seks medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten fra Kunnskapscenteret til gjennomgang. Alle medlemmene har 15.08.2016 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

### **Med vennlig hilsen**

Ellen Nilsen

-----

Sekretariat

Bestillerforum RHF

E.mail: [Nyemetoder@helsedir.no](mailto:Nyemetoder@helsedir.no)

Tlf.: 24 16 37 91

Helsedirektoratet

Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2

[www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no)

## Notat – fullstendig metodevurdering på fire legemidler mot prostatakraft versus hurtig metodevurdering på hvert legemiddel

### Bakgrunn:

Fagdirektør Helse Midt RHF: Ønsker meg et kort notat der det fremgår om det er gjort hurtigmetodevurderinger av de fire legemidlene som inngår i den fullstendige metodevurderingen til Folkehelseinstituttet, og om det er noen diskrepans mellom evt. hurtigmetodevurderinger og den fullstendige metodevurderingen (jfr. debatten vi hadde om føflekkraft).

### Metodevurdering for fire legemidler for pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft. Fullstendig metodevurdering. Utreder er Folkehelseinstituttet. Ferdigstilt juni 2016.

Rapporten inkluderer legemidlene: abirateron (Zytiga); kabazitaxel (Jevtana); enzalutamide (Xtandi) og Radium-223 (Xofigo)

- Brukt maksimal AUP (apotekenes utsalgspris) da prisrabattene forhandlet frem av LIS og de farmasøytiske selskapene anses som konfidensielle.
- Sammenlikner med placebo eller «passiv behandling».
- Sammenlikninger mellom legemidlene er basert på indirekte estimater
- For alle pasienter vil behandling med alle de fire legemidlene sammenliknet med «passiv behandling»:
  - o Trolig øke medianoverlevelse (redusert risiko for død) med ca. fire måneder
  - o Trolig forlenge progresjonsfri overlevelsesperiode med mellom en til fire måneder
- Alle de fire medikamentelle behandlingene var mer effektive, men også dyrere enn beste støttebehandling
- Merkostnad per vunne godt leveår (ICER):
  - o Radium-223, 2. linje: [redacted] NOK
  - o Cabazitaxel: [redacted] NOK
  - o Enzalutamide 1. linje: [redacted] NOK
  - o Enzalutamid 2. linje: [redacted] NOK
  - o Abirateron 1. linje: [redacted] NOK
  - o Abirateron 2. linje: [redacted] NOK
- QALY verdier:

For å være kostnadseffektive som 2. linjebehandling ved en grenseverdi på [redacted] NOK må maksimal AUP (inkludert moms) senkes med ca. [redacted] % for abirateron, [redacted] % for enzalutamid, [redacted] % for kabazitaxel og [redacted] % for radium-223. For å være kostnadseffektive som 1. linjebehandling må maksimal AUP senkes med ca. [redacted] % for abirateron og [redacted] % for enzalutamid.

QALY-verdiene (særlig for modell for 1. linjebehandling) er relativt høye på grunn av manglende sammenlignbart tall på tvers av studiene.

## NYE METODER

### **Radium-223 (Xofigo) til behandling av kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft med progresjon på docetaxel. Hurtig metodevurdering. Statens legemiddelverk. Ferdigstilt desember 2014.**

- Basert hovedsakelig på ALSYMPCA-studien – samme som den fullstendige metodevurderingen
- Median forlenget overlevelse på 3,6 måneder sammenliknet med placebo
- Utsetter median tid til skjelettrelaterte hendelser med 5,8 måneder sammenliknet med placebo
- I den helseøkonomiske analysen er det brukt LIS-pris (rabattert)
- Sammenlikner med placebo, men har også brukt abirateron
- Firma har brukt beste standardbehandling (som kan karakteriseres som lindrende behandling) i sin helseøkonomiske analyse. Legemiddelverket mener på bakgrunn av innspill fra kliniske eksperter at abirateron eller enzalutamid er mest relevante sammenlikningsalternativ
- Legemiddelverket har kommet frem til et sannsynlig intervall for ICER på mellom [redacted] [redacted] NOK – trolig at det reelle tallet ligger i øvre del av intervallet.
- Resultater med ulike forutsetninger viser et samlet spenn i ICER på alt fra ca. [redacted] – [redacted] kr.
- Usikkerhet knyttet til vurderingen om radium-223 er kostnadseffektivt

### **Kabazitaksel (Jevtana) til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft. Legemiddeløkonomisk vurdering. Statens legemiddelverk. Ferdigstilt september 2013.**

### **Oppdatering av hurtig metodevurdering på kabazitaksel (Jevtana). Statens legemiddelverk. Ferdigstilt april 2014.**

- Median forlenget overlevelse på 2,4 måneder, fra 12,7 måneder til 15,1 måneder
- Bruker gjeldende LIS-pris som har blitt redusert siden rapporten var ferdig i 2013
- Merkostnad på [redacted] kr per ICER i oppdatert notat fra 2014. Merkostnaden fortsatt høyere enn det som vanligvis ansees som kostnadseffektivt
- Legemiddelverket mener at riktig komparator er prednisolon og ikke mitoksantron

### **Abirateron (Zytiga) til 1. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft. Hurtig metodevurdering. Statens legemiddelverk. Ferdigstilt april 2015.**

- Abirateron med prednisolon viste en bedre progresjonsfri overlevelse på 8,2 måneder og en forlenget total overlevelse på 5,2 måneder sammenliknet med placebo og prednisolon
- Finnes ikke studier med direkte sammenlikning av abirateron mot enzalutamid i relevant pasientpopulasjon
- På gruppenivå mener Legemiddelverket at effekten av abirateron og enzalutamid kan anses for sammenliknbar
- Prisen for enzalutamid er for tiden noe lavere enn for abirateron, og enzalutamid fremstår derfor som mer kostnadseffektiv.
- Bruker gjeldende LIS anbudspriser

## NYE METODER

### **Abirateron (Zytiga) til 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft. Hurtig metodevurdering. Statens legemiddelverk. Ferdigstilt september 2014**

- Effektgrunnlaget hovedsakelig hentet fra COU-AA-301 studien
- Analyse viser 15,8 måneder for median overlevelse i abirateronarmen versus 11,2 måneder i placeboarmen
- Lagt til grunn relative og absolutte priser gjeldende fra 1.9. 2014 iht LIS-anbudskonkurranse
- Indirekte sammenliknet abirateron og enzalutamid
- Abirateron dyrere alternativ enn enzalutamid
- ICER: [REDACTED] kr

### **Enzalutamid (Xtandi) til 1. linje behandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft. Hurtig metodevurdering. Statens legemiddelverk. Ferdigstilt mai 2015.**

- Enzalutamid kan forlenge overlevelsen med 2,5 måneder (median) og øke progresjonsfri overlevelse med 14,3 måneder (median) sammenliknet med placebo
- Kostnadene for behandling med enzalutamid er for tiden noe lavere enn for abirateron og derfor bør enzalutamid foretrekkes.
- Bruker gjeldende LIS anbudspriser

### **Enzalutamid (Xtandi) til 2. linje behandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft. Hurtig metodevurdering. Statens legemiddelverk. Ferdigstilt april 2014.**

- Median total overlevelse på 18,4 måneder for pasienter som fikk enzalutamid og 13,6 måneder for placeboarmen
- Indirekte sammenlikning, hvor effekt og sikkerhet av enzalutamid og abirateron sammenliknes og som er omtrent likeverdige
- Kostnadene for behandling med enzalutamid er for tiden noe lavere enn for abirateron og derfor bør enzalutamid foretrekkes.
- Bruker LIS-AUP (forhandlet pris)

### **Oppsummering**

Det er hovedsakelig overensstemmelse mellom de ulike rapportene. Vi ser at det på noen punkter er ulikheter i fremstillingene:

- Folkehelseinstituttet bruker i den fullstendige metodevurderingen maksimal AUP siden LIS anbudspris er konfidensiell. Statens legemiddelverk bruker LIS anbudspris i sine hurtige metodevurderinger.
- Folkehelseinstituttet konkluderer at alle de fire legemidlene sammenliknet med «passiv behandling» trolig forlenger progresjonsfri overlevelsesperiode med mellom en til fire måneder. Dette gjelder for alle pasienter, uavhengig av tidligere behandling.
- Statens legemiddelverk konkluderer at enzalutamid til 1. linje behandling øker progresjonsfri overlevelse med 14,3 måneder (median) sammenliknet med placebo.
- De øvrige effektestimaterne er sammenliknbare

Møtedato: 26. september 2016

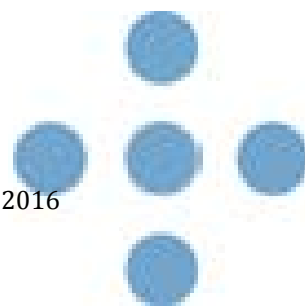
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:

Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:

Bodø, 16.9.2016



## Sak 54-2016

## Stråleterapi - TomoTherapy System og CyberKnife System

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.*

*Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.*

### Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Stråleterapi - TomoTherapy System og CyberKnife System* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

### Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

*TomoTherapy System og CyberKnife System* skal ikke innføres som et stråleterapitilbud i spesialisthelsetjenesten.

Dersom det kommer nye opplysninger (som gjelder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill og organisering av det totale stråleterapitilbudet i Norge) bør det gjøres en ny vurdering.

Bodø, den 16. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Stråleterapi - TomoTherapy System og CyberKnife System*



## NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:  
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:  
Bodø, 12.09.16

**Til:** Adm. dir. Lars Vorland

**Fra:** Fagdirektør Geir Tollåli

### **Sak til Beslutningsforum 26.09.2016 Stråleterapi - TomoTherapy System og CyberKnife System**

#### **Anbefaling**

TomoTherapy System og CyberKnife System skal ikke innføres som et stråleterapitilbud i spesialisthelsetjenesten.

Dersom det kommer nye opplysninger (som gjelder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall og organisering av det totale stråleterapitilbudet i Norge) bør det gjøres en ny vurdering.

#### **Bakgrunn**

Leverandørene Øie Medical AS og Accuray Equipment GmbH sendte inn to systemer for stråleterapi, TomoTherapy System og CyberKnife System, til vurdering i Nye metoder. Bestillerforum RHF besluttet den 15.12.14 at de ikke skulle bestille en hurtig metodevurdering av TomoTherapy System og CyberKnife System:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt. Saken utsettes til de fire RHF-ene har gjennomgått ulike stråleterapiteknologier som er aktuelle/ønskelige for fremtiden.

Metodevurderinger ble ikke bestilt fordi det ikke er riktig å starte noen egne metodevurderinger for disse systemene separat, det ville ikke i seg selv kunne gi svar på om metode(n)e bør innføres. En innføring, av en eller begge systemer, må sees i lys av de planer som allerede foreligger for utvikling av stråleterapi i Norge. Dette gjelder spesielt innføring av protonbehandling, og eventuelt senere innføring av stråleterapi med tyngre partikler. På denne bakgrunn fikk en ekspertgruppe i mandat (vedlegg 1) å gjennomføre en avgrenset utredning (vedlegg 2) av hvilke roller de to systemene CyberKnife og TomoTherapy kan få i fremtiden, og en avklaring av om det finnes andre nye systemer for ekstern stråleterapi som kan være aktuelle å bruke i fremtiden.

Vi vet at Øie Medical AS har tatt kontakt med Helse- og Omsorgsdepartementet (HOD) og at HOD i brev form (vedlegg 3) har svart ut med blant annet at denne utredningen skulle gjennomføres. HOD ble i juni 2016 gjort kjent med vurderingene i utredningen.

Vurderingen ble levert 20.06.2016. Den besvarte alle spørsmålene i mandatet. I den samlede vurderingen oppsummeres det at protonbehandling er grunnleggende overlegent sammenliknet med TomoTherapy System, CyberKnife System og vanlig linacbasert strålebehandling hva gjelder dosefordelinger. Man kan i følge utredningen heller ikke sette TomoTherapy System og CyberKnife System i noen særstillinger i forhold til eksisterende linac-teknologi. Det er bl.a. usikkert hvilke pasientgrupper som vil ha nytte av dette, og gruppen peker på driftsmessige utfordringer knyttet til risiko (strålevern), behov for tilgjengelig utstyr og bruk av tid. I tråd med utredningen kan fagdirektørene ikke anbefale at TomoTherapy System og CyberKnife System skal ha en særskilt rolle i et framtidig samlet stråleterapitilbud for norske pasienter.

Fagdirektørene anbefaler derfor med bakgrunn i utredningen at Beslutningsforum ikke åpner for å innføre disse metodene i spesialisthelsetjenesten.

### Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i ekspertutredningen, og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Kommentarene er her tilpasset at det ikke er gjort en metodevurdering.

	<b>Metode</b>	<b>Kommentar</b>
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er gjort rede for bruksområder og sikkerhet.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Utredningen viser til dokumentert effekt av metodene.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Utredningen har vurdert dette og viser til at linac-teknologi og protonbehandling kan være overlappende.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja. Utredningen viser til risikoer knyttet til bruk av metodene.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei. Det er ikke gjort kostnadsanalyser. Teknologiene er kostbare (software mm), og de vil også kreve prioriteringer både for å tilpasse behandlingsrom og å skaffe

	<b>Metode</b>	<b>Kommentar</b>
		kompetansen. Budsjettkonsekvenser får betydning for prioriteringer mellom grupper.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Ja. Metodene representerer begge teknologier som er vesentlig forskjellige fra standard linac-teknologi – mekanisk, strålingsdosimetrisk og behandlingsteknisk. Dette medfører bl.a. et behov for tilgang på dedikert doseplanleggingssystem. Det er nødvendig å etablere systemspesifikk kompetanse utover den grunnleggende stråleterapikompetansen et vanlig stråleterapimiljø besitter – så vel klinisk som strålingsfysikalsk.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Ja. Se over.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Nei. CyberKnife vil pga stråling kreve ekstra skjermede behandlingsrom. Behandlingstiden er lengre for disse metodene og kan således påvirke effektiv bruk av behandlingsrom.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Ja, både i forhold til valg av samlet stråleterapibruk og bruk av tilgjengelig kompetanse.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg:

1. Mandat for utredning Tomotherapy System og CyberKnife System
2. Utredning: Nytte av og behov for Tomotherapy System og CyberKnife System
3. Brev av 17022016 fra Helse- og omsorgsminister Bent Høie til ØIE Medical
4. Følgelbrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

# Mandat - utredningsgruppe

---

## *Nytte av og behov for Tomotherapy System og Cyberknife System*

Mandattet omfatter en gjennomgang av nytte av og behov for to metoder for ekstern strålebehandling, Tomotherapy System og Cyberknife System, og evt. andre nye metoder for ekstern stråleterapi med fotoner/elektroner, i det fremtidige stråleterapitilbud i Norge.

### **I. Bakgrunn:**

Leverandørene Øie Medical AS og Accuray Equipment GmbH har sendt inn to systemer for stråleterapi, Tomotherapy System og Cyberknife System, til vurdering i det nasjonale system for innføring av nye metoder.

Bestillerforum fant i møte 15.12.14. det ikke riktig å starte noen egne metodevurderinger for disse systemer separat. Selv om det ikke er foretatt noen endelig beslutninger, må en innføring av en eller begge systemer sees i lys av de planer som allerede foreligger for utvikling av stråleterapi i Norge. Dette gjelder spesielt innføring av protonbehandling, og eventuelt senere innføring av stråleterapi med tyngre partikler.

På denne bakgrunn gjennomføres en avgrenset utredning av hvilken rolle de to systemene Cyberknife og Tomotherapy kan få i fremtiden, og en avklaring av om det finnes andre nye systemer for ekstern stråleterapi det kan være aktuelt å bruke i fremtiden.

### **II. Utredningsgruppe sammensetning:**

En onkolog med bred erfaring i stråleterapi fra hvert av de fire RHF-ene og en fysiker fra Helse Sør-Øst. Gruppen ledes av medlemmet fra Helse Sør-Øst.

### **III. Premisser for arbeidet.**

At utbygging av protonbehandling gjennomføres på den måte og i det omfang som er beskrevet i idefaserapportene oversendt fra de fire RHF til Helse- og omsorgsdepartementet.

En eventuell utbygging av Cyberknife eller Tomotherapy skjer innenfor de investerings- og driftsrammer som vil være tilgjengelige for stråleterapi. Et tilbud skal dermed erstatte deler av det tilbud som eller vil være dekket av lineærakseleratorer eller protonbehandling, ikke komme på toppen av dette.

### **IV. Spørsmål som ønskes avklart:**

Gitt utbygging av protonbehandling som beskrevet over:

- Vil det være pasientgrupper som vil kunne få et bedre tilbud hva gjelder dosefordeling med Cyberknive, Tomotherapy, enn de vil kunne få ved bruk av protonbehandling eller behandling med fotoner/elektroner fra lineærakselerator.
  - Hvis ja, hvilke er de og hvor store er de?
  - Hvis ja, er gruppene så store at det vil det være riktig å etablere et slikt tilbud i Norge, eller så små at det er bedre å kjøpe disse tjenester utenlands?
- Vil det være pasientgrupper som vil kunne få et likeverdig tilbud hva gjelder dosefordeling med det de kan få med protonbehandling, men bedre enn det de kan få ved bruk av lineærakselerator?
  - Hvis ja, hvilke er de og hvor store er de?
  - Hvis ja, er gruppene så store at det vil det være riktig å etablere et slikt tilbud i Norge, eller så små at det er bedre å kjøpe disse tjenester utenlands?
- Hvordan vil de driftsmessige konsekvenser være av å skulle ha en eller to nye teknologier for ekstern stråleterapi utover lineærakseleratorer og protonanlegg?
- Ser gruppen ut fra en samlet vurdering en rolle for Cyberknive, Tomotherapy eller annen ny metode for ekstern stråleterapi som del av et fremtidig samlet stråleterapitilbud for norske pasienter?
- Andre innspill fra utredningsgruppen på fritt grunnlag.

#### **V. Omfang og frist:**

Gruppen anmodes om å gi en kortfattet utredning, konsentrert om spørsmålene over. Gitt at denne utredning konkluderer med at det er aktuelt å vurdere Cyberknive, Tomotherapy og evt. andre nye former for ekstern stråleterapi i det fremtidige tilbud i Norge, vil det måtte gjøres i en mer omfattende utredning senere, ikke ved en utvidelse av den eksisterende. Det bes om at utredningen besvares innen mandag 20.06.2016.

*Nytte av og behov for  
Tomotherapy System og  
CyberKnife System*

## Innholdsfortegnelse

Bakgrunn .....	3
Arbeidsgruppen.....	3
CyberKnife .....	4
Tomotherapy.....	7
Samlet vurdering av CyberKnife og Tomotherapy .....	10
Referanser .....	12
Appendix.....	17
Forkortelser og begreper.....	17
Oversikt over doseplanstudier på CyberKnife .....	18
Oversikt over doseplanstudier på Tomotherapy.....	22

## Bakgrunn

Mandatet fra de regionale helseforetakene omfatter en gjennomgang av nytte av og behov for to metoder for ekstern strålebehandling med Tomotherapy System og CyberKnife System.

## Arbeidsgruppen

Einar Dale, leder for arbeidsgruppen, onkolog, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus.

Karsten Eilertsen, medisinsk fysiker, Avdeling for medisinsk fysikk, Oslo Universitetssykehus  
Jorunn Brekke, onkolog, Kreftavdelingen, Haukeland universitetssykehus.

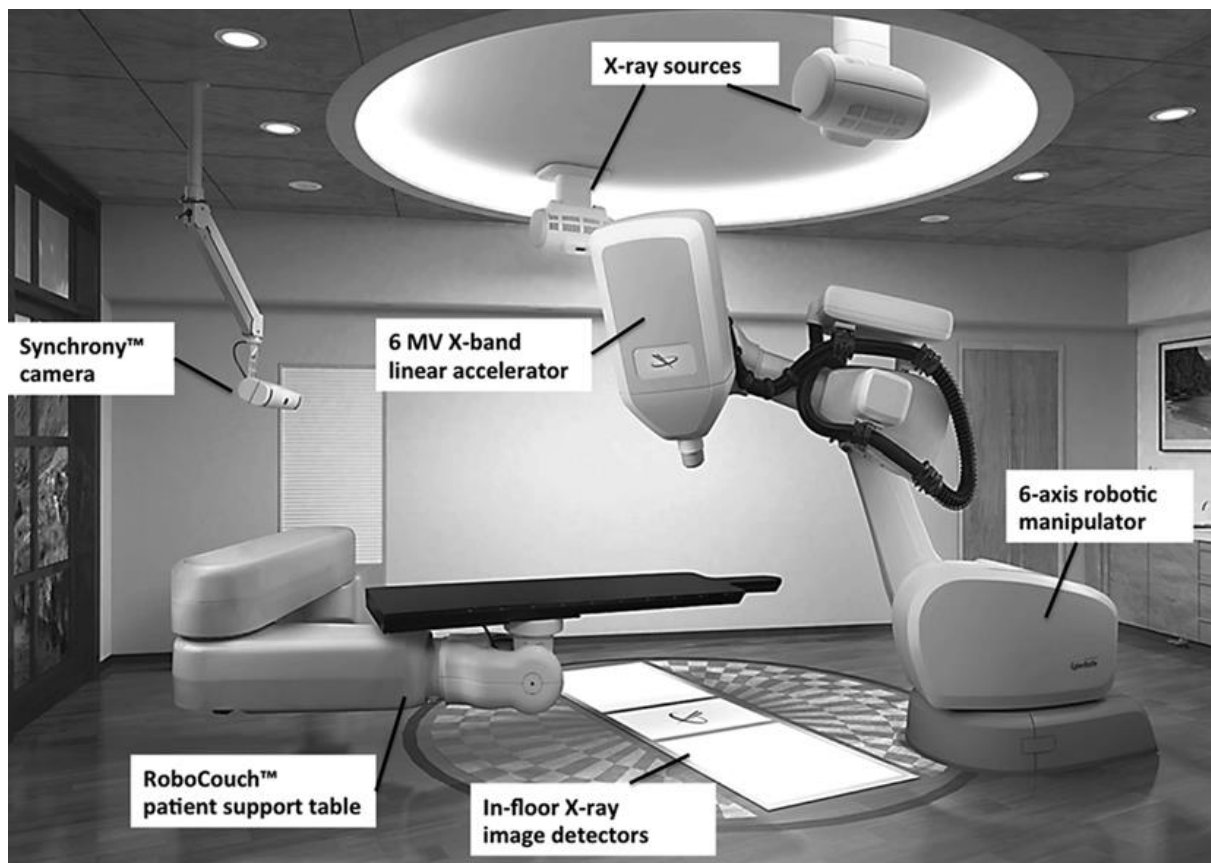
Monika Eidem, onkolog, Kreftklinikken, St Olavs hospital – Universitetssykehuset Trondheim.

Arbeidsgruppen har samarbeidet vesentlig pr e-post. Det har vært avholdt et videomøte. Rapporten ble innlevert 20.06.16.



## CyberKnife

CyberKnife (CK) er et stereotaktisk strålekirurgisystem som ble lansert på tidlig 90-tallet (1). I dag er det i størrelsesorden 150 slike systemer installert i hele verden. Konseptet er basert på en kompakt lineærakselerator montert på en robotarm. Robotarmen har 6 frihetsgrader og tillater derfor bevegelse i praktisk talt alle retninger rundt et behandlingsbord. Det er definert i størrelsesorden 2000 ulike noder (punkter) i rommet rundt pasienten der armen kan plasseres. Dette gjør at man kan rette inn strålefeltet fra ulike vinkler mot pasienten med stor fleksibilitet. Det er ikke uvanlig at 70-120 ulike innfallsvinkler benyttes, og det er i praksis ingen begrensninger for hvilke områder av kroppen som kan behandles. Det er i første rekke denne muligheten til å benytte mange kryssende ikke-planare strålefelt («kryssild») som skiller CK fra en vanlig lineærakselerator (linac) og protonterapi maskiner. I tillegg er bevegelsen til robotarmen ikke-isosentrisk, dvs den beveger seg ikke rundt et fast punkt i rommet. Det gjør det mulig å skape svært konforme dosefordelinger og samtidig opprettholde en relativt uniform dosefordeling i målvolumet. Det siste kan være utfordrende ved bruk av andre strålekirurgisystemer som f eks gammakniven. Linac'en/protonterapi maskinen roterer bare om én akse og rundt et fast punkt i rommet (isosenter), men samtidig kan behandlingsbordet forflyttes langs de tre hovedaksene (lateral, longitudinal, vertikal) og roteres om vertikalaksen. Moderne behandlingsbord kan i tillegg roteres om de andre to aksene, men det er begrensninger i antall grader før det blir ubehagelig for pasienten. Dette innebærer i praksis noe mindre fleksibilitet sammenliknet med CK med hensyn til hvordan strålefeltet kan rettes inn mot pasienten.



Siden CK primært er utviklet for strålekirurgi, har den et blendersystem som kun støtter mindre strålefeltstørrelser. Den siste generasjonen CK støtter feltstørrelser opptil 10x10 cm<sup>2</sup> formet med en mikro manglebladskollimator (MLC) samt én strålingsenergi på 6 MV og doserater på inntil 1000 MU/min. Til sammenlikning har en vanlig linac strålefeltstørrelser på opptil 40x40 cm<sup>2</sup> formet med en mer grovtannet MLC, et utvalg av energier fra typisk 6 MV til 18 MV samt mulighet for elektron-bestråling. De siste generasjoners linac`er kan ha doserater på rundt 1600 MU/min for fotonenergi 6MV.

Robotarmen til CK kan beveges meget hurtig og med stor presisjon mellom de ulike nodene som benyttes ved bestråling. Strålingen er av når armen beveger seg mellom to noder. Dette kan utnyttes til å følge et målvolum som beveger seg under behandling ("tracking"), og det er utviklet ulike teknologier som en del av CK løsningen som understøtter dette. Posisjonen til en svulst kan f eks avbildes og bestemmes «i nær sann tid» under selve behandlingen med bruk av røntgenapparater i behandlingsrommet (XSIGHT™). Dersom svulsten er vanskelig å detektere på røntgenbildene kan man alternativt benytte seg av surrogatmarkører som normal anatomi (f eks skjelettstrukturer) nærme svulsten. Man kan også bruke optiske systemer til å følge markører på huden som beveger seg i takt med bevegelse/pusting (Synchrony™). Det er ikke alltid slike strategier gir bra nok resultat, fordi røntgenbildene ikke avbilder svulsten godt nok eller surrogatmarkørene ikke er godt nok korrelerte med svulstbevegelsen. Da kan man bli nødt til å operere inn en eller flere røntgentette markører i svulsten før behandlingen, f eks gullkorn i prostata. Uansett teknikk/metode vil den avledete posisjonen til målvolumet føres tilbake til robotarmen for å justere posisjonen til denne. Dette gjør det mulig å gjennomføre intrakraniell stereotaktisk strålebehandling uten fiksering av kraniet med skruer (som er nødvendig ved behandling med strålekniven/gammakniven). Videre utvikling av CK, som skissert ovenfor, har gjort det mulig med ekstrakraniell stereotaktisk strålebehandling mot f eks spinale/paraspinale målvolum og målvolum i øre-, nese- halsområdet, lunge, prostata, lever. CK er derfor et av de best tilpassede systemene for å kunne følge målvolum som beveger seg under behandling.

Effektiv "tracking" regnes som et fremskritt innen utviklingen av strålebehandling. Det gjør det bli mulig å redusere marginene for usikkerheter knyttet til bevegelse/pusting, marginer som det ellers er vanlig å benytte ved linacbasert strålebehandling. Større marginer medfører at mer normalt vev rundt svulsten bestråles med påfølgende risiko for økte bivirkninger. For noen behandlingsopplegg er det imidlertid reist spørsmål ved hvor stor nytten av «tracking» faktisk er. Det er f eks vist ved behandling av lungekreft at det bør være relativt store bevegelsesutslag (størrelsesorden 15 mm "peak to peak") før det er vesentlig gevinst i form av redusert normalvevsbestråling/toksisitet ved "tracking" (2). Det er dog et mindretall av lungekreftsvulstene som beveger seg så mye (2). Implantering av røntgentette markører er invasive prosedyrer med påfølgende økte kostnader og økt risiko for komplikasjoner, men dette gjøres i dag f eks rutinemessig ved linacbasert strålebehandling av prostatakraft. "Tracking" er en teknologi som også er under utvikling for linac, men dette er løsninger som ennå ikke har fått særlig stor klinisk utbredelse. Det kan nevnes at et

konkurrerende alternativ til "tracking" er "gating". Dette innebærer at man stråler på et bestemt tidspunkt (når tumor er i en bestemt posisjon) i pustesyklus. Ved bruk av "gating" kan man redusere sikkerhetsmarginen rundt tumor og dermed strålebehandle mindre normalt vev analogt med "tracking". "Gating" er veletablert linac-teknologi og mest brukt til å redusere hjertedosen ved strålebehandling av brystkreft.

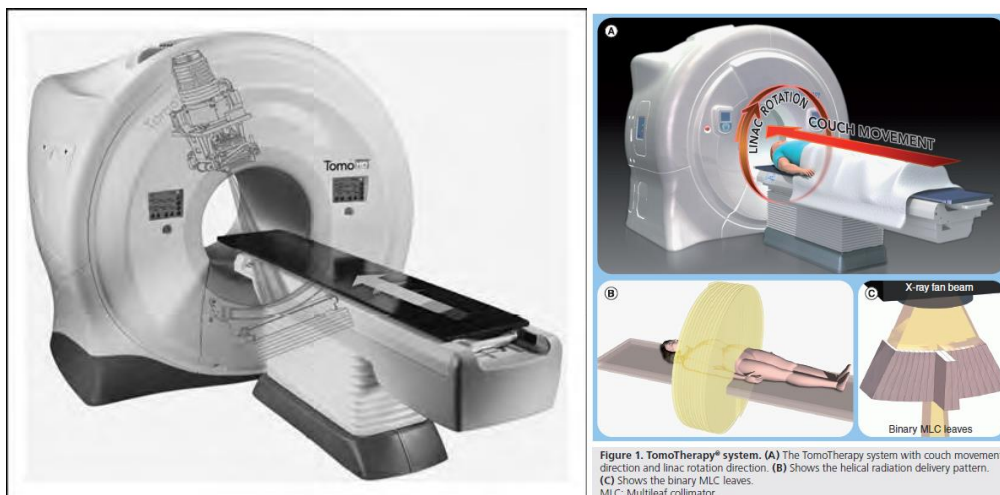
Det er så vidt vi vet ikke gjort randomiserte kliniske studier der CK er sammenliknet med vanlige systemer. Det er heller ikke påvist vesentlige forskjeller i kliniske resultater fra kohortstudier der CK er brukt, opp mot historiske resultater fra ordinær linacbasert stereotaktisk strålebehandling (heretter benevnt "vanlig stereotaksi") (3). Det finnes en kost-nytte studie på CK mot vanlig stråleterapi (4). Imidlertid har man her sammenliknet rebestråling med hypofraksjonert CK behandling for skjelettmetastaser mot vanlig, fraksjonert palliativ førstegangs strålebehandling. Man ville overveiende sannsynlig oppnådd like resultater hvis man hadde byttet ut CK med vanlig linacbasert stereotaksi.

I mangel på overbevisende kliniske resultater fra CK sammenliknet med vanlig stereotaksi har vi valgt å se på publikasjoner der man har studert om CK kan redusere stråledosen til friskt vev utenfor målvolumet sammenliknet med vanlig stereotaksi. Slike såkalte doseplanstudier ("treatment planning studies" eller "in silico studies") representerer en velkjent strategi for å vurdere ny type strålebehandling opp mot eksisterende [jfr debatten rundt vurdering av protonterapi (5)]. Vi søkte i Pubmed med "dosimetric" AND "robotic". Det ga oss 81 treff. Etter gjennomlesing av abstractene ble 24 av treffene vurdert som relevante.

Et fellestrekk ved studiene (appendix) er at man ved bruk av CK må tolerere lengre bestrålingstider sammenliknet med linac. Med den utstrakte bruken av kryssende strålefelt oppnås raskere fall i dose (større dose gradient) på grensen av målvolumet mot normalvevet rundt, sammenliknet med vanlig stereotaksi. Imidlertid blir det mer heterogen dosefordeling med høyere maksimumsdoser i målvolumet med CK. Dette kan være en negativ faktor ved normofraksjonert strålebehandling (mange små fraksjoner, vanligvis 2 Gy pr fraksjon over mange uker) noe man i mindre grad tar hensyn til ved stereotaktisk, hypofraksjonert strålebehandling som CK nesten alltid brukes til. Resultatene fra de 24 studiene representerer mange forskjellige kliniske situasjoner. Det ser ut til at det er en trend at CK kan redusere doser til OAR med i størrelsesorden noen Gy (avhengig av målvolumsdosen). Ved partiell postoperativ brystbestråling oppnår man bedre dosefordelinger med CK, spesielt når det gjelder dosereduksjon i resten av brystvevet på affisert side. Partiell brystbestråling er imidlertid ikke anerkjent som behandlingsprinsipp i Norge ([www.nbcg.no](http://www.nbcg.no)). Tre av artiklene så på effekten av "tracking" ved brystkreftbehandling (6, 7) og lungekreftbehandling (8). I to av disse studiene (6, 8) fant man nokså betydelig reduserte normalvevsdoser ved bruk av CK med "tracking".

## Tomotherapy

Tomoterapi er en stråleterapi-modalitet som ble utviklet på 1990-tallet. Første pasient ble behandlet i 2002 (University of Wisconsin). Universitetssykehuset i Lund i Sverige tok i bruk Tomoterapi i 2009. Så langt er det den eneste stråleterapiavdelingen som bruker denne teknikken i Skandinavia. Det er relativt utstrakt bruk av Tomoterapi i USA og Canada. Tomoterapi er også tatt i bruk i ved mange klinikker i Europa. Tomoterapi er et integrert system med CT avbildning og stråleterapi i samme maskin. Formålet er å gjøre intensitetsmodulert (IMRT) og helisk stråling kombinert med CT veiledning. Strålekomponenten er en linac-maskin (se bildene under) som kombinerer viftestråling (fan beam) i kombinasjon med samtidig roterende gantry, og binary multileaf collimators som da tillater en modulering av stråleintensiteten. Under behandlingen beveger behandlingsbordet seg gjennom gantry med pasient for på den måten å skape et helisk/sirkulærbestrålingsmønster. Ved å ha en CT detektor plassert på motsatt side av pasienten i forhold til linac'en, kan en ta bilder for veiledning basert på høy-energi megavolt CT. Det muliggjør en bildebasert verifikasjon av pasientens posisjon like i forkant av behandlingen (1).



Tomoterapi brukes fortrinnsvis ved maligne tumores. Flere svulster/lokalisasjoner kan behandles samtidig. Inntil 160 cm lange strålefelt kan brukes til behandling uten skjøtproblematikk. Tomoterapi er av den grunn godt egnet for behandling av lange målvolum. Dette forenkler planleggingen av behandlingen og reduserer risikoen for feil. Et eksempel her er total-nevroakse-bestråling, TBI (Total Body Irradiation) og TMI (Total Marrow Irradiation). Invasiv fiksering er ikke nødvendig.

Maskinen kan plasseres i en standard linac bunker. Den kan betjenes på en stråleterapiavdeling uten tilknytning til en nevrokirurgisk enhet. Strålingsenergi er på 6 MV. Behandlingstid er cirka 20 min ("in room time"), lengre ved stereotaksi.

Tomoterapi er ikke primært utviklet for stereotaktisk strålekirurgi. Selv om konformiteten av dosefordelingen til målvolumet er høy, vil Tomoterapi resultere i et større volum med lave doser i det omliggende vev/hjernevev. Dosegradienten vil normalt også være dårligere sammenliknet med hva som kan oppnås f eks med strålekniven. Tomoterapi anbefales derfor ikke til behandling med høye enkeltfraksjonsdoser da dosen i omkringliggende vev kan bli for høy og dermed gi uhensiktsmessig toksisitet (9).

Det foreligger få kliniske prospektive studier på Tomoterapi. Tilgjengelig data kommer i hovedsak fra kliniske case-serier, single-institusjon serier og retrospektive studier. Det foreligger hovedsakelig data fra doseplanstudier.

Tomoterapi blir i praksis brukt til fraksjonert stråleterapi. Det er gjort studier på bruk av Tomoterapi for multiple hjernemetastaser der man kan kombinere tradisjonell helhjernebestråling med samtidig "boost" av metastaser til strålekniv/gammakniv-doser. I tillegg kan man begrense dosen til hippocampus (10) og andre viktige strukturer i hjernen. Dette for å redusere risikoen for utvikling av kognitiv svikt på grunn av strålebehandlingen. Doseplanstudier er også rapportert for delhjernebestråling ved gliom (11).

Tomoterapi er studert ved bestråling av ryggmarg (12), samt svulster andre steder i kroppen (13). Forbedrede dosefordelinger er funnet for total-nevroakse-bestråling (14) og TMI (15). Wong et al (16) viste 1,7-7,5 reduksjon i median dose til risikoorganer ved TBI eller TMI sammenliknet med konvensjonell teknikk. Samme gruppe har rapportert resultater fra en fase I studie med 21 pasienter som fikk TMI med milde akutte bivirkninger og ingen alvorlige (grad 4) bivirkninger (17). Flere kliniske studier er nødvendige med tanke på dokumentasjon av klinisk nytte.

Stråleterapi av hode-hals kreft er utfordrende da tumor ofte ligger i nærheten av kritiske organer som for eksempel medulla spinalis, hjernestamme, chiasma, spyttkjertler og kjevebeinet. Høye doser til disse organene kan medføre alvorlige komplikasjoner både på kort og lang sikt (tapt syn, munntørrhet, osteoradionekrose).

Studier har vist lavere gjennomsnittsdoser til normalvevet ved Tomoterapi sammenliknet med IMRT (18, 19), men høyere integraldose ved Tomoterapi (20). Høyere integraldose er uheldig hos unge pasienter med lang forventet levetid, da det gir økt risiko for utvikling av sekundær kreft.

Også for andre diagnoser enn hode-hals kreft gir behandling med Tomoterapi høyere integraldose sammenliknet med konvensjonelle teknikker med økt risiko for sekundærcancer. Alle barn og unge som skal ha total-nevroakse-bestråling sendes derfor for tiden til utlandet for protonterapi.

Interfraksjonelle innstillingsvariasjoner og anatomiske forandringer (vekttap, tumorskrumping) hos pasienten kan bli monitorert og korrigert ved hjelp av CT bildene som genereres ved hvert behandlingsframmøte. Likeledes er teknikken godt egnet ved strålebehandling av organer/tumores med stor interfraksjonell bevegelse (13). CT veiledet stråleterapi (IGRT) er spesielt nyttig ved behandling av hode og hals-, lunge-, prostata- og

rektumcancer. I denne sammenheng vil tilgangen til CT bilder også muliggjøre bruk av adaptive stråleterapiteknikker.

Tomoterapi har vist fordelaktig dosefordeling sammenliknet med 3D-CRT og konvensjonell IMRT i thorax, abdomen og bekken. Det er vist sammenliknbar dose-konformitet til målvolument som med VMAT og IMPT (13).

Ved partiell brystbestråling gir Tomoterapi bedre dosedekning, men høyere dose til risikoorganer, når pasienten ligger på rygg sammenliknet med 3D-CRT og konvensjonell IMRT. Hvis pasienten ligger på magen, kommer behandling med Tomoterapi bedre ut. Imidlertid er mageleie ukomfortabelt for pasienten og dermed vanskelig å gjennomføre. Partiell brystbestråling gjøres ikke rutinemessig i Norge. Ved bestråling av hele brystet eller brystveggen gir Tomoterapi bedre dosedekning og homogenitet og lavere doser til lunger men høyere lavdosevolum og gjennomsnittlig hjertedose (6).

Doseplanstudier som sammenlikner Tomoterapi med IMRT, IMPT, VMAT har vist at Tomoterapi ikke er dårligere for behandling av mange kreftformer (21, 22). Tomoterapi har spesielt fortrinn når man skal behandle flere målvolument samtidig eller ved simultan boost. Teknikken kan også være fordelaktig ved store strålefelt.

Noen prospektive studier og mange case serier har vist at Tomoterapi er trygt og effektivt. Til tross for utstrakt bruk av metoden, spesielt i USA, er de p.t. ingen prospektive sammenliknede data fra randomiserte studier tilgjengelig. Pågående kliniske studier vil kanskje gi oss mer kunnskap innen dette fagfeltet.

Vi har gjennomgått over 30 doseplanstudier (se appendix) hvor forskjellige stråleteknikker er blitt sammenliknet med Tomoterapi. Det er gjennomgående få pasienter i rapportene. Inntrykket er at Tomoterapi er minst like bra som de andre teknikkene når det gjelder dosedekning til målvolument. I flere av studiene der Tomoterapi kommer svært gunstig ut, er det sammenliknet med 3D-CRT. Imidlertid bruker de fleste sentre nå IMRT/VMAT. Dette er moderne teknikker som normalt vil gi langt bedre dosekonformitet enn 3D-CRT. IMRT/VMAT er nå tilgjengelig på de aller fleste linac`er i Norge.

Tomoterapi gir konforme og homogene dosefordelinger. I tillegg oppnås lavere doser til risikoorganer (i alle fall maksimaldoser). Høydosevolumet til risikoorganer blir ofte lavere med Tomoterapi i motsetning til lavdosevolumet til normalvevet som ofte blir høyere. Dette kan øke risikoen for sekundær kreft, spesielt hos unge pasienter. Dette er dog et trekk som man finner igjen også ved andre former for intensitetsmodulert stråleterapi (VMAT/IMRT).

Utviklingen innen VMAT har vært betydelig de siste årene. Det har medført at noen av fordelene med Tomoterapi er blitt utliknet.

## Samlet vurdering av CyberKnive og Tomotherapy

- 1. Vil det være pasientgrupper som vil kunne få et bedre eller likeverdig tilbud hva gjelder dosefordeling med CyberKnive/Tomotherapy, enn de vil kunne få ved bruk av protonbehandling eller behandling med fotoner/elektroner fra lineærakselerator.**

Protonbehandling er grunnleggende overlegent sammenliknet med CK, Tomoterapi og vanlig linacbasert strålebehandling hva gjelder dosefordelinger. Dette støttes av en rekke studier, se f eks en ny litteraturstudie (23).

I publikasjoner der protonterapi sammenliknes med fotonterapi, er Tomoterapi brukt som "gullstandard" for fotonterapi. Det betyr at Tomoterapi av en del fagfolk har blitt ansett som noe av det beste som fotonbehandlingen kan stille med. En av hovedfordelene med Tomoterapi er at man kan gi store felt uten skjøtproblematikk. Imidlertid er det slik at barn/ungdom som skal ha strålebehandling mot total nevroakse blir for tiden sendt til utlandet for protonterapi. Tomoterapi kan tenkes å være fordelaktig hos noen få pasienter som skal behandles med TBI og TMI. I tillegg er Tomoterapi aktuelt ved svært komplekse målvolum. Ved Tomoterapi blir ofte integraldosen høyere, noe som medfører økt risiko for sekundær kreft (spesielt hos unge pasienter). Behandling med moderne VMAT på standard linac er nok ikke veldig forskjellig fra det man oppnår med Tomoterapi. Tomoterapi har vært trukket fram som en ideell teknologi for å effektivisere adaptiv stråleterapi (24). Imidlertid er det gjort store framskritt med vanlig linac. Med vanlig linac kan man nå ta daglig conebeam CT for feltkontroll. Ved endringer i pasientens anatomi kan man lage nye doseplaner underveis i behandlingen. En fordel med vanlig linac er bedre mulighet for pustestyring ("gating"). Da er det viktig at bestrålingstiden er kort (fordi pasienten må holde pusten). Det er større utfordringer med pustestyring ved Tomoterapi.

CK brukes hovedsakelig til stereotaktisk, hypofraksjonert strålebehandling. Gode "tracking" muligheter skiller CK fra andre modaliteter. Det synes å være en trend mot økt bruk av hypofraksjonert stråleterapi, også fordi behandlingsteknologiske framskritt gjør dette mulig, herunder også CK. Det er imidlertid usikkert hvor store pasientgrupper som virkelig har nytte av dette, og hvilken rolle CK vil kunne ha i denne sammenheng.

Oppsummeringsmessig er CK og Tomoterapi spisset teknologi med begrensede anvendelsesområder. En vanlig linac gir større fleksibilitet. Man kan gi IMRT, VMAT, linacbasert stereotaksi, stråleterapi med "gating", elektronbestråling osv. Vi mener at man ikke kan sette Tomoterapi eller CK i noen særstilling i forhold til eksisterende linac-teknologi.

- 2. Hvordan vil de driftsmessige konsekvenser være av å skulle ha CyberKnive/Tomoterapi utover lineærakseleratorer og protonanlegg?**

CK og Tomoterapi representerer begge teknologier som er vesentlig forskjellige fra standard linac-teknologi – mekanisk, strålingsdosimetrisk og behandlingsteknisk. Dette medfører bl a et behov for tilgang på dedikert doseplanleggingssystem samt at det etableres en rekke

systemspesifikke kvalitetssikringsprosedyrer. Det er med andre ord nødvendig å etablere systemspesifikk kompetanse utover den grunnleggende stråleterapikompetansen et vanlig stråleterapimiljø besitter – så vel klinisk som strålingsfysikalsk. Ved sentra som bruker CK og Tomoterapi synes det å være mest vanlig å ha dedikert personale til disse oppgavene. Dette kan til en viss grad sammenliknes med å etablere f.eks. høydose-rate brakyterapi ved et strålerapiserter. I sammenlikning er etablering av protonterapi på alle måter en svært mye mer omfattende oppgave.

Siden CK primært er teknologi spesielt innrettet mot strålekirurgi, er det viktig at det etableres konsensus om hvilke pasient-/diagnosegrupper som bør kunne vurderes for behandling med denne modaliteten. Spesielt i grenseflaten mot stereotaksi på linac vil det være formålstjenlig med en avklaring, men også mot protonterapi der prioritering i forhold til kapasitet vil kunne være en problemstilling.

Både CK og Tomoterapi har tradisjonelt gitt lengre behandlingstider som gjør at man kan behandle færre pasienter enn på en vanlig linac. Imidlertid gjøres det stadig teknologiske forbedringer som gjør at behandlingstidene for CK og Tomoterapi nærmer seg det man får til med en linac (VMAT).

CKs store bevegelighet gjør at strålingen kan treffe betongveggene i behandlingsrommet i alle retninger. Dette kan gi noen strålevernsutfordringer og kreve forsterkede betongvegger på flere steder enn normalt. Hvis f.eks. CK monteres i et behandlingsrom som tidligere har vært bruk til linacbasert strålebehandling, kan tiltak med tanke på ekstra skjerming være påkrevd. Alternativt må det legges begrensninger på bevegeligheten av CK systemet. Tomoterapi kan installeres i en vanlig linac bunker.

Som nevnt over, krever både CK og Tomoterapi bruk av eget doseplansystem. Et behandlingstilbud basert på kun en slik maskin vil være sårbart. Ved maskinstans må pasientene behandles på vanlig linac, noe som medfører merarbeid med doseplanlegging, kvalitetssikring etc. Det siste er spesielt aktuelt i forbindelse med fraksjonert behandling på Tomoterapi. Her har det vist seg å være gunstig å ha tilgjengelig en reserveplan for linac som hurtig kan igangsettes ved lengre nedetid på systemet. Både CK og Tomoterapi kan, etter opplæring, betjenes av leger, fysikere og stråleterapeuter på en ordinær stråleterapiavdeling.

### ***3. Ser gruppen ut fra en samlet vurdering en rolle for CK, Tomotherapy eller annen ny metode for ekstern stråleterapi som del av et fremtidig samlet stråleterapitilbud for norske pasienter?***

Vi har i denne rapporten kun sett på CK og Tomoterapi. Ut i fra våre vurderinger som også summeres opp under punkt 1 ovenfor, følger det at vi ikke kan anbefale at CK og Tomoterapi skal ha noen særskilt rolle i et fremtidig samlet stråleterapitilbud for norske pasienter.



## Referanser

1. Levivier M, Gevaert T, Negretti L. Gamma Knife, CyberKnife, TomoTherapy: gadgets or useful tools? *Curr Opin Neurol*. 2011;24:616-25.
2. Verellen D. ESTRO course. Image-guided radiotherapy. 2014.
3. TomoTherapy, Gamma Knife, and CyberKnife Therapies for Patients with Tumours of the Lung, Central Nervous System, or Intra-abdomen: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. *CADTH Technol Overv*. 2010;1:e0119.
4. Gagnon GJ, Henderson FC, Gehan EA, Sanford D, Collins BT, Moulds JC, et al. Cyberknife radiosurgery for breast cancer spine metastases: a matched-pair analysis. *Cancer*. 2007;110:1796-802.
5. Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol*. 2013;107:267-73.
6. Rault E, Lacornerie T, Dang HP, Crop F, Lartigau E, Reynaert N, et al. Accelerated partial breast irradiation using robotic radiotherapy: a dosimetric comparison with tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2016;11:29.
7. Goggin LM, Descovich M, McGuinness C, Shiao S, Pouliot J, Park C. Dosimetric Comparison Between 3-Dimensional Conformal and Robotic SBRT Treatment Plans for Accelerated Partial Breast Radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2015.
8. Atalar B, Aydin G, Gungor G, Caglar H, Yapici B, Ozyar E. Dosimetric comparison of robotic and conventional linac-based stereotactic lung irradiation in early-stage lung cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11:249-55.
9. Kumar T, Rakowski J, Zhao B, Alkhafaji M, Burmeister J, Austin T, et al. Helical TomoTherapy versus stereotactic Gamma Knife radiosurgery in the treatment of single and multiple brain tumors: a dosimetric comparison. *J Appl Clin Med Phys*. 2010;11:3245.
10. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:1244-52.
11. Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ, Giolda BT, Turian JV. Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55:442-9.
12. Sheehan JP, Shaffrey CI, Schlesinger D, Williams BJ, Arlet V, Larnier J. Radiosurgery in the treatment of spinal metastases: tumor control, survival, and quality of life after helical tomotherapy. *Neurosurgery*. 2009;65:1052-61; discussion 61-2.
13. Rong Y, Welsh JS. Dosimetric and clinical review of helical tomotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11:309-20.
14. Sugie C, Shibamoto Y, Ayakawa S, Mimura M, Komai K, Ishii M, et al. Craniospinal irradiation using helical tomotherapy: evaluation of acute toxicity and dose distribution. *Technol Cancer Res Treat*. 2011;10:187-95.
15. Corvo R, Zeverino M, Vagge S, Agostinelli S, Barra S, Taccini G, et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiother Oncol*. 2011;98:382-6.
16. Wong JY, Liu A, Schultheiss T, Popplewell L, Stein A, Rosenthal J, et al. Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:306-15.
17. Wong JY, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, Forman S, Somlo G. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:273-9.

18. van Vulpen M, Field C, Raaijmakers CP, Parliament MB, Terhaard CH, MacKenzie MA, et al. Comparing step-and-shoot IMRT with dynamic helical tomotherapy IMRT plans for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1535-9.
19. Sheng K, Molloy JA, Read PW. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) dosimetry of the head and neck: a comparison of treatment plans using linear accelerator-based IMRT and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:917-23.
20. Fiorino C, Dell'Oca I, Pierelli A, Broggi S, De Martin E, Di Muzio N, et al. Significant improvement in normal tissue sparing and target coverage for head and neck cancer by means of helical tomotherapy. *Radiother Oncol.* 2006;78:276-82.
21. Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys.* 2010;37:1350-9.
22. Fogliata A, Yartsev S, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Wyttenbach R, et al. On the performances of Intensity Modulated Protons, RapidArc and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases. *Radiat Oncol.* 2009;4:2.
23. Doyen J, Falk AT, Floquet V, Herault J, Hannoun-Levi JM. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat Rev.* 2016;43:104-12.
24. Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K, Lu W, Wu C, Olivera G, et al. Image guidance for precise conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:89-105.
25. Jin L, Price RA, Wang L, Meyer J, Fan JJ, Charlie Ma CM. Dosimetric and delivery efficiency investigation for treating hepatic lesions with a MLC-equipped robotic radiosurgery-radiotherapy combined system. *Med Phys.* 2016;43:727.
26. Giglioli FR, Strigari L, Ragona R, Borzi GR, Cagni E, Carbonini C, et al. Lung stereotactic ablative body radiotherapy: A large scale multi-institutional planning comparison for interpreting results of multi-institutional studies. *Phys Med.* 2016;32:600-6.
27. Esposito M, Maggi G, Marino C, Bottalico L, Cagni E, Carbonini C, et al. Multicentre treatment planning inter-comparison in a national context: The liver stereotactic ablative radiotherapy case. *Phys Med.* 2016;32:277-83.
28. Paik EK, Kim MS, Choi CW, Jang WI, Lee SH, Choi SH, et al. Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy with robotic stereotactic radiation therapy in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol J.* 2015;33:233-41.
29. Cho YH, Lee JM, Lee D, Park JH, Yoon K, Kim SO, et al. Experiences on two different stereotactic radiosurgery modalities of Gamma Knife and Cyberknife in treating brain metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157:2003-9; discussion 9.
30. Slosarek K, Osewski W, Grzadziel A, Radwan M, Dolla L, Szlag M, et al. Integral dose: Comparison between four techniques for prostate radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015;20:99-103.
31. Marino C, Villaggi E, Maggi G, Esposito M, Strigari L, Bonanno E, et al. A feasibility dosimetric study on prostate cancer : are we ready for a multicenter clinical trial on SBRT? *Strahlenther Onkol.* 2015;191:573-81.
32. Treuer H, Hoevels M, Luyken K, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Kocher M, et al. Intracranial stereotactic radiosurgery with an adapted linear accelerator vs. robotic radiosurgery: Comparison of dosimetric treatment plan quality. *Strahlenther Onkol.* 2015;191:470-6.
33. Kaul D, Badakhshi H, Gevaert T, Pasemann D, Budach V, Tuleasca C, et al. Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of meningioma. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157:559-63; discussion 63-4.
34. Lin YW, Lin KH, Ho HW, Lin HM, Lin LC, Lee SP, et al. Treatment plan comparison between stereotactic body radiation therapy techniques for prostate cancer: non-isocentric CyberKnife versus isocentric RapidArc. *Phys Med.* 2014;30:654-61.
35. Macdougall ND, Dean C, Muirhead R. Stereotactic body radiotherapy in prostate cancer: is rapidarc a better solution than cyberknife? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26:4-9.

36. Sio TT, Jang S, Lee SW, Curran B, Pyakuryal AP, Sternick ES. Comparing gamma knife and cyberknife in patients with brain metastases. *J Appl Clin Med Phys.* 2014;15:4095.
37. Blamek S, Grzadziel A, Miszczyk L. Robotic radiosurgery versus micro-multileaf collimator: a dosimetric comparison for large or critically located arteriovenous malformations. *Radiat Oncol.* 2013;8:205.
38. Chan MK, Kwong DL, Law GM, Tam E, Tong A, Lee V, et al. Dosimetric evaluation of four-dimensional dose distributions of CyberKnife and volumetric-modulated arc radiotherapy in stereotactic body lung radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2013;14:4229.
39. Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, Verellen D, Engels B, Reynaert N, et al. Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations and acoustic neuromas. *Radiother Oncol.* 2013;106:192-7.
40. Dutta D, Balaji Subramanian S, Murli V, Sudahar H, Gopalakrishna Kurup PG, Potharaju M. Dosimetric comparison of Linac-based (BrainLAB(R)) and robotic radiosurgery (CyberKnife (R)) stereotactic system plans for acoustic schwannoma. *J Neurooncol.* 2012;106:637-42.
41. Heinzerling JH, Bland R, Mansour JC, Schwarz RE, Ramirez E, Ding C, et al. Dosimetric and motion analysis of margin-intensive therapy by stereotactic ablative radiotherapy for resectable pancreatic cancer. *Radiat Oncol.* 2011;6:146.
42. Descovich M, Sneed PK, Barbaro NM, McDermott MW, Chuang CF, Barani IJ, et al. Malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 2010;113:199-200; discussion -1.
43. Ceylan C, Kucuk N, Bas Ayata H, Guden M, Engin K. Dosimetric and physical comparison of IMRT and CyberKnife plans in the treatment of localized prostate cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2010;15:181-9.
44. Ding C, Chang CH, Haslam J, Timmerman R, Solberg T. A dosimetric comparison of stereotactic body radiation therapy techniques for lung cancer: robotic versus conventional linac-based systems. *J Appl Clin Med Phys.* 2010;11:3223.
45. Yu C, Jozsef G, Apuzzo MLJ, Petrovich Z. Dosimetric Comparison of CyberKnife with Other Radiosurgical Modalities for an Ellipsoidal Target. *Neurosurgery.* 2003;53:1155-63.
46. Kinhikar RA, Ghadi YG, Sahoo P, Laskar SG, Deshpande DD, Shrivastava SK, et al. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, and helical tomotherapy for lung stereotactic body radiotherapy. *J Med Phys.* 2015;40:190-7.
47. Kothavade V, Jamema SV, Gupta T, Pungavkar S, Upasani M, Juvekar S, et al. Which is the most optimal technique to spare hippocampus?-Dosimetric comparisons of SCRT, IMRT, and tomotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2015;11:358-63.
48. Ugurluer G, Ballerini G, Moeckli R, Matzinger O, Bourhis J, Ozsahin M. Helical tomotherapy for the treatment of anal canal cancer: a dosimetric comparison with 3D conformal radiotherapy. *Tumori.* 2015;101:268-72.
49. Rong Y, Evans J, Xu-Welliver M, Pickett C, Jia G, Chen Q, et al. Dosimetric evaluation of intensity-modulated radiotherapy, volumetric modulated arc therapy, and helical tomotherapy for hippocampal-avoidance whole brain radiotherapy. *PLoS One.* 2015;10:e0126222.
50. Bandurska-Luque A, Piotrowski T, Skrobala A, Ryczkowski A, Adamska K, Kazmierska J. Prospective study on dosimetric comparison of helical tomotherapy and 3DCRT for craniospinal irradiation - A single institution experience. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015;20:145-52.
51. Hacıislamoglu E, Colak F, Canyilmaz E, Dirican B, Gurdalli S, Yilmaz AH, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole-breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and volumetric arc therapy. *Phys Med.* 2015;31:360-7.
52. Wadasadawala T, Visariya B, Sarin R, Upreti RR, Paul S, Phurailatpam R. Use of tomotherapy in treatment of synchronous bilateral breast cancer: dosimetric comparison study. *Br J Radiol.* 2015;88:20140612.
53. Khalifa J, Vieilleveigne L, Boyrie S, Ouali M, Filleron T, Rives M, et al. Dosimetric comparison between helical tomotherapy and volumetric modulated arc-therapy for non-anaplastic thyroid cancer treatment. *Radiat Oncol.* 2014;9:247.

54. Kinhikar RA, Pawar AB, Mahantshetty U, Murthy V, Dheshpande DD, Shrivastava SK. Rapid Arc, helical tomotherapy, sliding window intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiation for localized prostate cancer: a dosimetric comparison. *J Cancer Res Ther.* 2014;10:575-82.
55. Shiau AC, Hsieh CH, Tien HJ, Yeh HP, Lin CT, Shueng PW, et al. Left-sided whole breast irradiation with hybrid-IMRT and helical tomotherapy dosimetric comparison. *Biomed Res Int.* 2014;2014:741326.
56. Song JH, Jung JY, Park HW, Lee GW, Chae SM, Kay CS, et al. Dosimetric comparison of three different treatment modalities for total scalp irradiation: the conventional lateral photon-electron technique, helical tomotherapy, and volumetric-modulated arc therapy. *J Radiat Res.* 2015;56:717-26.
57. Skorska M, Piotrowski T, Kazmierska J, Adamska K. A dosimetric comparison of IMRT versus helical tomotherapy for brain tumors. *Phys Med.* 2014;30:497-502.
58. Michalski A, Atyeo J, Cox J, Rinks M, Morgia M, Lamoury G. A dosimetric comparison of 3D-CRT, IMRT, and static tomotherapy with an SIB for large and small breast volumes. *Med Dosim.* 2014;39:163-8.
59. Lee FK, Yip CW, Cheung FC, Leung AK, Chau RM, Ngan RK. Dosimetric difference amongst 3 techniques: TomoTherapy, sliding-window intensity-modulated radiotherapy (IMRT), and RapidArc radiotherapy in the treatment of late-stage nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Med Dosim.* 2014;39:44-9.
60. Schneider U, Halg RA, Hartmann M, Mack A, Storelli F, Joosten A, et al. Accuracy of out-of-field dose calculation of tomotherapy and cyberknife treatment planning systems: a dosimetric study. *Z Med Phys.* 2014;24:211-5.
61. Yang R, Wang J, Xu S, Li H. SmartArc-based volumetric modulated arc therapy for endometrial cancer: a dosimetric comparison with helical tomotherapy and intensity-modulated radiation therapy. *BMC Cancer.* 2013;13:515.
62. Bresciani S, Garibaldi E, Cattari G, Maggio A, Di Dia A, Delmastro E, et al. Dose to organs at risk in the upper abdomen in patients treated with extended fields by helical tomotherapy: a dosimetric and clinical preliminary study. *Radiat Oncol.* 2013;8:247.
63. Qiu J, Liu Z, Yang B, Hou X, Zhang F. Low-dose-area-constrained helical TomoTherapy-based whole breast radiotherapy and dosimetric comparison with tangential field-in-field IMRT. *Biomed Res Int.* 2013;2013:513708.
64. Servagi Vernat S, Ali D, Puyraveau M, Viard R, Lisbona A, Fenoglietto P, et al. Is IMAT the ultimate evolution of conformal radiotherapy? Dosimetric comparison of helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer in a planning study. *Phys Med.* 2014;30:280-5.
65. Yu M, Lee JH, Jang HS, Jeon DM, Cheon JS, Lee HC, et al. A comparison of dosimetric parameters between tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2013;8:181.
66. Weyh A, Konski A, Nalichowski A, Maier J, Lack D. Lung SBRT: dosimetric and delivery comparison of RapidArc, TomoTherapy, and IMR. *J Appl Clin Med Phys.* 2013;14:4065.
67. Wang YC, Chen SW, Chien CR, Hsieh TC, Yu CY, Kuo YC, et al. Radiotherapy for esophageal cancer using simultaneous integrated boost techniques: dosimetric comparison of helical TomoTherapy, Volumetric-modulated Arc Therapy (RapidArc) and dynamic intensity-modulated radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2013;12:485-91.
68. Waghorn BJ, Staton RJ, Rineer JM, Meeks SL, Langen K. A comparison of the dosimetric effects of intrafraction motion on step-and-shoot, compensator, and helical tomotherapy-based IMRT. *J Appl Clin Med Phys.* 2013;14:4210.
69. Hsieh CH, Shueng PW, Hsiao SM, Wei MC, Wu WY, Sun HD, et al. Helical tomotherapy provides efficacy similar to that of intensity-modulated radiation therapy with dosimetric benefits for endometrial carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2012;5:245-53.

70. Pasquier D, Cavillon F, Lacornerie T, Touzeau C, Tresch E, Lartigau E. A dosimetric comparison of tomotherapy and volumetric modulated arc therapy in the treatment of high-risk prostate cancer with pelvic nodal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:549-54.
71. Langen KM, Chauhan B, Siebers JV, Moore J, Kupelian PA. The dosimetric effect of intrafraction prostate motion on step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy plans: magnitude, correlation with motion parameters, and comparison with helical tomotherapy plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:1220-5.
72. Lu SH, Cheng JC, Kuo SH, Lee JJ, Chen LH, Wu JK, et al. Volumetric modulated arc therapy for nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison with TomoTherapy and step-and-shoot IMRT. *Radiother Oncol.* 2012;104:324-30.
73. Martin S, Chen JZ, Rashid Dar A, Yartsev S. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, RapidArc, and a novel IMRT & Arc technique for esophageal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2011;101:431-7.
74. Meng LL, Feng LC, Wang YL, Dai XK, Xie CB. Dosimetric comparison between helical tomotherapy and intensity-modulated radiation therapy plans for non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl).* 2011;124:1667-71.
75. Hong JY, Kim GW, Kim CU, Cheon GS, Son SH, Lee JY, et al. Supine linac treatment versus tomotherapy in craniospinal irradiation: planning comparison and dosimetric evaluation. *Radiat Prot Dosimetry.* 2011;146:364-6.
76. Murthy V, Mallik S, Master Z, Sharma PK, Mahantshetty U, Shrivastava SK. Does helical tomotherapy improve dose conformity and normal tissue sparing compared to conventional IMRT? A dosimetric comparison in high risk prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2011;10:179-85.

## Appendix

### Forkortelser og begreper

3D-CRT – 3D konformal stråleterapi

CK – CyberKnife

CSI – Craniospinal irradiation

Dmean – Gjennomsnittsdosen

GK – Gamma Knife – strålekniv

GTV – Gross tumor volume

CTV – Clinical target volume

HT – Helical Tomotherapy

IGRT – Bildeveiledet stråleterapi

IMPT – Intensitetsmodulert protonterapi

IMRT – Intensitetsmodulert stråleterapi

Konformitetsindeks – Et mål på hvor godt målvolumsdosen formes rundt målvolumet. En vanlig definisjon er  $CI = V_{T,TD}^2 / [V_{TD} * V_T]$  der TD står for terapidosen (målvolumsdose),  $V_{TD}$  er volumet som får terapidosen,  $V_T$  er volumet av "target", målvolumet, og  $V_{T,TD}$  er delen av målvolumet som dekkes av TD.

Linac – Lineær akselerator

MU – Monitorenhet

MV - Megavolt

OAR – Organs at risk

PTV – Planning target volume

RA – RapidArc – VMAT variant

RT - Stråleterapi

TBI – Total body irradiation (helkroppsbestråling)

TMI – Total marrow irradiation (total benmargbestråling).

TPS – Doseplansystem

VMAT – Volumetric arc therapy – en videreutvikling av IMRT der strålingen pågår både mens apparatet (gantry) beveger seg og mangebladskollimatorene beveger seg.

$V_x$  – Volumet (% av totalvolum eller ccm) som får mer enn x Gy av målvolumsdosen (rekvirert dose)

$V_{x\%}$  - Volumet (% av totalvolum eller ccm) som får mer enn x% av målvolumsdosen (rekvirert dose)

## Oversikt over doseplanstudier på CyberKnife

1. Jin et al så på CyberKnife (CK) vs normofraksjonert IMRT behandling av leverlesjoner (25). De fant at man oppnådde lavere doser til OAR ved bruk av CK i prosent av rekvirert målvolumsdose. Dmean var 2.1% lavere og maksimumsdosen ble redusert med 1.2%. Problemet med denne studien er at tidligere faktisk gitt normofraksjonert behandling ble sammenliknet med hypofraksjonert. Det kan hende resultatene hadde blitt annerledes hvis fraksjoneringsregimene var like eller i det minste tilnærmet like, for de to metodene.
2. Rault et al så på partiell brystbestråling i et fantom der målvolumet kunne beveges under bestråling for å kunne teste ut "tracking" funksjonen for CK (6). Det kan for øvrig nevnes at partiell brystbestråling ikke er en anerkjent behandlingsmetode i Norge ([www.nbcg.no](http://www.nbcg.no)). Det ble simulert inn data fra 20 pasienter i fantomstudien. Målvolumsdosen var 40 Gy. De fant ingen signifikante forskjeller i lunge- og hjertedoser, men signifikant redusert dose i "non-target breast volume", dvs volumet av normalt brystvev i affisert bryst. Her ble Dmean redusert fra 11.3 Gy for 3D-CRT, 17.3 Gy for Tomoterapi (og 12 Gy for CK uten "tracking") til 10 Gy for CK med "tracking".  $V_{20Gy}$  ble redusert fra 28 Gy for 3D-CRT, 41 Gy med Tomoterapi til 23 Gy og 18 Gy for CK uten og med "tracking".
3. Giglioli et al gjennomførte en planleggingsstudie på 5 lungepasienter som skulle behandles med stereotaksi (26). Tjueseks sentra deltok i studien hvorav ett senter hadde CK. De fant at senteret som brukte CK så ut til å redusere ribbensdosen sammenliknet med de andre sentrene uten at dette ble presentert i dosereduksjon målt i Gy. Man forsøkte seg heller ikke på noen statistisk metode for å vurdere signifikans.
4. Esposito et al gjennomførte også en planleggingstudie på stereotaksi for levermetastaser for 5 pasienter og 14 institusjoner. De konkluderte med at det var ingen signifikante forskjeller mellom ulike teknologier inkludert CK (27).
5. Paik et al så på stereotaksi for hepatocellulært carcinom (28). Rekvirert dose var 60 Gy på 3 fraksjoner dosert slik at 95% dosen dekket PTV (0-7 mm margin til GTV). CK ga bedre dosekonformitet rundt målvolumet sammenliknet med vanlig stereotaksi (RapidArc i dette tilfellet). Det var imidlertid statistisk signifikant høyere doser til normalt levervev i lavdoseområdet i disfavør av CK, men neppe klinisk signifikant (f eks levervolumet som fikk mer enn 3 Gy var 71 ccm for RapidArc mot 82 ccm for CK ( $p=0.04$ )).
6. Cho et al sammenliknet CK med Gamma Knife for 158 pasienter strålebehandlet for hjernelesjoner (29). GK kom her best ut ved sammenlikning av doser til normalt vev med en faktor 1.26 ( $p<0.001$ ).
7. Goggin et al så på partiell brystbestråling for 9 opererte brystkreftpasienter som skulle ha 30 Gy med 5 fraksjoner (7). De sammenliknet CK (både mangebladskollimator (MLC) og iris (sirkulær) kollimator) med 3D-CRT. De fant at  $V_{5\%}$  for lunge var signifikant lavere for 3D-CRT, 6% (av målvolumsdosen, dvs 1.8 Gy) sammenliknet med 18% (5.4 Gy) for CK-iris. Ved å ta høyde for at 3D-CRT ikke kan bruke "tracking" økte  $V_{5\%}$  dosen for 3D-CRT til 26% (7.7 Gy). Dmean til resten av brystet var signifikant lavere for CK, 24-25% mot 56% for 3D-CRT.

8. Slosarek et al sammenliknet CK, VMAT, IMRT og TomoTherapy (TT) for strålebehandling av 10 pasienter med lokalisert prostatakraft (30). Slosarek et al så spesielt på den generelle normalvevseksposeringen mellom de ulike teknikkene. De fant at CK og TT ga de høyeste integraldosene (strålebelastning i større volumer utenfor målvolumet, definert her som  $D_{mean} \cdot \text{kroppsvolum}$ ). For CK dreide det seg om en faktor på 1.2-1.6 høyere integraldose sammenliknet med IMRT/VMAT og for TT 1.7-2.3.
9. Marino et al gjennomførte en studie der man planla 5 pasienter med lokalisert prostatakraft på 14 sentra (31). Det ble brukt 3D-CRT, IMRT, VMAT og CK. De oppga ingen signifikante forskjeller i doser til OAR mellom de ulike teknikkene.
10. Treuer et al sammenliknet CK med vanlig stereotaksi for behandling av små hjernelesjoner for 16 pasienter med 23 målvolum (32). De fant at konformitetsindeksen ( $CI = V_{T,TD}^2 / [V_{TD} \cdot V_T]$  der TD står for terapidosen,  $V_{TD}$  er volumet som får terapidosen,  $V_T$  er volumet av "target", målvolumet og  $V_{T,TD}$  er delen av målvolumet som dekkes av TD) økte fra 0.57 (gjennomsnitt) til 0.72 ved bruk av CK ( $p < 0.001$ ). Minimumsdosen til målvolumet økte fra 15.3 Gy til 16.6 Gy ( $p = 0.001$ ). Imidlertid var  $V_{10Gy}$ , hjernevolumet som fikk 10 Gy eller mer, bare 0.2 ccm mindre, fra 4.7 ccm til 4.5 ccm for CK ( $p = 0.16$ ). Forfatterne konkluderte med at CK ga bedre planer som kunne være av klinisk signifikans.
11. Kaul et al sammenliknet CK, GK og vanlig stereotaksi (Novalis) ved behandling av grad I meningiomer (33). GK og CK ga høyest konformitet i målvolumet sammenliknet med vanlig stereotaksi. GK ga de høyeste dosegradientene (og kan derfor spare mest normalt vev).
12. Lin et al Sammenliknet GK med vanlig stereotaksi (RapidArc) for behandling av lokalisert prostatacancer for 20 pasienter (34). Vanlig stereotaksi ga lavere doser til rektum og bedre konformitet i målvolumet sammenliknet med CK. Forfatterne konkluderte med at vanlig stereotaksi (RapidArc) var best.
13. MacDougall et al (35) gjorde en ganske lik studie som Lin et al og sammenliknet CK med RapidArc for 6 pasienter med prostatacancer. De konkluderte med at det ikke var noen vesentlige forskjeller på de to teknikkene ved vurdering av doseplanene. De mente videre at gitt fordelene med RapidArc i forhold til tilgjengelighet, doseplanlegging og kortere bestrålingstid, burde fase III studier på stereotaksi inkludere RapidArc eller liknende utstyr.
14. Sio et al sammenliknet GK og CK ved behandling av hjernemetastaser for 15 pasienter (36). CK og GK ga dosimetrisk sammenliknbare planer. CK oppnådde mer homogen dose i målvolumet og oppnådde bedre konformitet målt med RTOG-konformitetsindeks. GK hadde likevel vanligvis brattere dosegradient utenfor målvolumet (som kan gi bedre sparing av normalt vev).
15. Blamek et al sammenliknet CK og vanlig stereotaksi (med mikro-MLC) for høygradige eller kritisk lokaliserte arteriovenøse malformasjoner i hjernen for 15 pasienter (37). Det ble brukt 3 forskjellige regimer: 7 Gy x 3, 8 Gy x 3 og 6 Gy x 4. De fant at CK ga bedre konformitet, men på bekostning av høyere maksimumsdoser og lavere homogenitet i målvolumet. Hjernevolumet som fikk 4 Gy eller lavere var signifikant mindre for CK (gjennomsnitt 386



ccm for vanlig stereotaksi mot 308 ccm for CK). Dosene til OAR var ikke statistisk signifikant forskjellige bortsett fra for venstre synsnerve der CK kom litt dårligere ut ( $p < 0.05$ ).

16. Chan et al sammenliknet CK med vanlig stereotaksi (VMAT) for 14 pasienter (38). Det ble gitt 60 Gy på 3 fraksjoner ( $n=12$ ) og 48 Gy på 6 fraksjoner ( $n=2$ ). Forfatterne fant at det ikke var statistiske forskjeller i OAR dosene for de fleste pasientene. Ett unntak var øsofagus der VMAT ga marginalt høyere maksimaldose ( $D_{1\%}$ ), i gjennomsnitt 14.7 Gy mot 9.7 Gy for CK ( $p=0.05$ ). For CK ble høy- og mediumdosevolumene signifikant redusert ( $V_{80\%} = 69$  ccm mot 93 ccm,  $V_{50\%} = 156$  ccm mot 226 ccm, and  $V_{30\%} = 413$  ccm mot 522 ccm; alle  $p$ -verdier  $< 0.05$ ). Man fant også at CK kom litt dårligere ut for lavdoseområdene ( $V_{10\%}$ ) for tumorer lokalisert bak (dorsalt) i lunge, fordi CK har begrensninger når det gjelder å stråle nedenfra gjennom bordet.
17. Gevaert et al (39) sammenliknet 4 teknikker: 1) GK (Perflexion), 2) vanlig stereotaksi (Novalis-Tx Dynamic-Conformal-Arc), 3) IMRT og 4) CK. De planla 10 pasienter med arteriovenøse malformasjoner og 5 pasienter med acousticus nevrinomer. De brukte bl a konformitetsindeks og gradientindeks, sistnevnte et mål på dosegradienten utenfor målvolumet (ratio av volum som dekkes av målvolumsdosen og volum som får en lavere dose, i dette tilfellet 50% av målvolumsdosen). Gradientindeksen ble her brukt som et mål på normalvevsbelastningen. Resultatene var som følger: Konformitetsindeks: GK 0.77. Vanlig stereotaksi 0.66. IMRT 0.68. CK 0.77. Gradientindeks: GK 2.59. Vanlig stereotaksi 3.16. IMRT 3.94. CK 3.48. Bestrålingstid: GK 68 min. Vanlig stereotaksi 17 min. IMRT 22 min. CK 28 min. Forfatterne konkluderte med at GK kom best ut sammenliknet med de 3 andre teknikkene. GK og CK har begge mulighet for multiple, non-koplanare vinklinger som gir høyere konformitetsindeks sammenliknet med vanlig stereotaksi, men på bekostning av lengre bestrålingstid. CK ga like bra konformitetsindeks som GK, men noe høyere gradientindeks (normalvevsbestråling).
18. Dutta et al sammenliknet CK med vanlig stereotaksi for 7 pasienter med acousticus nevrinom (40). Målvolumsdosen var 13-15 Gy gitt som en fraksjon til 85% isodosen. De fant ingen signifikant forskjell i konformitetsindeks. Dmean til cochlea økte fra 5.4 Gy til 6.9 Gy ( $p=0.001$ ), Dmean til midtre (mesial) temporallappen økte fra 1.7 Gy til 2.6 Gy ( $p=0.07$ ) og  $V_{10Gy}$ , volumet som fikk 10 Gy eller mer økte fra 3.2 ccm til 5.2 ccm ( $p=0.02$ ) i disfavør IMRT.
19. Atalar et al sammenliknet vanlig stereotaksi med CK for 8 pasienter med lungekreft i tidlig stadium (8). Målvolumsdosen var 54 Gy på 3 fraksjoner. I denne studien ble det simulert "tracking" med CK (gjøres ved hjelp av røntgentette markører satt inn i tumor). Man kunne derfor utelate ITV (internal target volume) marginen for CK. Forfatterne fant at  $V_{54Gy}$   $V_{27Gy}$  ble signifikant redusert med CK ( $p=0.0001$ ). De absolutte tallene er ikke oppgitt, men det er vist en graf i artikkelen over  $V_{54Gy}$  for de 8 pasientene. For 1 pasient gir CK en halvering av  $V_{54Gy}$  fra ca 110 ccm til 55 ccm. For 4 pasienter er  $V_{54Gy}$  40-60 ccm med IMRT og reduseres med 10-15 ccm ved bruk av CK. For 3 av pasientene er  $V_{54Gy}$  15-20 ccm for IMRT med påfølgende små reduksjoner ved bruk av CK.
20. Heinzerling et al fokuserte på effekten av bukpresse på doser til OAR ved postoperativ strålebehandling for pancreascancer (41). De planla 10 pasienter med vanlig stereotaksi,

IMRT og CK. Målvolumsdosen var 30 Gy gitt som en fraksjon. De konkluderte med at det ikke var noen klare forskjeller i OAR doser mellom de ulike teknikkene. Konformitetsindeksen (her definert som ratio av  $V_{30Gy}$  og PTV volum) ble best med CK og IMRT sammenliknet med vanlig stereotaksi.

21. Descovich et al sammenliknet GK med CK ved behandling av 5 pasienter med trigeminus neuralgi (42). GK ga lavere doser til OAR (hjernestamme, temporallapp, hjernenerve VII og VIII) og brattere dosefall utenfor målvolumet.
22. Ceylan et al sammenliknet CK med IMRT ved strålebehandling av 16 pasienter med lokalisert prostatakraft (43).  $V_{10\%}$  (volum i prosent som fikk mer enn 10% av måldosen),  $V_{33\%}$ ,  $V_{50\%}$  for rektum var lavere for CK vs IMRT: 57%, 35%, 27% vs 96%, 59%, 38%. For volumer som fikk lavere doser tenderte CK til å være litt dårligere, f eks  $V_{100\%}$  2.6% vs 2.1% ( $p=0.05$ ), men neppe et funn av klinisk betydning.
23. Ding et al sammenliknet CK med vanlig stereotaksi for 8 lungekreftpasienter (44). Forfatterne fant at de to avleveringsteknikkene ga sammenliknbare resultater ifht målvolumsdekning og dosefordelingen til normalt vev i høydoseområdet. I lavdoseområdet var kvaliteten av CK planene avhengig av tumorlokalisasjon. Tumorer lokalisert ventralt ga bedre planer enn vanlig stereotaksi, mens det motsatte var tilfellet for tumorer lokalisert dorsalt.
24. Yu et al sammenliknet CK med GK, vanlig stereotaksi, 3D-CRT og IMRT ved behandling av et ellipseformet målvolum, 2.5 x 3.5 cm, lokalisert i en tredimensjonal modell av et pasienthode (45). De forskjellige behandlingsteknikkene ga sammenliknbare konformitetsindekser bortsett fra IMRT som kom litt dårligere ut. Ved å studere dose-volum histogrammet for vev utenfor målvolumet (normalvevsbelastning) var det små forskjeller i høydoseområdet, men i lavdoseområdet kom CK dårligst ut mens vanlig stereotaksi ga best resultater. Det bemerkes at dette er en gammel artikkel (2003) og kun er basert på en enkel modell av en tumorform.

## Oversikt over doseplanstudier på Tomotherapy

1. Radiat Oncol. 2016 Feb 27;11(1):29. Accelerated partial breast irradiation using robotic radiotherapy: a dosimetric comparison with tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. Rault E et al. (6).  
Akselerert partiell brystbestråling (APBI) er en ny behandlingsmodalitet hvor behandlingstiden reduseres ved å bruke hypofraksjonering. Det er rapportert at APBI gir dårligere kosmetisk resultat ved bruk av 3D-CRT og IMRT. Studien evaluerer dosimetrisk fordel ved bruk av Cyberknife sammenlignet med IMRT (Tomoterapi) og 3D-CRT. (Bestråling av fantom (n=20)) CK kom fordelaktig ut, mulig på denne måten å redusere dose til OAR.
2. J Med Phys. 2015 Oct-Dec;40(4):190-7. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity modulated radiotherapy, and helical tomotherapy for lung stereotactic body radiotherapy. Kinikar RA et al. (46).  
20 pasienter med medisinsk inoperable «early NSCLC». Retrospektiv gjennomgang av doseplaner. Evaluering av dosimetri ved forskjellige behandlingsteknikker (3D-CRT, IMRT, HT). Fraksjonering 6 Gy x 8. HT ga mest konform plan demonstrert ved R50% og D2cm, lavest mean R50%. 2 cm fra PTV ga HT lavest dose, dermed minst intermediær dosesøl, brattest dosefall. Mean lunge-PTV dose lavest HT. Man kan oppnå signifikant lavere doser til OAR med IMRT og HT uten å måtte kompromisere PTV (konformitet og homogenitet).
3. J Cancer Res Ther. 2015 Apr-Jun;11(2):358-63. Which is the most optimal technique to spare hippocampus?-Dosimetric comparisons of SCRT, IMRT, and tomotherapy. Kothavade V et al. (47).  
Evaluere «høypresisjon» RT teknikker for å spare hippocampus optimalt for å unngå nevrotoksisitet. 10 pasienter med benigne/lavgradige hjernetumores behandlet med fokal konform RT ble replanlagt med HT, IMRT med HD-MLC og stereotaktisk konformal RT (SCRT). Dekning til PTV signifikant bedre ved HT og IMRT. HT og IMRT planene mer homogene. Trend mot signifikant sparing av kontralateral hippokampus ved HT.
4. Tumori. 2015 May-Jun;268-72. Helical tomotherapy for the treatment of anal cancer: a dosimetric comparison with 3D conformal radiotherapy. Ugurluer G et al. (48).  
Standard behandling for analcancer er radiokjemoterapi. Ofte kompleks pga målvolumets utforming utfordrende å spare risikoorganer i bekkenet. Studien sammenlignet dosimetri ved HT og 3DRT. 12 pasienter. 36 Gy til bekkenglandler. Boost 23,4 Gy (totalt 59,4 Gy) til tumor og patologiske lymfeknuter. Ingen forskjell i dosedekning til PTV. Bedre homogenitet ved HT. Lavere dose til OAR ved HT.
5. PLoS One. 2015 Apr 20;10(4). Dosimetric evaluation of intensity-modulated radiotherapy, volumetric modulated arc therapy, and helical tomotherapy for hippocampal-avoidance whole brain radiotherapy. Rong Y et al. (49).  
Total hjernebestråling kan medføre betydelig nevrokognitiv svekkelse. Ved å spare hippokampus kan man begrense dette. Sammenlignet doseplanene for 10 pasienter.

Signifikant bedre homogenitet ved HT. Men VMAT tilfredsstillende også RTOG kriteriene. VMAT avleverte dosen raskest.

6. Rep Pract Oncol Radiother. 2015 Jan 18;20(2): 145-52. Prospective study on dosimetric comparison of helical tomotherapy and 3DCRT for craniospinal irradiation – A single institution experience. Bandurska-Luque A et al. (50).  
Vurdere gjennomførbarheten for HT ved CSI og sammenligne dosimetri ved HT og 3D-CRT. Utfordrende pga langt målvolum. Standard linac kan ikke gi denne behandlingen med kun et felt. 3 pasienter (voksne). HT planene ga bedre dosedekning til PTV med bedre homogenitet. Lavere høydosevolum til OAR ved HT, men større lavdosevolum med denne teknikken.
7. Phys Med 2015 Jun;31(4):360-7. Dosimetric comparison of left-sided whole-breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and volumetric arc therapy. Hacıislamoglu E et al. (51).  
Studien evaluerer dosefordeling og homogenitet ved 4 forskjellige typer IMRT sammenlignet med tangensiell 3D-CRT. 15 pasienter med venstresidig brystkreft. Postoperativ strålebehandling etter brystbevarende kirurgi. Alle modaliteter ga adekvat dosedekning. Bedre homogenitet med IMRT. Lavere max doser til hjerte og lunge ved HT, men høyere doser til motsatt bryst. Høyere lavdosevolum ved HT. Risiko for sekundærcancer.
8. Br J Radiol. 2015 Apr;88(1048). Use of tomotherapy in treatment of synchronous bilateral breast cancer: dosimetric comparison study. Wadasadawala T et al. (52).  
Bilateral brystkreft er en sjelden tilstand. Sammenligner dosimetri ved konvensjonell tangentiell teknikk, HT, TD (Tomo Direct), IMRT. 10 pasienter. Akseptabel dosedekning ved alle teknikker. Signifikant reduksjon i høydosevolum til OAR ved HT. Konklusjon: Studien viser muligheten for å spare dose til hjerte og lunger ved bruk av HT ved bilateral brystkreft.
9. Radiat Oncol. 2014 Nov 26;9:247. Dosimetric comparison between helical tomotherapy and volumetric modulated arc-therapy for non-anaplastic thyroid cancer treatment. Khalifa J et al. (53).  
Sammenligner dosimetri ved VMAT og HT ved postoperativ RT ved tyreoidcancer. 12 pasienter inkludert. Begge teknikkene ga gode doseplaner med lite forskjeller i dosimetri. Med HT oppnådde man lavere dose til spinalkanalen.
10. J Cancer Res Ther. 2014 Jul-Sep;10(3):575-82. Rapid Arc, helical tomotherapy, sliding window intensity modulated radiotherapy and three dimensional radiation for localized prostate cancer: a dosimetric comparison. Kinkhikar RA et al. (54).  
60 (PTV)-66,25(CTV) Gy med 25-30 fraksjoner. Alle IMRT-teknikker signifikant bedre enn 3D-CRT. HT bedre mtp dose til OAR.
11. Biomed Res Int. 2014;2014:741326. Left-sided whole breast irradiation with hybrid-IMRT and helical tomotherapy dosimetric comparison. Shiao AC et al. (55).

Teknikkene sammenlignet mtp lungedose, hjertedose og dose til motsatt bryst. 20 pasienter inkludert. 50,4 Gy med 28 fraksjoner. Lik målvolumsdekning. Bedre homogenitet og konformitet ved Tomoterapi. (55).

12. J Radiat Res. 2015 Jul;56(4):717-26. Dosimetric comparison of three different treatment modalities for total scalp irradiation: the conventional lateral photon-electron technique, helical tomotherapy, and volumetric-modulated arc therapy. Song JH et al. (56).  
Valgte en single voksen modell case og sammenlignet dosimetri for de 3 planene. 6 MV photon beams. 60 Gy med 30 fraksjoner. Best konformitet og dosedekning ved HT og verst ved LPE. Høyest dose til hippokampus ved VMAT. Ikke nødvendig med bolus ved HT.
13. Phys Med. 2014 jun;30(4):497-502. A dosimetric comparison of IMRT versus helical tomotherapy for brain tumores. Skorska M et al. (57).  
45 behandlingsplaner ble retrospektivt kalkulert for 15 pasienter. 3 forskjellige behandlingsplaner pr pasient. Oppnår konforme og homogene planer vha begge teknikker. Muligheter til å spare OAR ved begge modaliteter.
14. Med Dosim. 2014 Summer;39(2):163-8. A dosimetric comparison of 3D-CRT, IMRT, and static tomotherapy with an SIB for large and small breast volumes. Michalski A et al. (58).  
Venstresidig brystbestråling med SIB. 20 pasienter. Delt i 2 grupper: Små og store brystvolum. 45 Gy i 20 fraksjoner. SIB 56 Gy i 20 fraksjoner. Adekvat dosedekning til PTV ved alle modaliteter. Bedre homogenitet ved Tomoterapi. Lavere hjerte og lungedose ved Tomoterapi. IMRT bedre enn 3D-CRT.
15. Med Dosim. 2014 Spring;39(1):44-9. Dosimetric difference amongst 3 techniques: TomoTherapy, sliding-window intensity-modulated radiotherapy (IMRT), and Rapid Arc radiotherapy in the treatment of late stage nasopharyngeal carcinoma (NPC). Lee FK et al. (59).  
10 pasienter med stadium III og IV NPC inkludert. Alle 3 teknikker oppnådde lik målvolumsdekning. Signifikant lavere doser til linsener og mandibel ved Tomoterapi. Best homogenitet ved Tomoterapi. Signifikant lavere dose til øye og normalvev ved RapidArc. I tillegg lavere total MU og kortere avleveringstid.
16. Z Med Phys. 2014 Sep;24(3):211-5. Accuracy of out of field dose calculation of tomotherapy and cyberknife treatment planning systems: a dosimetric study. Schneider U et al. (60).  
Senbivirkninger som sekundærcancer har fått økt oppmerksomhet etterhvert som kurasjonsratene går opp. Ofte blir dosefordeling kalkulert vha et kommersielt behandlingssystem (TPS) som man kan estimere risiko for stråleindusert sekundærcancer. For områder utenfor feltgrensene er nøyaktigheten ukjent. Målet med studien er å utvikle et verktøy som måler dosen «out of field». Dosimetre målte absorbert dose på et fantom på 184 lokalisasjoner. Sammenlignet med kalkulasjonene fra TPS. TPS underestimerte dosen langt fra målvolumet. CK underestimerte dosen 40 cm fra PTV grensen med en faktor på 60. Tomoterapi med en faktor på 2. TPS kan da brukes

inntil 10 cm fra feltgrensen og Tomoterapi inntil 35 cm. Det anbefales ikke å bruke out-of-field doser fra CK TPS for å beregne risiko for sekundær cancer.

17. BMC Cancer 2013 Nov 1; 13:515. SmartArc-based volumetric modulated arc therapy for endometrial cancer: a dosimetric comparison with helical tomotherapy and intensity-modulated radiation therapy. Yang R et al. (61).  
Retrospektiv studie med 9 pasienter. 3 planer pr pasient. VMAT-S planen like bra kvalitet. Signifikant kortere avleveringstid og færre MU. Mer homogen dosedekning til PTV. Lavere høydosevolum til OAR ved VMAT-S i forhold til IMRT.
18. Radiat Oncol. 2013 Oct 25;8:247. Dose to organs at risk in the upper abdomen in patients treated with extended fields by helical tomotherapy: a dosimetric and clinical preliminary study. Bresciani S et al. (62).  
Er det trygt og gjennomførbart med store felt med HT? 29 pasienter med bekken- og paraaortale lymfeknuter. 50,4/54 Gy til elektive områder og 60-70,5 Gy mot tumor. Median follow up 17,6 mnd. 4 (13,8%) pasienter med grad 3 hematologisk akutt toksisitet. 10 pasienter med grad 1-2 GI-tox. EF (extended field) med Tomoterapi er trygt og effektivt med minimal akutt og subakutt toksisitet.
19. Biomed Res Int. 2013;2013:513708. Low-dose-area-constrained helical TomoTherapy-based whole breast radiotherapy and dosimetric comparison with tangential field-in-field IMRT. Qiu J et al. (63).  
10 pasienter med venstresidig brystkreft ble planlagt med begge metodene. Lik dosedekning til målvolum. Konformitet og homogenitet bedre for HT. Lavere dose til OAR samt akseptabelt lavdosevolum sammenlignet med IMRT.
20. Phys Med. 2014 May;30(3):280-5. Is IMAT the ultimate evolution of conformal radiotherapy? Dosimetric comparison of helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer in a planning study. Servagi Vernat S et al. (64).  
30 pasienter med indikasjon for bilateral halsbestråling. Planlagt med HT og VMAT. Lik dosedekning til PTV og akseptable doser til OAR. Små dosimetrisk forskjeller. Nær maksimumsdose til PRV medulla og hjernestamme lavere ved HT. Større volum normalvev bestrålt til doser 4-20 Gy større ved HT. Konklusjon: Ingen forskjell.
21. Radiat Oncol. 2013 Jul 16;8:181. A comparison of dosimetric parameters between tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in rectal cancer. Yu M et al. (65).  
«Redesign» av 3D-CRT planer for 20 cancer recti pasienter som hadde gjennomgått preoperativ RT med Tomoterapi. Konklusjon: Bedre dosedekning og signifikant dosereduksjon til OAR ved Tomoterapi sammenlignet med 3D-CRT.
22. J Appl Clin Med Phys. 2013 Jul 8;14(4):4065. Lung SBRT: dosimetric and delivery comparison of RapidArc, TomoTherapy, and IMR. Weyh A et al. (66).  
8 pasienter med perifer primær lungecancer. Strålebehandlet til 48 Gy (Stereotaksi).

Bedre dosimetri ved HT, redusert max dose til ribbein. RA og IMRT like bra for pasienter med svulster som lå et stykke fra thoraxveggen. Kortest behandlingstid ved RA.

23. *Technol Cancer Res Treat.* 2013 Dec;12(6):485-91. Radiotherapy for esophageal cancer using simultaneous integrated boost techniques: dosimetric comparison of helical TomoTherapy, Volumetric-modulated Arc Therapy (RapidArc) and dynamic intensity-modulated radiotherapy. Wang YC et al. (67).  
12 pasienter med lokalavansert øsofagus cancer. 54/60 Gy i 30 fraksjoner. Adekvat dosedekning til målvolument og sparing av risikoorganer for øsofagus cancer behandlet med SIB-teknikk. Bedre konformitet og homogenitet ved Tomoterapi, samt lavere lungedose. Lavest MU og kortest behandlingstid ved RapidArc, samt høyere lavdosevolum til lungene. Det anbefales å gjøre kliniske studier for å vurdere klinisk nytte.
24. *J Appl Clin Med Phys.* 2013 May 6;14(3):4210. A comparison of the dosimetric effects of intrafraction motion on step-and-shoot, compensator, and helical tomotherapy-based IMRT. Waghorn BJ et al. (68).  
Intrafraksjonell bevegelse ved IMRT kan medføre avvik mellom planlagt og gitt dose. 7 pasienter med tumor pulm. Forskjellene mellom disse modalitetene små, og sannsynligvis ikke klinisk signifikant.
25. *Onco Targets Ther.* 2012;5:245-53. Helical tomotherapy provides efficacy similar to that of intensity-modulated radiation therapy with dosimetric benefits for endometrial carcinoma. Hsieh CH et al. (69).  
31 pasienter med endometriecancer inkludert. Postoperativ RT. Konklusjon: HT er like effektiv som IMRT. Bedre konformitet og homogenitet. Lavere dose til OAR. Prospektive kliniske studier nødvendig for å evaluere klinisk nytte.
26. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Feb 1;85(2):549-54. A dosimetric comparison of tomotherapy and volumetric modulated arc therapy in the treatment of high-risk prostate cancer with pelvic nodal radiation therapy. Pasquier D et al. (70).  
10 pasienter. VMAT og HT ga like, konforme planer. Små statistiske forskjeller. Mer homogen dose ved HT, mens VMAT ga kortere behandlingstid.
27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1;84(5):1220-5. The dosimetric effect of intrafraction prostate motion on step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy plans: magnitude, correlation with motion parameters, and comparison with helical tomotherapy plans. Langen KM et al. (71).  
Intrafraksjonell prostatabevegelse data fra 486 fraksjoner og 15 pasienter. Dosimetrisk konsekvens av intrafraksjonell prostatabevegelse på CTV er generelt liten. I bare 4% av alle fraksjoner ble påvirkning av dosimetrien mer enn 1% i CTV. Kumulativ effekt enda mindre (pga flere fraksjoner). Altså intrafraksjonell bevegelse har liten påvirkning av dosimetrien til CTV.
28. *Radiother Oncol.* 2012 Sep;104(3):324-30. Volumetric modulated arc therapy for nasopharyngeal carcinoma: a dosimetric comparison with TomoTherapy and step-and-

shoot IMRT. Lu SH et al. (72).

20 pasienter med NPC behandlet med HT ble replanlagt med VMAT og IMRT (7-9 felt). 70/60/54 Gy i 33 fraksjoner. SIB. Lik dosedekning. HT mest konform/homogen. VMAT og HT bedre mtp dose til hjernestamme/medulla spinalis. Kortest behandlingstid for VMAT.

29. Radiother Oncol. 2011 Dec;101(3):431-7. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, RapidArc, and a novel IMRT & Arc technique for esophageal carcinoma. Martin S et al. (73).

8 pasienter behandlet med HT replanlagt for RA og IMRT&Arc. IMRT og Arc teknikk er gode alternativer for behandling av øsofagus cancer i thorax. Lave doser til hjerte og lunger og god dekning til PTV. HT er et godt alternativ for behandling av øsofagus cancer hvor deler av thorax er involvert pga bedre dosekonformitet. RapidArc teknikk leverte gode doseplaner når det ble brukt flere "arcer", lave lungedoser på bekostning av høyere hjertedoser.

30. Chin Med J (Engl). 2011 Jun;124(11):1667-71. Dosimetric comparison between helical tomotherapy and intensity-modulated radiation therapy plans for non-small cell lung cancer. Meng LL et al. (74).

Serie med 10 pasienter som ble planlagt med begge modaliteter. Dosedekning, konformitet og homogenitet i målvolum tilfredsstillende ved begge teknikker, men bedre homogenitet ved HT-plan sammenlignet med IMRT. Høydosevolumet og gjennomsnittsdosen til lunger gikk ned, men lavdosevolumet ble høyere ved HT-plan ( $p < 0,05$ ). Maksimumsdosen til spinalkanal, hjerte, øsofagus og trakea ble lavere ved HT-plan sammenlignet med IMRT, men forskjellene var ikke statistisk signifikante. Konklusjon: HT planene leverer bedre dosefordeling, dosegradient og lavere dose til risikoorganer. Teknikken kan redusere høydosevolum og gjennomsnittsdose til lunger, men leverer større lavdosevolum.

31. Radiat Prot Dosimetry. 2011 Jul;146(1-3):364-6. Supine linac treatment versus tomotherapy in craniospinal irradiation: planning comparison and dosimetric evaluation. Hong JY et al. (75).

3 pasienter med CNS germinom. Tomoterapi viste «excellent» homogen dosefordeling og høy grad av konformitet

32. Technol Cancer Res Treat. 2011 Apr;10(2):179-85. Does helical tomotherapy improve dose conformity and normal tissue sparing compared to conventional IMRT? A dosimetric comparison in high risk prostate cancer. Murthy V et al. (76).

74 Gy i 37 fraksjoner mot prostata og 55 Gy i 37 Gy mot bekkenglandler. Bedre homogenitet, dekning av målvolum og konformitet ved HT. I tillegg bedre mtp dose til OAR.





DET KONGELIGE  
HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENT

Statsråden

22 FEB 2016

ØIE Medical AS  
Per Berg  
ØIE Eiendomsutvikling  
Jernbanegata 8  
2004 LILLESTRØM

Deres ref

Vår ref

16/221-

Dato

17.02.2016

### **Økt kvalitet og kapasitet i strålebehandlingstilbudet for norske kreftpasienter**

Jeg viser til Øie Medicals brev av 8. september og også til møtet som ble avholdt med departementets politiske ledelse den 27. mars 2014.

Stråleterapibehandling med Cyberknife og TomoTherapy er nye behandlingsmetoder mot kreft. Metodene ble derfor meldt inn i nasjonalt system for innføring av nye metoder. Dette systemet legger til rette for at det blir gjort grundige vurderinger av nye metoder ved bruk av såkalte metodevurderinger. Metodevurderingene gjennomføres i tråd med internasjonale standarder og undersøker om metoden er trygg og effektiv, sykdommens alvorlighet, behandlingens nytte, og om kostnadene ved behandlingen står i et rimelig forhold til nytten. Bestillerforum RHF er ansvarlige for å bestille metodevurderinger. Beslutningsforum RHF bruker metodevurderingene som grunnlag for beslutninger om metoden skal etableres som praksis i spesialisthelsetjenesten. Mer informasjon om systemet finnes på nettsiden nyemetoder.no.

Som Øie Medical er kjent med ble saken vurdert av Bestillerforum RHF den 15. desember 2014, der følgende beslutning ble tatt:

"Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt. Saken utsettes til de fire RHFene har gjennomgått ulike stråleterapiteknologier som er aktuelle/ønskelige for fremtiden."

Fagdirektørene i de regionale helseforetakene har nylig besluttet å nedsette en spesialistgruppe med en onkolog fra hver helseregion som skal foreta en avgrenset utredning av hvilken rolle de to systemene Cyberknife og Tomotherapy kan få i fremtiden, og en avklaring av om det finnes andre nye systemer for ekstern stråleterapi det kan være aktuelt å bruke i fremtiden. Gitt positivt utfall, vil det bli gjort en mer omfattende utredning. Arbeidet anslås å ta om lag 2 måneder fra gruppen er nedsatt.

Dersom det inneværende år skulle bli inngått avtale om bruk av Cyberknife og TomoTherapy vil behandlingen bli inkludert i ISF-grunnlaget og komme til utbetaling til regionalt helseforetak. Siden ISF-systemet (DRG-grupperingen) ikke er lagt til rette for denne spesifikke behandlingsformen, vil høyst sannsynlig ISF-refusjonen være relativt lav sett i forhold til kostnadene.

Med hensyn til både de etablerte beslutningsstrukturer og også at Øie Medical allerede har hatt anledning til å presentere sitt syn i møte med departementets politiske ledelse, er det fra departementets side ikke behov for ytterligere møter i saken.

Med hilsen



Bent Høie

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard  
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 24. august 2016

## **Sak til beslutning – Nytte av og behov for TomoTherapy System og CyberKnife System**

Herved oversendes rapporten: Nytte av og behov for TomoTherapy System og CyberKnife System».

### Bakgrunnen for rapporten:

Leverandørene Øie Medical AS og Accuray Equipment GmbH har sendt inn to systemer for stråleterapi, Tomotherapy System og Cyberknife System, til vurdering i Nye metoder.

Bestillerforum RHF fant i møte 15.12.14. det ikke riktig å starte noen egne metodevurderinger for disse systemer separat. Selv om det ikke er foretatt noen endelig beslutninger, må en innføring av en eller begge systemer sees i lys av de planer som allerede foreligger for utvikling av stråleterapi i Norge. Dette gjelder spesielt innføring av protonbehandling, og eventuelt senere innføring av stråleterapi med tyngre partikler.

På denne bakgrunn gjennomføres en avgrenset utredning av hvilken rolle de to systemene Cyberknife og Tomotherapy kan få i fremtiden, og en avklaring av om det finnes andre nye systemer for ekstern stråleterapi det kan være aktuelt å bruke i fremtiden.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra utredningsgruppen til gjennomgang og beslutningen i Bestillerforum RHF sitt møte 22.08.2016 ble: Saken oversendes til de regionale helseforetak for beslutning.

### **Med vennlig hilsen**

Ellen Nilsen  
Sekretariatet  
Nye metoder  
E.mail: [Nyemetoder@helsedir.no](mailto:Nyemetoder@helsedir.no)  
Tlf.: 24 16 37 91

Helsedirektoratet  
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2  
[www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no)

Møtedato: 26. september 2016

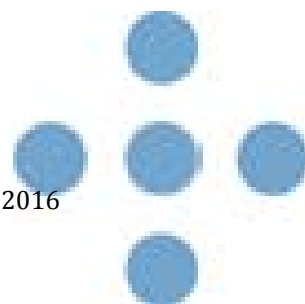
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:

Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:

Bodø, 16.9.2016



## Sak 55-2016

## Prinsipp om lik pris på legemidler som brukes på ulike indikasjoner

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.*

*Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.*

### Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Prinsipp om lik pris på legemidler som brukes på ulike indikasjoner* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Avtaleprisen for et legemiddel skal gjelde for alle godkjente indikasjoner.

Bodø, den 16. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Prinsipp om lik pris på legemidler som brukes på ulike indikasjoner*

## NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:  
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:  
Bodø, 12.09.16

**Til:** Adm. dir. Lars Vorland  
**Fra:** Fagdirektør Geir Tollåli

### **Sak til Beslutningsforum 26.09.2016 - Prinsipp om lik pris på legemidler som brukes på ulike indikasjoner**

#### **Hva saken omhandler i korte trekk**

Det foreslås i denne saken å fastslå prinsippet om at det skal være én pris for et legemiddel for alle godkjente indikasjoner.

#### **Bakgrunn for saken**

I mandat og retningslinjer til Helseforetakenes Innkjøpsservice AS (HINAS) (sak34/2016) står det at *ved fremtidig utvidelse av indikasjoner skal avtaleprisen etter anbud gjelde for alle godkjente indikasjoner*. Tilsvarende føringer er formulert i beslutninger tatt av Beslutningsforum. Det er ønskelig at dette prinsippet framkommer i en enkeltbeslutning i Beslutningsforum.

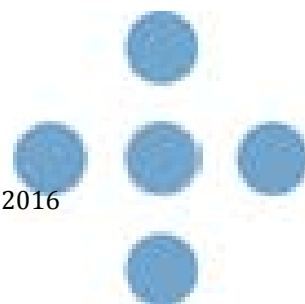
#### **Forslag til beslutning:**

Avtaleprisen for et legemiddel skal gjelde for alle godkjente indikasjoner.

Møtedato: 26. september 2016  
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:  
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:  
Bodø, 16.9.2016



## Sak 56-2016

## Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B - oversikt

### Formål

Det vises til møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. april 2016, sak 30-2016  
*Eventuelt - sak B ad. Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder.*

Beslutningsforum for nye metoder fattet følgende beslutning:  
*Beslutningsforum for nye metoder ber Statens Legemiddelverk om å utarbeide og vedlikeholde en slik oversikt fortløpende. Oversikten legges frem i hvert møte i Beslutningsforum for nye metoder til orientering.*

Vedlagt oversendes oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert pr. 10. august 2016.

### Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder tas til orientering.

Bodø, den 16. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Vedlegg: Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B – oversikt pr. 16. september 2016

<b>Ferdigstilt 2014</b>	<b>ID nr</b>	<b>Preparat</b>	<b>Virkestoff</b>	<b>Indikasjon</b>	<b>Kostnad per QALY, listepris</b>	<b>Beslutning</b>
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkcancer	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000	Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaxel	Prostatakreft	1,25 mill	Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entans	Brystkreft	1,4 mill	Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
<b>Ferdigstilt 2015</b>						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000	Ja

	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakraft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakraft	630 000 - 830 000	Ja
<b>Ferdigstilt 2016</b>						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Ikke besluttet enda
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Ikke besluttet enda
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Ikke besluttet enda
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ikke besluttet enda



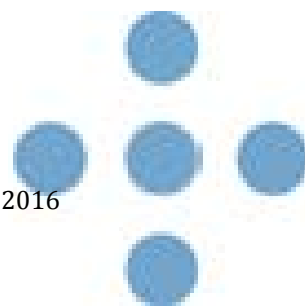
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ikke besluttet enda
--	------------	----------	---------------	------------	-----------	---------------------

Møtedato: 26. september 2016

Arkivnr.:  
2014/182-185/012

Saksbeh/tlf:  
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:  
Bodø, 16.9.2016



**Sak 57-2016**

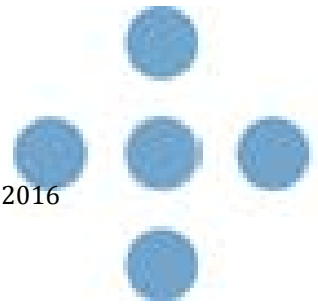
**Eventuelt**

Møtedato: 26. september 2016

Arkivnr.:  
2014/182-182/012

Saksbeh/tlf:  
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:  
Bodø, 26.9.2016



## Sak 58-2016

## Referatsaker

Vedlagt oversendes kopi av følgende dokumenter:

1. E-post med vedlegg av 21. september 2016 fra Roche Norge AS ad. vurdering av rabattløsning for Bevacizumab (Avastin®) ved livmorhalskreft, jf. sak 51-2016  
*Saken er etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt saksliste.  
Saksdokumentet er unntatt offentlighet, jf. Offl § 23, 1. ledd.  
Kopi av e-post med vedlegg var lagt frem ved møtestart.*
2. E-post med vedlegg av 21. september 2016 fra Roche Norge AS ad. sak nr. 55-2016 ved Besslutningsforums møte den 26. september  
*Saken er etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt saksliste.  
Kopi av e-post med vedlegg var lagt frem ved møtestart.*

### Forslag til beslutning:

Framlagte saker tas til orientering.

Bodø, den 26. september 2016

Lars Vorland  
Adm. direktør

Fra: Walen, Line[line.walen@roche.com] Dato: 21.09.2016 20:47:10 Til: RHF-Postmottak Tittel: Innspill til sak 55-2016 ved Beslutningsforums møte den 26. september

Til Beslutningsforum

### **Sak nr. 55-2016 ved Beslutningsforums møte den 26. september**

Legemiddelselskapet Roche ønsker å gi innspill til sak 55-2016 "Prinsipp om lik pris på legemidler som brukes på ulike indikasjoner".

Vedlagt følger **Roche' innspill til høring i forbindelse med Prioriteringsmeldingen**, som vi mener vil kunne være et nyttig innspill til temaet.

Roche mener at det bør vurderes å innføre indikasjonsbasert prising for legemidler. Dagens prissystem ved sykehusene hindrer i økende grad legemiddelprodusenter i å kunne gi de pristilbud som er nødvendig for at sykehusene skal være villig til å ta nye legemidler i bruk. Legemiddelfirmaet Roche foreslår løsninger på både kort og lengre sikt.

Roche forstår at myndighetene står overfor vanskelige prioriteringer. Vi ønsker å samarbeide med norske myndigheter for å utvikle det nasjonale rabattsystemet slik at nye prisløsninger kan tas i bruk til det beste for pasienter og samfunn.

Ta gjerne kontakt ved spørsmål eller synspunkter til våre innspill.

**Med vennlig hilsen**

**Line Walen**

Director of Market Access, Public Affairs, Communication  
Roche Norway

Phone: +47 22 78 90 00

Mobile: +47 41 54 95 12

E-mail: [line.walen@roche.com](mailto:line.walen@roche.com)

----- Forwarded message -----

From: **Line Walen** <[line.walen@roche.com](mailto:line.walen@roche.com)>

Date: 2016-09-21 13:10 GMT+02:00

Subject: Innspill til sak 55-2016 ved Beslutningsforums møte den 26. september

To: Vorland Lars <[lars.vorland@helse-nord.no](mailto:lars.vorland@helse-nord.no)>, "Schem, Baard-Christian" <[Baard-Christian.Schem@helse-vest.no](mailto:Baard-Christian.Schem@helse-vest.no)>, [nyemetoder@helsedir.no](mailto:nyemetoder@helsedir.no), [fagdirektorsekretariatet@helse-vest.no](mailto:fagdirektorsekretariatet@helse-vest.no)

Til Beslutningsforum

### **Sak nr. 55-2016 ved Beslutningsforums møte den 26. september**

Legemiddelselskapet Roche ønsker å gi innspill til sak 55-2016 "Prinsipp om lik pris på legemidler som brukes på ulike indikasjoner".

Vedlagt følger **Roche' innspill til høring i forbindelse med Prioriteringsmeldingen**, som vi mener vil kunne være et nyttig innspill til temaet.

Roche mener at det bør vurderes å innføre indikasjonsbasert prising for legemidler. Dagens prissystem ved sykehusene hindrer i økende grad legemiddelprodusenter i å kunne gi de pristilbud som er nødvendig for at sykehusene skal være villig til å ta nye legemidler i bruk. Legemiddelfirmaet Roche foreslår løsninger på både kort og lengre sikt.

Roche forstår at myndighetene står overfor vanskelige prioriteringer. Vi ønsker å samarbeide med norske myndigheter for å utvikle det nasjonale rabattsystemet slik at nye prisløsninger kan tas i bruk til det beste for pasienter og samfunn.

Ta gjerne kontakt ved spørsmål eller synspunkter til våre innspill.

### **Med vennlig hilsen**

#### **Line Walen**

Director of Market Access, Public Affairs, Communication  
Roche Norway

Phone: +47 22 78 90 00

Mobile: +47 41 54 95 12

E-mail: [line.walen@roche.com](mailto:line.walen@roche.com)

Visit us at:

[www.roche.no](http://www.roche.no)

[www.roche.com](http://www.roche.com)

Confidentiality Note: This message is intended only for the use of the named recipient(s) and may contain confidential and/or privileged information. If you are not the intended recipient, please contact the sender and delete this message. Any unauthorized use of the information contained in this message is prohibited).

Til:  
Stortinget: Helse- og Omsorgskomiteen  
0026 Oslo  
v/ Saksordfører Ruth Grung

**Roche - Høringssvar: Meld St. 34 (2015-2016) Verdier i pasientens helsetjeneste, Melding om prioritering**

Roche er ledende innen forskningsbaserte helsetjenester med fokus både på legemidler og diagnostikk. Roche er verdens største bioteknologiselskap med innovative medisiner innen onkologi, immunologi, infeksjonssykdommer, oftalmologi og nevrologi. Roche' strategi for persontilpasset behandling tar sikte på å forske frem og utvikle medisin og diagnostikk som i betydelig grad bedrer folks liv og helse.

Roche er positiv til at det legges frem en prioriteringsmelding for helsesektoren, og håper og tror at dette vil bidra til et godt utgangspunkt for en videre utvikling av norsk legemiddelpolitikk. Vi ønsker i den forbindelse å komme med følgende innspill til prioriteringsmeldingen:

**Det bør vurderes å innføre indikasjonsbasert prising for legemidler. Dagens prissystem ved sykehusene hindrer i økende grad legemiddelprodusenter i å kunne gi de pristilbud som er nødvendig for at sykehusene skal være villig til å ta nye legemidler i bruk. Legemiddelfirmaet Roche foreslår løsninger på både kort og lengre sikt, til det beste for pasienter og samfunn.**

**Problemstilling**

Mange legemidler kan behandle flere sykdommer (indikasjoner). Ett legemiddel vil av naturlige årsaker gi ulik helsegevinst ved ulike sykdommer. Når én pasientgruppe kan få ett ekstra leveår fra en kreftmedisin, kan en annen pasientgruppe kanskje få halvparten så mye fra den samme medisinen. Når myndighetene vurderer å ta i bruk et legemiddel ved sykehus, vil de vurdere om kostnadene ved behandlingen står i et rimelig forhold til helsegevinsten ved hver spesifikk sykdom. Dette fører enkelte ganger til at prisen som er akseptabel ved én sykdom blir uakseptabel ved en annen, fordi helsegevinsten varierer fra sykdom til sykdom.

I dag insisterer myndighetene på kun én pris for et legemiddel, uansett hvilken sykdom det brukes til å behandle. Dette er nylig blitt et prinsipp fra Beslutningsforum ved sykehusene. Når prisen anses som for høy ved enkelte sykdommer, vil ikke myndighetene ta legemiddelet i bruk for alle sykdommene, og enkelte pasientgrupper går dermed glipp av behandlingsalternativer. Samtidig har ikke vi som leverandør noen mulighet, i dagens system, til å tilby en rabatt kun for den spesifikke sykdommen myndighetene faktisk vurderer. Myndighetene krever at en rabatt gis for all bruk av legemiddelet. Vi ønsker å tilby rabatter som møter myndighetenes krav ved hver sykdom, men det vil ofte være umulig å gi en betydelig rabatt som går utover den indikasjonen som myndighetene vurderer. Myndighetene ber altså om en rabatt som vil gjelde også for andre indikasjoner enn den som er til vurdering.

Vi oppfatter det som urimelig at myndighetene på den ene siden ønsker å vurdere og prioritere basert på legemiddelbruk for spesifikke sykdommer, samtidig som man insisterer på at prisen ikke skal vurderes og behandles på samme måte. Dette mener vi er inkonsistent. Det bør derfor innføres muligheter til å gi rabatter som samsvarer med den helsegevinsten legemiddelet gir ved ulike sykdommer, når prisen anses som for høy. Dette vil samsvare med den prioriteringen myndighetene gjør når de vurderer behandlinger for spesifikke sykdommer.

**Løsningsforslag**

Ved indikasjonsbasert prising får vi som produsent større fleksibilitet til å gi betydelige rabatter for spesifikke sykdommer. Dette vil kunne ivareta myndighetenes samfunnsøkonomiske krav til behandlingen ved at prisen og kostnaden står i et rimelig forhold til helsegevinsten. Dette åpner for at legemidler kan brukes til flere sykdommer og pasientgrupper enn i dagens system, fordi flere legemidler vil kunne godkjennes for bruk. Denne problemstillingen er svært aktuell, fordi flere legemidler enn før kan behandle flere sykdommer. Derfor

er det på tide å tenke på utvikling av prissystemet for å unngå at pasienter blir hindret i å få tilgang til nye og effektive legemidler.

#### Løsninger på kort og lengre sikt

Det kan tenkes flere muligheter for indikasjonsbasert prising. Roche foreslår å åpne for vektet rabatt som vil kunne løse utfordringen i dag, samt registerløsninger som vil være en løsning på noe lengre sikt.

Vektet rabatt er en løsning der ønsket rabatt for aktuelle sykdom ses i forhold til all bruk av legemiddelet. En vektet rabatt vil kunne gi myndighetene den innsparingen som er nødvendig for å gi balanse mellom kostnader og helsegevinst for den aktuelle sykdommen, samtidig som rabatten gis som en flat rabatt slik myndighetene er vant til i dagens prissystem. Dette er altså mulig å ta i bruk umiddelbart, og innebærer ingen ekstra administrasjon. Sykehussystemet sier at de av prinsipp ikke vil gå inn på en slik løsning. Dette er vanskelig å forstå når vi vet at dette er praktisk mulig i dag, myndighetene får den innsparingen de ønsker, og at pasienter vil kunne få tilgang til nye, effektive legemidler.

Roche tar også til orde for å videreutvikle nasjonale registre, slik som Pasientregisteret eller Kreftregisteret, for å etablere en oversikt over hvor mange pasienter som bruker et legemiddel til spesifikke sykdommer. Rabatter kan enkelt gis basert på en slik oversikt. Norge bør derfor styrke dagens registre. Et slikt register vil styrke erfaring og kunnskap om effekt, og dokumentere omfanget av behandling. På den måten kan beslutningstagerne vite hvilken helsegevinst et legemiddel gir for en gitt pasientgruppe.

#### Unngå todelt helsevesen

Vi mener at indikasjonsbasert prising kan bidra til å unngå et todelt helsevesen, slik mange politikere frykter. Hvis vi opprettholder dagens system vil «pasienter med likeartede behov få ulik behandling» ved at de med flere ressurser, eller private helseforsikringer, får de nødvendige medisinene dekket, mens resten av befolkningen ikke får den samme tilgangen til medisinene.

#### Samarbeide til det beste for pasienter og samfunn

Roche forstår at myndighetene står overfor vanskelige prioriteringer. Vi ønsker å samarbeide med norske myndigheter for å utvikle det nasjonale rabattsystemet slik at nye prisløsninger kan tas i bruk til det beste for pasienter og samfunn.

Hvis nye prisløsninger ikke innføres vil dette ramme pasienter i nær fremtid, da det i økende grad vil komme legemidler som kan behandle flere sykdommer. Allerede i dag blir legemidler avvist som følge av et rigid prissystem i det norske sykehussystemet. Dette setter Norge i en særstilling fordi legemidler som tas i bruk i land vi vanligvis sammenligner oss med, ikke blir tilgjengelig for norske pasienter på grunn av et prinsipp hos myndighetene.

Indikasjonsbasert prising er allerede tatt i bruk i andre land i Vest-Europa. Vi mener at disse innovative og nye prisløsningene svarer på politikernes ønsker om økt fokus på verdi av behandling.

Vi takker komitéen for at vi fikk komme med dette høringsinnspillet, og stiller vår ekspertise til disposisjon. Vi bidrar gjerne med nærmere utdypning av disse viktige tema, og håper dette vil bidra til at norske pasienter får bedre tilgang til nye og effektive legemidler.

Med vennlig hilsen



Line Walen  
Director of Market Access, Public Affairs, Communication  
Roche Norge