

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

- Sted:** Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen
- Tidspunkt:** Mandag 22. oktober. Kl. 15:30-17:00
- Deltakere:** Helse Vest RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Nord RHF v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
- Kopi:** Michael Vester, Helse Sør-Øst RHF
Thomas Blix Grydeland, Helse Vest RHF
Sabrina Johannessen, Helse Vest RHF
Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF
Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF
Hege Bue, Statens legemiddelverk
Camilla Hjelm, Statens legemiddelverk
Trygve Ottesen, Folkehelseinstituttet
Kåre Birger Hagen, Folkehelseinstituttet
Eva Friberg, Statens strålevern
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Ingrid Dirdal, fagdirektørsekretariatet, Helse Vest RHF
Randi Midtgard Spørck, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Hanna Eikås Klem, Sekretariatet Nye metoder
Lilly Shi, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

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

Sak 151-18 Protokoll fra møte 24. september 2018. *Til orientering.*

NYE METODER

Sak 152-18	<u>Forslag ID2018_082_Sigla 3.0 EEG basert teknologi for utredning av demens. Til drøfting.</u>
Sak 153-18	<u>Forslag ID2018_083_Korsettbehandling av skoliosepasienter. Til drøfting.</u>
Sak 154-18	<u>Forslag ID2018_084_Artroskopisk ryggkirurgi - kikkhullskirurgi. Til drøfting.</u>
Sak 155-18	<u>Forslag/metodevarsel ID2018_089_Fingolimod (Gilenya) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge. Til drøfting.</u>
Sak 156-18	<u>Forslag ID2018_090_Palbociklib (Ibrance) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling. Til drøfting.</u>
Sak 157-18	<u>Forslag ID2018_105_Botox injeksjon til behandling av refraktær migrene. Til drøfting.</u>
Sak 158-18	<u>Metodevarsel ID2018_091_Eptacog alfa (Novo Seven) til bruk hos pasienter med blodplatedefekt av typen Glanzmanns trombasteni uten antistoffer mot blodplater, eller der blodplater for tilførsel ikke er lett tilgjengelig. Til drøfting.</u>
Sak 159-18	<u>Metodevarsel ID2018_092_Lorlatinib til andrelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft. Til drøfting.</u>
Sak 160-18	<u>Metodevarsel ID2018_093_Lanadelumab til behandling av arvet angioødem. Til drøfting.</u>
Sak 161-18	<u>Metodevarsel ID2018_094_Dacomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Til drøfting.</u>
Sak 162-18	<u>Metodevarsel ID2018_095_L-Glutamin til behandling av sigdcelleanemi. Til drøfting.</u>
Sak 163-18	<u>Metodevarsel ID2018_096_Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter. Til drøfting.</u>
Sak 164-18	<u>Metodevarsel ID2018_097_Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Til drøfting.</u>
Sak 165-18	<u>Metodevarsel ID2018_098_Turoktokog alfa pegol til behandling av hemofili A. Til drøfting.</u>
Sak 166-18	<u>Metodevarsel ID2018_099_Cemiplimab ved behandling av kutant plateepitelkarsinom. Til drøfting.</u>
Sak 167-18	<u>Metodevarsel ID2018_100_Pegvaliasen til behandling av Føllings sykdom (fenyلكetonuri). Til drøfting.</u>
Sak 168-18	<u>Metodevarsel ID2018_101_Dupilumab (Dupixent) som tilleggsbehandling til pasienter med moderat til alvorlig astma. Til drøfting.</u>
Sak 169-18	<u>Metodevarsel ID2018_102_Abatacept (Orencia) til behandling av juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt). Til drøfting.</u>

NYE METODER

- Sak 170-18 Metodevarsel ID2018_103_Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til førstelinjebehandling avansert nyrecellekarsinom. *Til drøfting.*
- Sak 171-18 Metodevarsel ID2018_104_Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB). *Til drøfting.*
- Sak 172-18 Oppdrag om hurtig metodevurdering på ID2017_051_Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling. Notat fra Statens legemiddelverk med spørsmål om avbestilling av oppdrag. *Til drøfting.*
- Sak 173-18 Forslag ID2018_071_Lutetium 177- PSMA basert behandling av prostatakreft. Oppfølging av Sak 119-18 (Bestillerforum RHF 27.08.2018). Notat fra Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 174-18 Eventuelt

Protokoll fra møte i Bestillerforum RHF

Sted: Helse Sør-Øst sine lokaler, Grev Wedels plass 5

Tidspunkt: Mandag 24. september kl. 15:30-17:00.

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

Referent: Sekretariatet Nye metoder

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

Sak 134-18 Protokoll fra møte 27. august 2018.
Tatt til orientering og godkjent. Protokollen er publisert tidligere.

Sak 135-18 Forslag ID2018_070_Triclosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ
sårinteksjon.

Folkehelseinstituttet informerte om en stor metodevurdering fra EUnetHTA fra 2017.
Denne rapporten kan eventuelt formidles til Bestillerforum RHF – da er det meste av
jobben gjort. Det foreligger i tillegg flere relevante systematiske oversikter og
metodevurderinger.

Innspill om at det også er behov for kostnader for bruk av suturene.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om å lage et notat som oppsummerer rapporten fra EUnetHTA samt ta med kostnader for metoden. Saken tas opp igjen på et kommende møte i Bestillerforum RHF.

Sak 136-18 Forslag ID2018_072_MIGS-kirurgi med iStent inject.

Folkehelseinstituttet sjekker om det også er andre produsenter av metoden før det startes en metodevurdering. Det er ikke behov for at saken tas opp igjen i Bestillerforum RHF.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for MIGS-kirurgi med iStent inject.

Sak 137-18 Metodevarsel ID2018_076_Lusutrombopag til behandling av trombocytopeni.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lusutrombopag til behandling av trombocytopeni.

Sak 138-18 Metodevarsel ID2018_077_Treosulfan til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for treosulfan til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Sak 139-18 Metodevarsel ID2018_078_Deksmedetomidin (Dexmedetomidine EVER Pharma) til sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for deksmedetomidin (Dexmedetomidine EVER Pharma) til sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer.

Sak 140-18 Metodevarsel ID2018_079_Tocilizumab (RoActemra) til behandling av alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringssyndrom ved CAR T-celleterapi.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering. Metoden går inn i metodevurderingene for metodene Tisagenlecleucel (Kymriah) (ID2017_093; ID2017_116) og Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) (ID2017_105).

- Sak 141-18 Metodevarsel ID2018_080_Rucaparib (Rubraca) til vedlikeholdsbehandling av platinum-sensitiv eggstokkreft

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for rucaparib (Rubraca) til vedlikeholdsbehandling av platinum-sensitiv eggstokkreft.

- Sak 142-18 Metodevarsel ID2018_081_Cannabidiol som tilleggsbehandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS).

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cannabidiol som tilleggsbehandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS).

- Sak 143-18 Forslag ID2018_085_Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet

Helsedirektoratet informerte om at LAR retningslinje er under revisjon. Helsedirektoratet spør faggruppen som jobber med retningslinjen hvilke pasientpopulasjoner metoden er aktuell for og videreformidler til Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering kan spisses av Statens legemiddelverk etter Helsedirektoratets innspill.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Helsedirektoratet om innspill på hvilke pasientpopulasjoner metoden er mest aktuell for. Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet. Oppdraget kan eventuelt spisses ytterligere av Statens legemiddelverk etter Helsedirektoratets innspill.

- Sak 144-18 Forslag ID2018_086_Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom.

Bestillerforum RHF ber om metodevurdering av både trientin tetrahydroklorid (Cuprior) og trientin dihydroklorid.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom.

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trientin dihydroklorid til behandling av Wilsons sykdom (ID2018_106).

Sak 145-18 Metodevarsel ID2018_087_Molekylærprofilering (Caris Molecular Intelligence) for persontilpasset kreftbehandling.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 146-18 Metodevarsel ID2018_044_Olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi. Oppfølging av sak 81-18 fra Bestillerforum RHF 11.06.2018.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi.

Sak 147-18 Forslag ID2018_049_Blodprøvebaserte tester ved preeklampsi. Oppfølging av sak 100-18 fra Bestillerforum RHF 27. august 2018.

Folkehelseinstituttet informerte om at det finnes ytterligere tre tester. NICE har gjort en oppsummering av de fire testene i 2015 og kom med anbefaling i 2016. NICE anbefalte to av testene, inkludert aktuell sak.

Helsedirektoratet kontakter medlemmene i fagnettverket for svangerskapsomsorg for å innhente deres vurderinger om blodprøvebaserte tester for preeklampsi.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Helsedirektoratet kontakte medlemmene i fagnettverket for svangerskapsomsorg for å innhente deres vurderinger om blodprøvebaserte tester for preeklampsi. Saken tas opp igjen på neste møte i Bestillerforum RHF.

Sak 148-18 Forslag ID2018_030_Nasjonal aortascreening av 65-årige menn i Norge. Oppfølging av sak 75-18 fra Bestillerforum RHF 11. juni 2018.

En fullstendig metodevurdering der helseøkonomiske vurderinger vil utgjøre en viktig del. Folkehelseinstituttet mener det kan beregnes en ICER her.

En metodevurdering kan bygge på tidligere vurdering som er gjort. Må se til den norske studien som har vært gjennomført ved OUS siden mai 2011.

Folkehelseinstituttet kan dersom det ikke er mye ekstraarbeid også inkludere kvinner i et av scenariene i den helseøkonomiske analysen.

Beslutning:

Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for nasjonal aortascreening av 65-årige menn i Norge. Helseøkonomiske vurderinger vil utgjøre en viktig del av metodevurderingen.

Sak 149-18 Brukermedvirkning i Nye metoder. Oppfølging av sak 130-18 fra Heldagsmøte i Bestillerforum RHF 10. september 2018.

Bruke den faglige vurderingen som brukes nå.
Helsepersonell blir representert i Nye metoder på annen måte, som ved fageksperter.

Beslutning:

Definisjon av bruker: Pasienter, de som har vært pasienter og pårørende. Sekretariatet for Nye metoder går videre i arbeidet og sender ut kartleggingsskjemaer.

Sak 150-18 Eventuelt

Folkehelseinstituttet informerte om saken fra sist møte: ID2018_054_Kunstig bukspyttkjertel (automatisk blodsuktermåler og hormonpumpe) i behandling av type 1 diabetes. Det anses ikke aktuelt å starte opp med en metodevurdering nå.

Sykehusinnkjøp HF holder på med et anbud på dette området, og FHI vil gå i en dialog med Sykehusinnkjøp HF om hvordan dette bør følges opp. Videre er det ønskelig med dialog med Diabetesforbundet, fagråd i Helsedirektoratet m. fl. om videre oppfølging av feltet.

Saksnummer 152-18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_082_Sigla 3.0 EEG basert teknologi (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: MentisCura via konsultentselskapet Link Medical Research.
- Metoden er CE-merket klasse 1, til bruk ved diagnostisering av demens hos pasienter i alderen 50-90 år.
- Sigla 3.0 er en programvarebasert algoritme, som gir indikasjoner på hjerneaktivitetsfunksjoner relatert til demensmål gjennom EEG. Sigla 3.0 analyserer dataene ved hjelp av Statistical Pattern Recognition (SPR), og resultatene fremvises umiddelbart i en Sigla-rapport.
- Rapporten presenterer demensindeks, som veileder i å skille friske individer fra pasienter med demens, og Lewy Bodyindeks som identifiserer om pasientene har Lewy Bodydemens.
- Dagens tilbud ifølge forslagsstiller: Utredning av demens foregår både i den kommunale helse- og omsorgstjenesten og i spesialisthelsetjenesten. Fastlegen har som regel hovedansvar. Utredningen består i hovedsak i å ekskludere andre sykdommer ved kognitive tester og MR eller CT av hjerne. Diagnosen blir satt basert på en klinisk vurdering. Det brukes per i dag i liten grad EEG ved utredning av demens, fordi resultatene fra en EEG-undersøkelse er vanskelig å tolke. Sigla 3.0 gjør det mulig å tolke resultatene fra EEG-undersøkelsen.
- Dette er en helt ny og innovativ metode som tas i bruk i klinisk praksis i Italia i september 2018. Metoden skal testes ut på AHUS og Karolinska i august 2018 (free of charge). Metoden brukes rutinemessig på Island p.t.
- Finansieringsansvar ved utredning av demens er i dag delt mellom primær- og spesialisthelsetjenesten. Ved innføring av Sigla 3.0 forventes det at spesialisthelsetjenesten vil få finansieringsansvar.
- Sigla 3.0 er ikke omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet.
- Sigla 3.0 antas å kunne redusere ressursbruken av CT/MR for pasienter som trenger mer enn en undersøkelse, og for pasienter som undersøkes med DaTSCAN og FDG-PET. I tillegg er det forventet at Sigla 3.0 vil ha positiv påvirkning på utredningstid, som vil føre til bedre behandling tidligere. Forbyggende behandling kan utsette alvorlig grad av demens og reduserte tiden pasienten er innlagt på sykehjem/sykehus.

Egnethetsvurdering fra FHI (Hele egnethetsvurderingen er vedlagt):

- Det foreligger en Nasjonal retningslinje om demens som omfatter utredning og behandling.
- Ingen relevante norske metodevurderinger identifisert.
- Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt om EEG ved demens internasjonalt. Disse omfatter antakelig ikke denne spesifikke metoden.
- Det foreligger dokumentasjon i form av publiserte resultater fra minst en klinisk studie. Utfallsmålene er begrenset til påvisning av demens og innebærer ikke kliniske utfall knyttet til sykkelighet eller livskvalitet.
- Metodens mulige nytte er knyttet tidligere og sikrere diagnose av demens. Klinisk dokumentasjon omfatter trolig ikke kliniske utfallsmål knyttet til sykdomsutvikling og livskvalitet.

- Metoden er egnet for mini-metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Gitt at studiene er veldig små, så ser dette mer ut som en «utforskende» metodebruk en bør heller forske mer på enn å innføre. Kan ikke se at det er sammenlignet mot en mer «gullstandard» utredning som har inkludert PET og CSF biomarkører.

God indikasjon for bruk av EEG ved differensialdiagnostikk av kognitiv svikt beskrives i NEL.

Det er riktig at differensiering mellom demensformer ikke er noe rutine-EEG er spesielt egnet til. Det er dog flere visuelle og kvantitative mål som evt. kan bidra til klassifisering, bl.a. struktur i bakgrunnsaktivitet og forekomst av intermitterende langsom aktivitet.

Det anføres i forslaget at metoden bidrar til tidlig diagnostikk og bedret behandling, noe som det ikke er datagrunnlag for å hevde.

Det er tenkelig at Sigla3.0 kan brukes som supplement til billeddannende metoder dersom diagnostisk avgrensing av Lewy Body demens mot andre former er avgjørende for behandling, men det er tvilsomt at det vil redusere ressursbruk om EEG registreringer er mer tids og personalkrevende enn ordinær CT/MR.

Samlet vurdert kan jeg ikke se at dokumentasjon for Sigla3.0 er tilstrekkelig til å kunne forvente klinisk nytte.

Samlet vurdering / prioritering: Prioriteres ikke for nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Metoden har tilstrekkelig publisert kunnskapsgrunnlag, og har helt klart klinisk relevans. Anbefaler en metodevurdering.

Helse Midt-Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Dokumentasjonen er delvis lovende og berettiger mer forskning. Kombinasjon EEG-MR er muligens lovende. Demens er en klinisk diagnose og kan ikke stilles ved EEG. Per i dag kan vi ikke se at det er publisert data som taler for at EEG-metoder vil få noen avgjørende plass i diagnostikken av noen av de viktige demenssykdommene. Det er nevnt at bl.a. Ahus har valgt å ta metoden til utprøving. Det er grunn til å avvente resultater av dette og annen uavhengig forskning og klinisk evaluering før det iverksettes en metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Fagmiljøet er av den oppfatning at det pt ikke er tilstrekkelig dokumentasjon til å gjennomføre en metodevurdering. Aktuell for minimetodevurdering?

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonal faglig retningslinje om demens, publisert juli 2017 (omtalt i forslaget) vil kunne påvirkes ved et eventuelt ja/ nei til metoden. Retningslinjesekretariatets vurdering er at det ikke er behov for en metodevurdering. Retningslinjen er forholdsvis ny, og basert på grundig gjennomgang av forskning. Det er trolig behov for flere studier av effekten av den aktuelle metoden.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

MentisCura benyttet konsulentselskapet Link Medical Research

Navn på kontaktperson:

Cilia Schulstad Ristun

Telefonnummer:

+47 404 84 358

E-postadresse:

Cilia@linkmedical.no

Dato og sted:

Oslo, 21. august 2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Sigla 3.0 – EEG basert teknologi for utredning av demens

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Sigla 3.0 er en programvare basert algoritme, som gir indikasjoner på hjerneaktivitetsfunksjoner relater til demens mål gjennom EEG. Basert på pasientenes EEG data, analyserer Sigla 3.0 dataene ved hjelp av Statistical Pattern Recognition (SPR), og resultatene fremvises umiddelbart i en rapport-funksjon i programvaren, Sigla-rapport.

Rapporten presenterer i hovedsak to indekser. Demensindeksen (The Dementia Index), som veileder klinikere til å skille friske individer fra pasienter med demens, og Lewy Body indeksen (The Lewy Body Index) som identifiserer om pasientene har Lewy Body demens.

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

Utredning av demens foregår både i den kommunale helse- og omsorgstjenesten og i spesialisthelsetjenesten. Fastlegen har som regel hovedansvar, men samarbeid er nødvendig for å sikre utredning og oppfølging på riktig nivå for den enkelte pasient. Demensdiagnose stilles basert på sykehistorien, klinisk undersøkelse og kognitiv testing.

Dagens utredning av demens består i hovedsak av å ekskludere andre sykdommer. Både pasienten og pårørende har samtale med fastlegen, og det utføres ulike kognitive tester på pasienten (eks: klokketesten). MR eller CT av hjernen tas i første omgang for å utelukke andre forklaringer på symptomer og sviktende funksjon som hjerneinfarkt, hjerneblødning eller hjernetumor.

Diagnosen blir satt basert på en klinisk vurdering, men forløpet for diagnosen kan ta flere år og er ofte knyttet til usikkerhet. Det er spesielt knyttet usikkerhet til hvilken undertype av demens pasienten har, eksempelvis Alzheimer eller Lewy Body demens.

Det brukes per i dag i liten grad EEG ved utredning av demens, fordi resultatene fra en EEG-undersøkelse er vanskelig å tolke. Med Sigla 3.0 vil pasientens EEG-data bli analysert, og resultatet av analysen presenteres i en rapport (se punkt 2). Dette gjør det mulig å tolke resultatene fra EEG-undersøkelsen.

Sigla 3.0 vil komme i tillegg til deler av dagens utredning, men kan erstatte store deler av utredningen i spesialisthelsetjenesten. Med Sigla 3.0 vil en EEG-undersøkelse være aktuelt i tillegg til CT/MR for pasienter som utredes for demens, og erstatte DaTSCAN/CIT-SPECT/FDG-PET for pasienter hvor det er usikkerhet rundt diagnosen. Dette gjelder ofte pasienter som utredes for Lewy Body demens. Resultatene gir en klar indikasjon på om pasienten har demens, noe som reduserer tidsforløpet for utredningen, samt om pasienten har Lewy Body demens, som muliggjør et bedre tilpasset behandlingstilbud.

4. Hva gjelder forslaget?

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

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

Er metoden relevant for utfasing? ☐ ☒

Sigla 3.0 er en ny og innovativ metode. Metoden tas i bruk i klinisk praksis i Italia i september 2018. Metoden skal testes ut på AHUS og Karolinska i august 2018 (free of charge). Metoden brukes rutinemessig på Island p.t.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☐

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

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

Sigla 3.0 er CE-merket klasse 1, for bruk i evalueringen av voksne pasienter i alderen 50-90 år, for å hjelpe klinikere med å diagnostisere demens.

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

Utredning av demens og identifisering av Lewy body demens.

7. Finansieringsansvar

Ja

Nei

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

Finansieringsansvar ved utredning av demens er i dag delt mellom primær og spesialisthelsetjenesten, men CT, MR, DaTSCAN og FDG-PET er i dag hovedsakelig finansiert av spesialisthelsetjenesten.

Ved innføring av Sigla 3.0 er forventet at spesialisthelsetjenesten vil få finansieringsansvar.

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

Sigla 3.0 er ikke omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet.

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

Ja

Nei

☐

☒

Sigla 3.0 involverer ikke bruk av stråling.

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

Sigla 3.0 benyttes i utredningen av voksne pasienter i alderen 50-90 år, for å hjelpe klinikere med å diagnostisere demens.

Demens er en sykdom som i stor grad påvirker pårørende, og en tidligere og presis diagnose vil kunne ha positiv konsekvens for pasientens nærmeste. For personell i helsesektoren vil det kunne bli en enklere oppgave å bekrefte/avkrefte diagnosen, samt føre til en tidligere indikasjon på hvilke type demens pasienten eventuelt har.

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

Klinisk effekt	☒
Sikkerhet/bivirkninger	☒

Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☐
Juridiske	☐

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

Hovedproblemstillingen for metodevurdering er å avgjøre om Sigla 3.0 er et kostnadseffektivt alternativ i utredningen av demens sammenlignet med dagens utredningsforløp.

Pasientgruppe (P) - Voksne pasienter i alderen 50-90 år som utredes for demens.

Intervensjon (I) - Analyse av EEG-undersøkelse resultatene ved hjelp av Sigla 3.0.

Comparator (C) - Dagens behandling med neuroimaging (CT/MR for pasienter som utredes for demens og DaTSCAN/CIT-SPECT/FDG-PET for pasienter som utredes for Lewy Body demens).

Outcome (O) - Klar indikasjon på om pasienten har demens presentert i en demensindeks og om pasienten har Lewy body demens presenterte i Lewy Body indeksen.

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

Dagens utredning er tidskrevende og upresis. Med korrekt diagnose vil behandlingstilbudet kunne tilpasses pasienten raskere og bedre. En diagnose stilt på et tidligere tidspunkt vil også gi pasienten større mulighet til å påvirke behandlingsforløpet og kan bidra til å forsinke sykdomsprogresjon.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Demens anses å være en alvorlig sykdom, selv om alvorlighetsgraden til individer som utredes for demens er varierende.

Forventet effekt

Klar indikasjon om det foreligger demens, og om pasienten har Lewy Body demens.

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

Sigla 3.0 er CE-merket klasse 1, noe som vil si at det er lave risiko forbundet med bruken av produktet. Det er ingen kjente bivirkninger ved bruk av Sigla 3.0.

Sigla 3.0 krever bruk av data fra en EEG-undersøkelse. Sikkerheten knyttet til EEG er allerede kjent.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er antatt å være rundt 78 000 pasienter med demensdiagnosen i Norge i dag.

Antall individer som utredes for demens per år er usikkert, og det er ikke klart hvor mange CT/MR undersøkelser som utføres i tilknytting til demens. Det er derimot estimert at ca 95% av alle pasienter som utredes for demens, blir undersøkt med CT/MR.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Sigla 3.0 er antatt å redusere ressursbruken av CT/MR for pasienter som trenger mer enn en undersøkelse, og for pasienter som undersøkes med DaTSCAN og FDG-PET.

I tillegg er det forventet at Sigla 3.0 vil ha positiv påvirkning på utredningstid, som vil føre til bedre behandling tidligere. Med tidlig diagnose kan behandlingen tilpasses sykdommen og pasientens ønske. Forbyggende behandling kan utsette alvorlig grad av demens og reduserte tiden pasienten er innlagt på sykehjem/sykehus.

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

Det vil være behov for å legge inn Sigla 3.0 som et alternativ i utredningen av demens.

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

1. Colloby SJ, Cromarty RA, Peraza LR, Johnsen K, Johannesson G, Bonanni L, et al. Multimodal EEG-MRI in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Journal of psychiatric research. 2016;78:48-55.
2. Engedal K, Snaedal J, Hoegh P, Jelic V, Bo Andersen B, Naik M, et al. Quantitative EEG Applying the Statistical Recognition Pattern Method: A Useful Tool in Dementia Diagnostic Workup. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2015;40(1-2):1-12.
3. Snaedal J, Johannesson GH, Gudmundsson TE, Blin NP, Emilsdottir AL, Einarsson B, et al. Diagnostic accuracy of statistical pattern recognition of electroencephalogram registration in evaluation of cognitive impairment and dementia. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2012;34(1):51-60.
4. Ferreira D, Jelic V, Cavallin L, Oeksengaard AR, Snaedal J, Hogh P, et al. Electroencephalography Is a Good Complement to Currently Established Dementia Biomarkers. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2016;42(1-2):80-92.
5. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje om demens 2017 [Available from: <https://app.magicapp.org/app#/guideline/2273>].

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

MentisCura

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

Sigla 3.0 ble CE-merket 14. Juni 2018.

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken.

EEG basert teknologi (Sigla 3.0) for utredning av demens

Type metode	Diagnostikk; Utstyr;
Område	Nevrologi; Allmennmedisin;
Generisk navn	Sigla 3.0
Produktnavn	Programvare for tolking av data fra EEG for diagnostikk av demens
Produsenter	Mentis Cura
Finansieringsansvar	

Status for bruk og godkjenning

Metoden er ikke tatt i bruk i Norge. Metoden er CE merket (klasse 1 medisinsk utstyr) og er ifølge forslagstiller tatt i bruk på Island og markedsføres i Europa (1). Det foreligger flere publikasjoner om studier med bruk av elektroencefalografi (EEG) ved demensutredning (2), men vi er usikre på om det foreligger andre markedsførte metoder som omfatter programvare for demens.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter EEG og spesialutviklet programvare for utredning av demens. Forslagstiller angir at metoden er basert på utredning av pasienter mellom 80 og 90 år og at metoden vil kunne gi en sikrere diagnose på et tidligere stadium enn ved dagens utredning (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Demens er ikke en enkeltsykdom, men et syndrom som er et resultat av ulike sykdommer eller skader i hjernen. Symptomene skyldes hjernesykdom eller hjerneskade og må være kroniske. I de fleste tilfeller er de progredierende, det vil si at symptomene blir mer og mer uttalte. Om lag 60 % av pasienter med demens får påvist Alzheimers sykdom. Demens med opphopning av dvs pigmentnedslag i nerveceller (lewy-legemer) forekommer hos om lag 10 % til 15 % av alle med demens. Frontotemporal demens forekommer hos om lag 5 %. Andre hyppige årsaker til demens er sykdom som fører til hjerneslag, men langt fra alle med hjerneslag får demens (3).

I følge Folkehelseinstituttet lever mellom 80 000 og 100 000 med demens i Norge i dag. I aldersgruppen 60-64 er forekomsten ca 1.6 %, i aldersgruppen 75-79 er forekomsten ca 7,4 %, i aldersgruppen 85 til 89 ca 21.7 % og blant de over 90 er forekomsten 43.1 %. Antallet med demens i Norge vil øke med økende antall eldre. Demenssykdommer utvikler seg (er progressive) og er dødelige, men dødsårsaks tallene usikre (4).

Dagens utredning

Det foreligger en Nasjonal retningslinje om demens som omfatter utredning og behandling (3). Basal utredning ved mistanke om demens er anbefalt utført av pasientens fastlege i samarbeid med et tverrfaglig team med kompetanse om demens. Utredningen omfatter en rekke undersøkelser inkludert CT eller MR. EEG er omtalt i den nasjonale faglige retningslinjen som en mulighet med svak anbefaling ved usikkerhet om diagnosen og mistanke om demens med lewy-legemer, men inngår ikke i basal utredningen.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt om EEG ved demens (2,6,7). Disse omfatter antakelig ikke denne spesifikke metoden.

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Kliniske studier

Det foreligger dokumentasjon i form av publiserte resultater fra minst en studie. Utfallsmålene er begrenset til påvisning av demens og innebærer ikke kliniske utfall knyttet til sykkelighet eller livskvalitet. Den antatt viktigste studien(e) for vurdering av metoden er vist i tabellen nedenfor.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Planlagt sluttdato/ Tidsperspektiv resultater
Voksne mellom 50 og 90 år (2000 planlagt inkludert) både med og uten demens	EEG	Alle pasienter vil bli utredet med ulike	Etablering av et klassifikasjonssystem for demens basert på EEG;	NCT022273921	Juni 2020/ Publiserte data foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet tidligere og sikrere diagnose av demens. Klinisk dokumentasjon omfatter trolig ikke kliniske utfallsmål knyttet til sykdomsutvikling og livskvalitet
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Det er uklart om metoden vil gi en endret risikoprofil sammenliknet med dagens behandling.
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Metoden omfatter ikke stråling, men kan muligens erstatte stråling fra ulike former for bildediagnostikk

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☒	Metoden er egnet for vurdering i sykehusene
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Nye Metoder Forslag [ID2018_082](#) Sigla 3.0 EEG basert teknologi – for utredning av demens
2. Micanovic C, et al. (2014). [The diagnostic utility of EEG in early-onset dementia: a systematic review of the literature with narrative analysis](#). *J Neural Transm (Vienna)*. 121(1), 59-69.
3. *Nasjonal faglig retningslinje om demens*. (18. august 2017). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2568). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 26. 09.2018, fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-om-demens>
4. Folkehelseerapporten. Demens. Folkehelseinstituttet (Oppdatert 14.05.2018). Hentet 26.09.2018 fra <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/demens-folkehelseerapporten/>
6. Morrison C, et al. (2018). [Auditory Event-related Potentials in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease](#). *Curr Alzheimer Res*. 15(8), 702-715.
7. Cromarty RA, et al. (2016). [Neurophysiological biomarkers for Lewy body dementias](#). *Clin Neurophysiol*. 127(1), 349-359.

Første varsel	01.10.2018
Siste oppdatering	01.10.2018

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

Saksnummer 153-18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_083_Korsettbehandling av skoliosepasienter (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: privatperson.
- Cheneau Gensingen korsett justerer både kurve i ryggrad, holdning samt rotasjon, og kan i tillegg hjelpe eldre ungdom som i utgangspunktet får avslag på dagens behandling og må vente på operasjon.
- Korsettet blir laget fra 3D skanning og hver pasient har sitt unike korsett. Korsettet overkorrigerer, retter opp i større grad enn dagens behandling, og fører til mindre plager og behov for behandling senere.
- Korsettet er mindre og har festereimer foran og kan tas av og på av pasienten selv. Korsettet er billigere enn det som brukes i Norge.
- Dagens tilbud ifølge forslagsstiller: Dagens metode er Boston korsett for barn som ikke er utvokst. Dette korsettet er en ferdigstøpt form som tilpasses pasienten. Korsettet retter i liten grad på holdning og rotasjon i rygg, kun kurven i ryggraden. Korsettet er unødvendig stort og umulig å få på selv da festereimer er bak på rygg. Korsettet er dyrere enn Cheneau Gensingen korsett.
- Forslagsstiller har ikke gitt informasjon om CE-merking.

Innspill/ tilleggsinformasjon fra forslagsstiller: Artikkel: *Om konservativ behandling ved skoliose.*

Innspel til regjeringa sitt arbeid med utgreiingar/stortingsmeldingar for ein ny helsepolitikk. Av Gerd Bjørke - styremedlem Ryggforeningen i Norge (Se vedlegg for artikkelen).

Egnethetsvurdering fra FHI (hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- Ingen relevante norske metodevurderinger eller metodevarsler identifisert.
- Det foreligger minst en relevant oppdatert internasjonal systematisk oversikt, vi har ikke vurdert kvaliteten av oversikten.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst 14 studier som har rapportert utfall knyttet til bruk av metoden.
- Metodens mulige nytte er knyttet til lik eller økt effekt målt som sykelighet, livskvalitet og pasienttilfredshet.
- Metoden er neppe forbundet med høy risiko. Metoden er sannsynligvis ikke CE merket som medisinsk utstyr. For noen av de aktuelle pasientgruppene ligger mulig nytte i en reduksjon av antall kirurgiske inngrep og dermed reduksjon av fare for bivirkninger.
- Metoden kan føre til utfasing av operasjon som behandlingsalternativ for enkelte pasienter.
- Spesialisthelsetjenesten har i dag ikke finansieringsansvar for metoden. Dersom metoden viser tilfredsstillende effekt og gir reduksjon av antall pasienter med behov for operasjon kan metoden gi besparelser i spesialisthelsetjenesten og et bedre behandlingsalternativ for pasienten.
- Metoden skårer ikke høyt på kriteriene for vurdering på nasjonalt nivå. Det kan imidlertid være aktuelt å utføre vurderingen i to trinn, hvor man først oppsummerer dokumentasjon av effekt og sikkerhet av tiltaket for ulike pasientgrupper for deretter å avgjøre om det er grunnlag for å vurdere andre aspekter ved metoden som del av Nye Metoder.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

NYE METODER

Det aktuelle Chenau-Gensingens korsett som det her er forslag om er et døgnkorsett. Etter vår mening foreligger ikke god dokumentasjon for at dette er bedre enn hva vi allerede bruker i Norge. I Bergen har vi siden 2004 behandlet tenåringer med idiopatisk skoliose med nattkorsett av typen Providence. Det er dog heller ikke sikkert dårligere. Korsettet gir adskillig mer eksternt trykk mot ryggen enn korsettene vi bruker i dag og erfaringen er at dersom man korrigerer ryggen i så stor grad vil kun ekstremt motiverte pasienter og pårørende akseptere behandlingen. Det finnes internasjonalt anerkjente retningslinjer for korsettbehandling som i hvert fall sykehusene i Norge forholder seg til. Negrini og hans gruppe har gjort en vesentlig kunnskapsoppsummering på feltet i 2016. I Norge tilbyr ingen sykehus korsettbehandling av skoliose hos utvokste pasienter slik som tildels praktiseres ved Chenau-Gensingens sentre. Vi har startet et arbeid for å få nasjonale retningslinjer.

Samlet vurdering / prioritering: Finansieringsansvar bør avklares før en evt. nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Artikkelen til Negrini et al. (2018) er tilnærmet en kunnskapsoppsummering. Det er et 48 siders arbeid fra SOSORT med 495 referanser, tror ikke det ville komme noe mer ut av det hvis det skulle gjøres en kunnskapsoppsummering i regi av beslutningsforum. Cochrane Systematic Review, Braces for idiopathic scoliosis in adolescents, 18 June 2015 er og tydelig. Det foreligger internasjonale retningslinjer for korsettbehandling (Negrini et al. Scoliosis Spinal Disord 2018; 13: 3.) og disse følges i hovedsak, i hvert fall ved OUS. Vårt førstevalg av korsett er Boston TLSO og Boston Night Brace, som nå trolig vil byttes ut med Providencekorsettet som er mer brukt og ansees bedre dokumentert. Vi har startet et arbeid med å innføre standardisert behandling for denne pasientgruppen i Norge og planlegger å opprette et nasjonalt register for oppfølging. Denne korsetttypen er etter vårt syn mer krevende for pasientene ettersom konseptet er å overkorrigere kurven og vil nok by på mer compliance- problemer.

Helse Midt- Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Metodevurdering av denne typen korsett er av interesse. Dagens vanligste praksis med korsett av Bostontypen (eller lignende) synes vel dokumentert med blant annet en randomisert studie publisert i New England Journal for noen år siden. En hurtig-metodevurdering av Cheneau Gensingens korsett med denne studien som komparator er kanskje nok. En kartlegging av hva som finnes og kvaliteten på det som er publisert om Cheneau Gensingens korsett. Det har vært mye oppmerksomhet rundt korsettbehandling i media i det siste så en full metodevurdering vil nok også være av interesse. Det hevdes blant annet at en kan behandle skoliose med korsett (altså redusere skoliosen under korsettbehandling). I fagmiljøet er oppfatningen at det som er dokumentert er at en ikke kan bedre størrelsen på skoliosen med korsettbehandling, bare forhindre at den blir verre (fram til barnet er utvokst når korsettbehandling avsluttes).

Samlet vurdering / prioritering: FHI påpeker at spesialisthelsetjenesten ikke har finansieringssvaret. Vurderingen faller dermed utenfor Nye Metoder sitt ansvarsområde.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratets vurdering p.t er at det ikke vil være noen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer som påvirkes. Det ses ikke behov for en nasjonal metodevurdering. Eventuelt mini metodevurdering?

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Benedicte Mølbach Espeseth

Navn på kontaktperson:

Benedicte Mølbach Espeseth

Telefonnummer:

+47 916449911

E-postadresse:

benedicte@sansogsamling.com

Dato og sted:

Tønsberg, 16.08.2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Korsettbehandling av skoliosepasienter

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Cheneau Gensingen korsett justerer både kurve i ryggrad, holdning samt rotasjon, og kan i tillegg hjelpe eldre ungdom som i utgangspunktet får avslag på dagens behandling og må vente på operasjon. Korsettet blir laget fra 3D skanning og hver pasient har sitt unike korsett. Korsettet overkorrigerer, retter opp i større grad enn dagens behandling, og fører til mindre plager og behov for behandling senere. Korsettet er mindre og har festereimer foran og kan tas av og på av pasienten selv. Korsettet er billigere enn det som brukes i Norge.

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

Dagens metode er Boston korsett for barn som ikke er utvokst. Dette korsettet er en ferdigstøpt form som tilpasses pasienten. Korsettet retter i liten grad på holdning og rotasjon i rygg, kun kurven i ryggraden. Korsettet er unødvendig stort og umulig å få på selv da festereimer er bak på rygg. Korsettet er dyrere enn Cheneau Gensingen korsett.

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

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

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

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke CE-merket ☐
- Prosedyre ☒
- Screening ☐
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

Ortopedisk/Ryggavdeling (Rikshospitalet), Ortopediteknikere (Sophies Minde)

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja

Nei

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

NAV/HELFO

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

<https://www.nrk.no/vestfold/norsk-ungdom-ma-utenlands-for-a-fa-behandlet-skoliose-1.13938685>

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

Ja

Nei

☐

☒

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

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

Barn og ungdom med skoliose

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

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

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

Dagens behandling oppleves som gammeldags og tar ikke for seg alle problemene.

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

Gir et mye bedre resultat for pasienten. Lite tidsvindu. Haster med å få korsett for barn i vekstspurt.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

"Klikk her og skriv"

Forventet effekt

Slipper ryggoperasjon. Mindre smerter. Kosmetisk.

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

Ingen

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

"Klikk her og skriv"

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Lavere kostnader. Billigere behandling og lavere operasjons- og etterbehandlingsrate.

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

"Klikk her og skriv"

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

<https://scoliosisbracinginnovations.com/for-patients/comparing-scoliosis-braces/>
<https://www.nrk.no/vestfold/norsk-ungdom-ma-utenlands-for-a-fa-behandlet-skoliose-1.13938685>
<https://www.londonorthotics.co.uk/scoliosis/gensingen-brace-treatment-for-scoliosis/>
<http://bestpracticebracing.dk/cheneau-korset/cheneau-gensingen-gbw/>
<https://scoliosis3dc.com/cheneau-bracing/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759097/>
<http://bodyinmotionortho.com/cheneau-gensingen-brace/>
<http://www.drmoramarco.com/bracing-for-scoliosis/>

Som privatperson sitter jeg ikke på dokumentasjon, men ryggspesialister fra de største sykehusene i landet samt ortopediingeniører har vært på informasjonsmøte med to spesialister fra Danmark i juni i år. Helseministeren har også sagt at dette bør tas tak i. Se andre link med videoinnslag fra NRK.

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

Sophies Minde har utstyr til å lage disse korsettene hvis de får godkjenning.

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

"Klikk her og skriv"

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

Behandling med Cheneau Gensingen korsett gir et bedre resultat enn ved bruk av Boston korsett. Alt ligger til rette for å gå over til denne metoden.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

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

Forslagsstiller har barn med skoliose.
--

Korsettbehandling (Chêneau Gensingen Brace) av barn og ungdom med skoliose

Type metode	Utstyr; andre metoder
Område	Muskel og skjelett;
Generisk navn	Korsettbehandling av skoliose
Produktnavn	Chêneau Gensingen Brace
Produsenter	Schroth Best Practice (Scoliosis 3DC i USA)
Finansieringsansvar	Usikkert

Status for bruk og godkjenning

Utstyr til metoden kan antageligvis leveres av produsent. Varianter av metoden har vært tilgjengelig under ulike navn (Schroth Bracing, Chêneau Gensingen Brace; CheCheBasert; Weiss-Chêneau Brace) i lengre tid. Metoden er ifølge produsentens hjemmesider under konstant utvikling. Vi fant ingen informasjon knyttet til markedsføringstillatelse som medisinsk utstyr i Europa i form av CE-merking eller i USA i form av FDA godkjenning.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden består av et spesialtilpasset korsett som justerer kurve i ryggrad, holdning samt rotasjon. Metoden er beregnet både for barn og ungdom med skoliose. Tilpasning av korsettet er basert på 3D skanning og hver pasient kan få sitt unike korsett. Den nyeste varianten av metoden innebærer bruk av digitalt assistert fremstilling (3D-printing), men korsettet kan også tillages på andre måter og produsenten lager et utvalg ferdige varianter. Metoden kan kombineres med spesifikk opptrening (1, + informasjon fra produsentens hjemmesider).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Skoliose er en betegnelse for sideveis skjevhet i ryggen. Det finnes flere ulike former for skoliose som kan ha ulikt behandlingsbehov. Skoliose kan være medfødt eller oppstå i barne- og ungdomsårene. Medfødt skoliose er et resultat av unormal eller manglende utvikling av ryggen i fosterlivet. I mange andre tilfeller er årsaken ukjent, men ryggskjevheten kan skyldes underliggende nevrologisk og/eller muskulær sykdom. Avhengig av misdannelsen i ryggvirvlene, kan ryggstøylene bli deformert sideveis (skoliose), få økt forover-krumming (kyfose) eller bakover-krumming (lordose). Ryggen er ofte i tillegg rotert. Flere av disse feilstillingene vil ofte være tilstede samtidig, og føre til mer kompleks deformitet. I følge Norsk helseinformatikk har 0,5 til 3 % av alle barn og ungdommer skoliose, men bare en tiendedel trenger behandling (2,3). Vi har ikke sikker informasjon om hvor mange som er aktuelle for behandling med metoden.

Dagens behandling

Mindre skolioser behøver ofte ikke behandles, men kan kreve regelmessig oppfølging og kontroll. Ved større skolioser er ofte korsett, operasjon eller annen behandling nødvendig (2,3). I følge forslagstiller er dagens tilgjengelige behandling med korsett bare tilpasset barn og kan ikke benyttes av ungdom (1).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger minst en relevant oppdatert internasjonal systematisk oversikt (4), vi har ikke vurdert kvaliteten av oversikten.

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst 14 studier som har rapportert utfall knyttet til bruk av metoden (4). Studiene er relativt små, noen omfatter kontrollgrupper, men ingen er randomiserte kontrollerte studier (RCTer). Vi fant ingen relevante registrerte kliniske studier i www.clinicaltrials.gov eller WHO [ICTRP](http://www.who.int/clinicaltrials), men kan ikke utelukke at det er pågående kliniske studier.

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til lik eller økt effekt målt som sykkelighet, livskvalitet og pasienttilfredshet
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metoden er neppe forbundet med høy risiko. Metoden er sannsynligvis ikke CE merket som medisinsk utstyr. For noen av de aktuelle pasientgruppene ligger mulig nytte i en reduksjon av antall kirurgiske inngrep og dermed reduksjon av fare for bivirkninger.
Kostnader / Ressursbruk	☒	Metoden oppgis i noen tilfeller å kunne erstatte kirurgi. Metoden oppgis å kunne kombineres med spesifikk opptrening.
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☐	Metoden kan føre til utfasing av operasjon som behandlingsalternativ for enkelte pasienter. Pasienter reiser ifølge forslagstiller i dag for egne midler til utlandet for behandling med metoden. Det kan være aktuelt å innhente pasient- og pårørendepreferanser. Enkelte pasientgrupper aktuelle for metoden har en større alvorlighetsgrad enn andre.
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	Spesialisthelsetjenesten har i dag ikke finansieringsansvar for metoden. Dersom metoden viser tilfredsstillende effekt og gir reduksjon av antall pasienter med behov for operasjon kan metoden gi besparelser i spesialisthelsetjenesten og et bedre behandlingsalternativ for pasienten. Metoden skårer ikke høyt på kriteriene for vurdering på nasjonalt nivå. Det kan imidlertid være aktuelt å utføre vurderingen i to trinn, hvor man først oppsummere dokumentasjon av effekt og sikkerhet av tiltaket for ulike pasientgrupper for deretter å avgjøre om det er grunnlag for å vurdere andre aspekter ved metoden som del av NyeMetoder.
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	

Hovedkilder til informasjon

1. Korsettbehandling av skoliose. NyeMetoder ID2018_083. <https://nyemetoder.no/metoder/korsettbehandling-av-skoliose>
2. Skoliose helsenorge.no <https://helsenorge.no/sykdom/muskel-og-skjelett/skoliose>
3. Skoliose-skjev rygg Norsk Helse Informatikk <https://nhi.no/sykdommer/barn/bein-og-ledd/skoliose-skjev-rygg/>
4. Taghi Karimi M, et al. (2018). [Evaluation of the efficiency of the Chêneau brace on scoliosis deformity: A systematic review of the literature](#). *Orthopade*. 47(3), 198-204.

Første varsel	01.10.2018
Siste oppdatering	01.10.2018

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

OM KONSERVATIV BEHANDLING VED SKOLIOSE - HØRINGSINNSPILL TIL HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET VEDRØRENDE STORTINGSMELDINGER OM EN NY HELSEPOLITIKK.

OM KONSERVATIV BEHANDLING VED SKOLIOSE

Innspel til regjeringa sitt arbeid med utgreiingar/stortingsmeldingar for ein ny helsepolitikk

Av Gerd Bjørke - styremedlem Ryggforeningen i Norge

Ved Ryggforeningen i Norge sitt 20 års jubileum, 16. oktober d.å., hadde vi gleden av å få eit svært inspirerende opningsforedrag av statssekretær Astrid Nøklebye Heiberg. I dette foredraget inviterte statssekretæren til å kome med innspel til det pågåande arbeidet med utgreiingar for å presisere regjeringa sin «nye» helsepolitikk. I ein etterfølgjande pause snakka eg litt med statssekretæren og nemnde behovet for å setje skoliose på dagsorden i dagens helsetenestetilbod. Med bakgrunn i mitt engasjement som styremedlem i Ryggforeningen i Norge, med skoliose som særleg interessefelt og tidlegare erfaringar som fysioterapeut, tillet eg meg her å kome med litt informasjon:

KONSERVATIV BEHANDLING VED SKOLIOSE

Som statssekretæren raskt repliserte i vår korte samtale, så er det her i landet operasjon og korsettbehandling som er «god latin» for behandling ved skoliose. Operasjon er radikal behandling, som inneber at ein stivar av deler av ryggen, for å retta ut ryggskeivhet og unngå utvikling av ryggdeformasjon. Avstivinga er irreversibel. Samtidig er slagord som «ryggen er skapt for bevegelse» også «god latin».

«God latin» ved skoliose seier at «dei kreftene som drar ryggen inn i eit skoliosemønster er så sterke at det ikkje nyttar å motarbeide dette med t.d. spesifikke øvingar». *Konservativ behandling* blir i Norge berre definert som korsettbehandling (ein snakkar også om «observasjon» - som det er tvilsamt kan kallast behandling). Spesifikk skoliosetrening/fysioterapi (gjerne kombinert med korsettbehandling) blir avvist som korrigerande behandling. Dette er ei «sanning» som spesialistmiljøet i Norge (Rikshospitalet, Haukeland universitetssjukehus og St. Olavs hospital) har støtta seg til sidan 90-tallet. Ein hevdar at det ikkje finst evidens, dvs. randomiserte kontrollerte studiar, som viser at spesifikk trening nyttar. Samtidig veit ein at randomiserte kontrollerte studiar er så å seie umogeleg å gjennomføre, både etisk og praktisk. Korleis finne kontrollgrupper, og korleis samanlikne når ingen «skolioserygger» er like?

Den europeiske tradisjonen, der *konservativ behandling* er utbreidd, blir avvist som «alternativ behandling», og dei studiane som har blitt gjort blir avfeid med påstandar om at dei er subjektive. Jamvel om det gjennom samanliknande studiar er påvist at der konservativ behandling blir tilbode, er operasjonsraten langt mindre. (Weiss et al, 2003). Det er kun den anglo-amerikansk inspirerte, naturvitenskaplege forskingstradisjonen som byggjer på randomiserte kontrollerte studiar som er «god latin» her i landet, og det er berre spørsmål om effekt på kurvaturen i ryggraden det blir fokusert på. Andre forskingstradisjonar av meir kvalitativ art, som «single subject»- eller casestudiar blir ikkje akta på, heller ikkje den stadig aukande dokumentasjonen frå konservativ behandling frå Tyskland, Italia og Spania.

Denne haldninga gjennomsyrrer heile det norske spesialistmiljøet, og dei pasientane som får diagnostisert skoliose blir møtt med ei «vente og sjå» haldning (såkalla «observasjonsbehandling»). Når skoliosekrumningane har nådd eit visst nivå (> 20-25 grader) blir tilbode korsettbehandling og når krumningane har forverra seg ytterlegare (> 45-50 grader) er tilbode operasjon. Korsettbehandling blir heller ikkje kombinert med fysioterapi/trening for å oppretthalde «muskelkorsettet». Samtidig er det det heildekkande Boston-korsettet ein nyttar, som gir taktill stimulering over det heile, og lite rom for muskelarbeid. Det blir sagt på generelt grunnlag at fysisk aktivitet er viktig, som for alle andre. Det at vanehaldningar og generelle øvingar kan forsterke skoliosemønsteret blir oversett. Behandlingsvurderingar blir gjort ut frå antakelsar om progresjon, der ein støttar seg på studiar som ikkje omfattar vurderingar av om korrigerande øvingar kan påverke skolioseutviklinga. (Lonstein & Carlsen, 1984).

Denne haldninga kan vi forstå når vi ser at alle skolioseespecialistane er ortopediske kirurgar, og kirurgar har operasjon som sitt spesialfelt, ikkje fysikalsk medisin eller trening/behandling. Det er operasjon dei vurderer og gjennomfører, og annan spesialistkompetanse finst det lite av.

Denne haldninga har også ført til at konservativ behandling (spesifikk korrigerande ryggtrening) har blitt tatt ut av pensum i fysioterapiutdanninga, og jamvel om fysioterapeutar generelt sett har eit godt grunnlag for å trene og behandle ryggplager, så er det mange fysioterapeutar som ikkje har tilstrekkeleg kunnskap om skoliosebehandling, og blir usikre. I legestudiet er også kunnskapen om skoliose minimal.

På 90-talet vart også ryggundersøking tatt ut av skolehelsetenesta. Etter nyare studiar ved Rikshospitalet blir screening av ryggfunksjon hos barn foreslått tatt opp igjen. (Abodor et al, 2011). I dag er det ofte Husfliden som oppdagar skoliose når jenter skal skaffe seg bunad til konfirmasjonen!

Fleire og fleire skolioseramma reiser i dag til utlandet for å skaffe seg konservativ behandling. Dette blir på eigen kostnad, fordi det er ingen i spesialistmiljøet som vil seie at ein ikkje har tilstrekkeleg behandlingstilbod i Norge, og dermed får ein ikkje trygdefusjon til slik behandling (slik ein t.d. gjer i Tyskland). I Europa finn ein skolioseklunikkar som har spesialisert seg på konservativ behandling, jf. opplegg i Tyskland (Katharina-Schroth-klinikken, www.skoliose.com), i England (www.scoliosisos.com), i Italia (Milano, SEAS-behandling – Scientific Exercise Approach to Scoliosis), i Spania (<http://www.bspts.net/courses.html>). Nokre reiser også til klinikkar i USA, som t.d. <http://www.scoliosisrehab.com/> eller <https://www.clear-institute.org/>

«Å LEVE MED SKOLIOSE» - EIN KVALITATIV STUDIE

I 2009-2011 gjennomførte Ryggforeningen i Norge ei undersøking blant skolioseramma (Bjørke & Bergh, 2012) som viste at

- Dei fleste skolioseramma har plager, ikkje-opererte er plaga med stivhet, smerter og bevegelsesinnskrenkning, og opererte får seinplager ved overbelastning i områder som ikkje er avstiva
 - Skolioseramma er aktive, driv sport og aktivt friluftsliv – ofte som ein «nødvendighet» for å halde seg i vigør, og som ei «hjelp til sjølvhjelp» når ikkje andre tilpassa tilbod finst
 - Skolioseramma opplever at det er stor mangel på kunnskap om skoliose blant helsepersonell, dette gjeld både legar, fysioterapeutar og helsesøstre/sjuepleiarar.
 - Skolioseramma opplever at det ikkje finst tilpassa treningstilbod, og vanleg fysioterapi blir kostbart ettersom skoliose, trass i at dette er ein tilstand som er livsvarig, ikkje blir definert som kronisk lidelse og dermed ikkje gir rett til dekning av fysioterapi (slik det er ved andre kroniske lidingar, som t.d. ved astma)

Det er verdt å merke seg at skoliose oppstår hyppigaste, eller blir avdekket, hos jenter i puberteten, ved den såkalla idiopatiske ungdomsskoliosen. Dette er ei sårbar gruppe, og ikkje ei gruppe som ropar høgt om at «no er eg i ferd med å få skeiv rygg!» Skolioseramma har blitt omtala som «ei forsømt gruppe». Ved idiopatisk ungdomsskoliose er det snakk om ein prevalens på 1,5-2 % i folkesetnaden. Dette betyr i så fall at det er store mørketall i oversikt over kor mange skolioseramma vi har i dette landet. I løpet av dei siste 10 åra har Skoliosenettverket i Ryggforeningen i Norge samla 550 medlemmer, med iherdig opplysningsverksemd. Blant desse er det gjennomgåande at det er behov for behandling/trening, anten du er ung og vil unngå operasjon eller om du er eldre og med tiltakande plager med muskelstivhet, bevegelsesinnskrenkning og medfølgjande nedsatt lungekapasitet.

EIN NY HELSEPOLITIKK – SOM INKLUDERER SKOLIOSEBEHANDLING?

Når regjeringa no arbeider med ein «ny» helsepolitikk, vil det vere eit godt høve til å få satt behandling for skolioseramma på dagsorden! Tiltak vi ønskjer er:

- **At konservativ behandling i form av skoliosespesifikke øvingar/trening blir akseptert som eit viktig behandlingstilbod for skolioseramma.**
 - At det blir utvikla og tilbode **kompetanseutvikling om skoliose** for aktuelle helsepersonellgrupper (legar, fysioterapeutar, ortopedingeniørar, radiografar og helsesøstre/sjukepleiarar) – både etter-/vidareutdanning og som tema i grunnutdanningane
 - At **skoliosespesifikk behandling/trening** blir tatt inn igjen som tema i fysioterapeututdanningane
 - At det blir **etablert behandlings-/treningstilbod for skolioseramma**. Ved overføring av oppgåver og ansvar frå spesialisthelsetenester til kommunehelsetenester må det sørgjast for at det finst kompetanse i kommunane som både kan avdekke skoliosestilstandar på eit tidleg tidspunkt og som kan tilby behandling/trening. Dette føreset at det f. eks. finst fysioterapeutstillingar i alle kommunane.
 - At det blir etablert **eit nasjonalt kompetansesenter for konservativ skoliosespesifikk behandling/trening**.
 - **At screening av skolebarn** må gjeninnførast, slik at skoliose kan avdekkast på eit tidleg tidspunkt.
 - At det blir etablert **forskningsprosjekt** som studerer effekt av konservativ skoliosespesifikk behandling/trening og langtidseffektar etter operasjonsbehandling.
 - At det, inntil konservative behandlingstilbod med skoliosespesifikk trening er etablerte i Norge, blir gitt refusjon for **slk behandling i utlandet**.

Det overordna målet må vere at Norge markerer seg som leiande når det gjeld diagnostisering og behandling for skolioseramma, der konservativ skoliosespesifikk trening/behandling er eit reelt tilbod.

Referansar:

Adobor, R. D., Rimeslåtten, S., Steen, H. & Brox, J. I. (2011). School screening and point prevalence of adolescent idiopathic scoliosis in 4000 Norwegian children aged 12 years, *Scoliosis*, 6: 23.

Bjørke, G. & Van den Bergh, G. (2012). *Å leve med skoliose. Behandlingserfaringer, informasjonsbehov, livskvalitet og mestring*. Rygge: Ryggforeningen i Norge/Extrastiftelsen.

Lonstein, J.E., Carlson, J.M. (1984). The prediction of curve progression in untreated IS during growth. *J Bone Joint Surg [Am]* Vol. 66, pp1061-1071.

Weiss, H.-R. (2009). *Jeg har skoliose. En veileder for skolioserammede, pårørende og terapeuter*. Rygge: Ryggforeningen i Norge. Oversatt til norsk ved Gerd Bjørke. Originaltittel: *Ich habe Skoliose. Ein Ratgeber für Betroffene, Angehörige und Therapeuten*. München: Pflaum Verlag. 6. utg, 2007.

Saksnummer 154-18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_084 Artroskopisk ryggkirurgi - kikkhullskirurgi (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller: Ortopedisk avdeling, Bærum sykehus, Vestre Viken HF.
- Utstyret forslagsstiller planlegger å bruke (Joimax Tessys) er CE-merket.
- For pasienter med symptomgivende lumbale skiveprolaps og/eller stenoser i ryggen. Operasjonsindikasjonen vil være identisk med dagens tilbud.
- Artroskopisk (kikkhullskirurgisk) operasjon av lumbale skiveprolaps og stenoser er en etablert metode i Europa, USA og Asia, men er ikke tatt i bruk i Norge. Det foreligger gode review-artikler og metaanalyser (referanser vedlagt i forslaget) som beskriver metode og resultater. Metoden er assosiert med kortere operasjonstid, kortere liggetid (dagkirurgi), lavere blodtap, og raskere tilbake til arbeid. Metoden har en rundt 40 år lang utviklingshistorie, og er standard ryggkirurgi flere steder i verden.
- Dagens standard ifølge forslagsstiller er såkalt «mikrokirurgisk» ryggkirurgi, som er åpen kirurgi med et lite snitt og en ramme i såret inn til ryggen. Man bruker mikroskop for forstørrelse av operasjonsfeltet. Artroskopisk (kikkhullskirurgisk) metode er en perkutant veiledet teknikk med kamera. Metoden som foreslås vil kunne erstatte dagens tilbud, dog ikke for absolutt alle pasienter.
- Metoden er trygg og velutprøvd over flere tiår, uten økt risiko for komplikasjoner enn dagens metode. Dagens åpne mikrokirurgiske teknikk kan gi mer vevstraume enn kikkhullskirurgisk teknikk.
- Den kan være relevant for å fase ut deler av dagens volum av konvensjonell ryggkirurgi.
- Metoden/utstyret kan også brukes diagnostisk i form av nerverotsblokader og facettledsblokader.
- Lumbale skiveprolaps og stenoser er ikke regnet som alvorlige tilstander, men smertefulle og i flere tilfeller invalidiserende, og med høy grad av sykmelding.
- Finansiering: Spesialisthelsetjenesten finansierer dagens metode(r), og den nye metoden vil brukes til å behandle den samme pasientgruppen, bare med annet utstyr (skopisk rack istedenfor mikroskop, øvrige ressurser er like).
- Metoden er ifølge forslagsstiller ikke omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet.

Egnethetsvurdering fra FHI (Hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- Ingen relevante norske metodevurderinger, -varsler eller systematiske oversikter identifisert.
- Det foreligger flere oppdaterte internasjonale systematiske oversikter. Det foreligger også engelske retningslinjer fra 2016 basert på forenklede vurderinger og flere pågående metodevurderinger.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av publiserte resultater fra flere randomiserte studier (RCTer). Overførbarhet til norsk kontekst med hensyn til valg av utstyr, avgrensning av pasientpopulasjonen og sammenlikning må avklares før vi kan trekke konklusjoner om hvilke studier som er de viktigste for å vurdere metoden. Med hensyn til utstyr fra produsenten Joimax som trekkes frem av forslagsstiller, har vi identifisert en RCT med 140 deltakere. Resultater fra denne ble publisert i 2016.
- Metodens mulige nytte er knyttet til lik eller bedre effekt målt som sykkelighet (smerte og funksjon), livskvalitet og pasienttilfreds. Mulig nytte er også knyttet til reduksjon av kostnader i form av liggetid i sykehus og behov for oppfølging.

NYE METODER

- Metoden er invasiv og dermed forbundet med høy risiko. Mulig nytte er knyttet til en endret risikoprofil.
- Metoden kan gi grunnlag for utfasing av eksisterende behandling. Det kan være behov for sub-gruppeanalyser basert på pasientpopulasjoner og utstyr. Mulig nytte er knyttet til reduksjon av kostnader i form av liggetid i sykehus og behov for oppfølging. Kostnadseffektivitetsanalyse bør gjennomføres.
- Det kan være aktuelt med en mini-metodevurdering.
- Det kan være aktuelt med en fullstendig metodevurdering. Metoden innebærer betydelig risiko. Det kan være behov for analyser av både kostnader og kostnadseffektivitet. Det finnes en lang rekke leverandører og det kan være behov for å se på intervensjonen både på gruppenivå og enkeltvis, FHI anbefaler derfor ikke hurtig-metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dagens mikrokirurgi av rygg, for ett nivå prolaps eller stenoser, er et svært skånsomt inngrep med lite blodtap, infeksjoner eller komplikasjoner generelt. Ser ikke noen grunn til ikke å anbefale metoden, men bør være forsiktig med seleksjon av pasienter.

Samlet vurdering / prioritering: Kan vurderes for fullstendig metodevurdering, men bør nok avvente resultatet av pågående belgisk RCT v/Seiger et al.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Endoskopisk spinal kirurgi på degenerative ryggtilstander som lumbale prolaps og spinale stenoser er egentlig ingen «ny» teknikk. Denne teknikken med endoskopi er en utvikling som blir brukt i økende grad. Ved OUS RH ble dette alternativet utprøvd i avdelingen for ca. 2 år siden, men den fikk ingen stor plass i de tekniske alternativene som nå benyttes ved nevrokirurgisk avdeling. Ortopedsiden er ofte mer bekvem med endoskopiske prosedyrer da de i stor grad benytter seg av endoskopet i kne- og skulderkirurgi. Denne metoden bør kunne prøves ut på sykehus uten at det må gjennom en større metodevurdering.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dette er en etablert metode internasjonalt, men er ikke tatt i bruk i Norge. Vi prøvde ut endoskopisk prolapskirurgi for ca 15 år siden og fant at gevinsten i forhold til etablert teknikk (mikrodiskektomi) ikke var tilstede. Kamera og lys etc er i dag mye bedre og metoden kan være et alternativ til etablert kirurgi i dag. Resultatene mhp smerte og funksjon er sannsynligvis lik etablerte metode her i Norge. Gevinsten mhp operasjonstid, liggetid, blødning etc er imidlertid høyst usikkert. Dagkirurgisk behandling av prolaps og stenoser drives på en rekke avdelinger her i landet – hovedsakelig private klinikker. Ser ikke behovet for en metodevurdering før man starter med denne metoden i Norge.

Samlet vurdering / prioritering: Iflg FHI er metoden ikke egnet for metodevurdering.

Dette er i tråd med faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratets vurdering p.t er at det ikke vil være noen nasjonale faglige retningslinjer som påvirkes, men vi mener likevel det bør metodevurderes. Det sees behov for en hurtig metodevurdering.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Ortopedisk avdeling, Bærum sykehus, Vestre Viken HF

Navn på kontaktperson:

Wender Figved, Overlege, PhD. Ass. avdelingssjef.

Telefonnummer:

90088830

E-postadresse:

wender.figved@vestreviken.no

Dato og sted:

Bærum sykehus, 12.07.2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Artroskopisk ryggkirurgi (kikkhullskirurgi)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Artroskopisk (kikkhullskirurgisk) operasjon av lumbale skiveprolaps og stenoser er en etablert metode i Europa, USA og Asia, men er ikke tatt i bruk i Norge. Det foreligger gode review-artikler og metaanalyser (vedlegges) som beskriver metode og resultater. Metoden er assosiert med kortere operasjonstid, kortere liggetid (dagkirurgi), lavere blodtap, og raskere tilbake til arbeid. Metoden er således ikke ny, men den vil være ny i Norge. Metoden har en rundt 40 år lang utviklingshistorie, og er standard ryggkirurgi flere steder i verden. Global Spine Congress i Singapore i mai 2018 hadde en hel dag viet til denne metoden. Tre dedikerte ryggkirurger ved vår avdeling deltok på kurs i metoden i Tyskland i februar 2018.

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

Dagens standard er såkalt «mikrokirurgisk» ryggkirurgi, som er åpen kirurgi med et lite snitt og en ramme i såret inn til ryggen. Man bruker mikroskop for forstørrelse av operasjonsfeltet. Artroskopisk (kikkhullskirurgisk) metode er derimot en perkutant veiledet teknikk med kamera (samme type som arthroskopiske leddoperasjoner). Metoden som foreslås vil kunne erstatte dagens tilbud, ikke for absolutt alle pasienter, men

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

Den kan være relevant for å fase ut deler av dagens volum av konvensjonell ryggkirurgi.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

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

Utstyret vi planlegger å bruke (Joimax Tessys) er CE-merket. («medical devices for minimally invasive endoscopic spine surgery»).

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

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

6. Metodens bruksområde:

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

Metoden/utstyret kan også brukes diagnostisk i form av nerverotsblokader og facettleddsblokader.

7. Finansieringsansvar

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

Spesialisthelsetjenesten finansierer dagens metode(r), og den nye metoden vil brukes til å behandle den samme pasientgruppen, bare med annet utstyr (skopisk rack istedenfor mikroskop, øvrige ressurser er like).

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

Nei.

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

Ja ☐ Nei ☒

Ingen stråling.

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

Pasienter med symptomgivende lumbale skiveprolaps og/eller stenoser i ryggen. Operasjonsindikasjonen vil være identisk med dagens tilbud.

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

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

Juridiske



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

Vi er usikre på om det kreves en metodevurdering, da metoden er i så utstrakt bruk gjennom flere tiår, og godt dokumentert (vedlegg), i øvrige deler av verden.

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

Se punkt 12. Vi sender likevel denne forespørselen, for å få Beslutningsforums vurdering av om metoden kan innføres i Norge.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Lumbale skiveprolaps og stenoser er ikke regnet som alvorlige tilstander, men smertefulle og i flere tilfeller invalidiserende, og med høy grad av sykmelding.

Forventet effekt

Effekten av metoden er den samme som ved dagens konvensjonelle behandlingstilbud, men med forventet kortere operasjonstid, kortere liggetid (dagkirurgi), lavere blodtap, og raskere tilbake til arbeid.

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

Metoden er trygg og velutprøvd over flere tiår, uten økt risiko for komplikasjoner enn dagens metode. Dagens åpne mikrokirurgiske teknikk kan gi mer vevstraume enn kikkhullskirurgisk teknikk.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

I følge Norsk Helseinformatikk ble det utført vel 4500 ryggoperasjoner i Norge i 2015. Hyppigst utførte inngrep er for prolaps, dernest for trang ryggkanal (spinal stenose). Tredje hyppigste er mer omfattende avstivningskirurgi (fusjon) for mer komplekse og sammensatte tilstander.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Med utgangspunkt i eksisterende review-artikler og meta-analyser kan vi forvente en lavere ressursbruk i helsetjenesten: Kortere operasjonstid (flere operasjoner per dag), kortere liggetid (dagkirurgi), og raskere tilbake til arbeid.

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

Indikasjonsstilling og pasientforløp vil i det store og det hele være likt med dagens metoder.

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

Akinduro OO, Kerezoudis P, Alvi MA, Yoon JW, Eluchie J, Murad MH, et al. Open Versus Minimally Invasive Surgery for Extraforaminal Lumbar Disk Herniation: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurgery. Elsevier Inc; 2017 Dec 1;108:924–938.e3.

Alvi MA, Kerezoudis P, Wahood W, Goyal A, Bydon M. Operative Approaches for Lumbar Disc Herniation: A Systematic Review and Multiple Treatment Meta-Analysis of Conventional and Minimally Invasive Surgeries. World Neurosurgery. Elsevier Inc; 2018 May 17;:1–19.

Lykissas MG, Giannoulis D. Minimally invasive spine surgery for degenerative spine disease and deformity correction: a literature review. Ann Transl Med. 2018 Mar;6(6):99–9.

Ohya J, Oshima Y, Chikuda H, Oichi T, Matsui H, Fushimi K, et al. Does the microendoscopic technique reduce mortality and major complications in patients undergoing lumbar discectomy? A propensity score–matched analysis using a nationwide administrative database. Neurosurgical Focus. 2016 Feb;40(2):E5–6.

Saiyo K, Chikawa T, Nagamachi A. State-of-the-art transforaminal percutaneous endoscopic lumbar surgery under local anesthesia: Discectomy, foraminoplasty, and ventral facetectomy. J Orthop Sci. The Japanese Orthopaedic Association; 2018 Mar 1;23(2):229–36.

Telfeian AE, Veeravagu A, Oyelese AA, Gokaslan ZL. A brief history of endoscopic spine surgery. Neurosurgical Focus. 2016 Feb;40(2):E2–5.

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

Det finnes en rekke leverandører av utstyr som er nødvendig for å benytte metoden. Den mest aktuelle aktøren i Norge er nordisk leverandør Innosurge - <http://www.innosurge.com> (Norge: Hennumbråtan 15, 3409 Tranby. Tel: +47 996 18 686. E-post: info@innosurge.com)

Produkt: Joimax Tessys® :

<https://www.joimax.com/us/products/endoscopy/tessys/> (video som viser metoden)

<https://www.joimax.com/us/products/electronic-devices/>

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

Firmaet Innosurge markedsfører i dag de ovennevnte produkter i Norden. Produktene er CE-merket og i daglig bruk i flere europeiske land.

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

Originalartiklene til referansene i punkt 15 kan sendes som PDF om ønskelig.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller og kolleger ved avdelingen har ingen interessekonflikter; ingen økonomiske interesser eller andre bindinger knyttet til metode, produsenter eller leverandører, eller til andre aktører som har interesser i dette.

Artroskopisk ryggkirurgi (kikkhullskirurgi) i behandling av lumbal skiveprolaps og spinale stenoser

Type metode	Utstyr
Område	Kirurgi; Muskelskjelett
Generisk navn	Artroskopisk ryggkirurgi (kikkhullskirurgi)
Produktnavn	Flere aktuelle
Produsenter	Flere aktuelle
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er ifølge forslagsstiller tatt i omfattende bruk i utlandet, men tilbys ikke per i dag av norske sykehus (1). Vi har ikke undersøkt hvor mange produsenter av CE merket utstyr for artroskopisk ryggkirurgisom er aktuelle, men basert på Google søk kan det være et betydelig antall. Forslagsstiller (1) fremhever utstyr fra produsenten Joimax. Ifølge produsentens hjemmeside ble utstyret ble første gang CE merket i 2004 og er under vurdering av US Food and Drug Administration (FDA).

Beskrivelse av den nye metoden

Artroskopisk ryggkirurgi (kikkhullskirurgi) er en kameraveiledet teknikk som krever et lite innsnitt i huden (perkutan teknikk) og innføring av et kateter (artroskop). Kateteret muliggjør visualisering og gir tilgang til operasjonsområde. Tilsvarende metoder brukes ved artroskopiske leddoperasjoner. Metoden er beregnet for pasienter med symptomgivende lumbale skiveprolaps og/eller forsnævninger i ryggkanalen (spinale stenoser) i ryggen. Utstyret kan også brukes ved behov for nerverotsblokker og facettledsblokker (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Skiveprolaps innebærer at en av skivene som sitter mellom hver ryggvirvel har fått en sprekke. Geléaktig masse vil presse seg ut gjennom sprekken og gi press mot nerveroten som ligger tett ved skiven. Spinal stenose skyldes trang ryggmargskanal eller spinalkanal og er ofte forårsaket av forkalkninger i leddene (spondylose). Tilstandene kan være svært smertefulle, men de færreste trenger operasjon. Ved skiveprolaps og alvorlige symptomer på nerveskade opereres det akutt. Ved skiveprolaps eller spinal stenose med langvarige sterke smerter kan kirurgi være aktuelt. Før eventuell operasjon bekreftes diagnosene med røntgen/MR-undersøkelse (2).

I følge Nasjonalt register for ryggkirurgi ble det i 2016 registrert 4833 ryggoperasjoner i Norge. Gjennomsnittsalderen for ryggoperasjoner har økt fra 53.7 år i 2010 til 56.0 år i 2016. Fra 2010 til 2016 har andelen personer over 70 år som blir ryggoperert økt fra 18 til 23 %. De hyppigste tilstandene pasienter opereres for er skiveprolaps (43 %) og spinal stenose (40 %). Det har vært reduksjon i liggetid på sykehus for spinal stenose opererte (ca. 1,5 døgn). Dette henger sammen med økt bruk av mindre omfattende operasjonsmetoder og mer dagkirurgi (3,4). Det er uklart hvor mange som får operasjon i dag som er aktuelle for metoden, men metoden vil ifølge forslagsstiller ikke øke antall pasienter som bør tilbys ryggoperasjon.

Dagens behandling

Operasjon ved skiveprolaps kalles diskektomi og kan utføres ved standard kirurgi (åpen diskektomi) eller mikrodiskektomi (mikrokirurgisk teknikk). Ved spinal stenose er mikrokirurgisk teknikk med synsfremmende midler (mikroskop eller lupebriller) vanlig. En andel av de som har spinal stenose har også en forskyvning mellom ryggvirvlene (spondylolistese). Det er uavklart om denne pasientgruppen bør få tilleggsbehandling med avstivningsoperasjon (fusjonskirurgi) (3).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger flere oppdaterte internasjonale systematiske oversikter (5-8). Vi har ikke vurdert kvaliteten av disse. Det foreligger også engelske retningslinjer fra 2016 basert på forenklete vurderinger (11-13) og flere pågående metodevurderinger (ikke vist).

Metodevarsler

Ingen relevante identifisert.

Kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av publiserte resultater fra flere randomiserte studier (RCTer). Overførbarhet til norsk kontekst med hensyn til valg av utstyr, avgrensning av pasientpopulasjonen og sammenlikning må avklares før vi kan trekke konklusjoner om hvilke studier som er de viktigste for å vurdere metoden. Med hensyn til utstyr fra produsenten Joimax som trekkes frem av forslagsstiller (1), har vi identifisert en avsluttet og gjennomført RCT ([ISRCTN11556571](#)) med 140 deltakere. Resultater fra denne ble publisert i 2016 (se ISRCTN data). Vi har også identifisert en RCT

(NCT01622413) som ble trukket med begrunnelse om at det var vanskelig å rekruttere pasienter som var villige til å bli randomisert til kontrollgruppen.

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til lik eller bedre effekt målt som sykkelighet (smerte og funksjon), livskvalitet og pasienttilfreds.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metoden er invasiv og dermed forbundet med høy risiko, mulig nytte er knyttet til en endret risikoprofil.
Kostnader / Ressursbruk	☒	Mulig nytte er knyttet til reduksjon av kostnader i form av liggetid i sykehus og behov for oppfølging.
Kostnadseffektivitet	☒	Kostnadseffektivitetsanalyse bør gjennomføres
Organisatoriske konsekvenser	☒	Eventuelle organisatoriske konsekvenser bør utredes, det er behov for opplæring. Volum kan være av betydning for kvalitet av behandlingen.
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Metoden kan gi grunnlag for utfasing av eksisterende behandling. En rask gjennomlesing av et tilfeldig utvalg nye systematiske oversikter viser noe varierende konklusjoner. Det kan være behov for sub-gruppeanalyser basert på pasientpopulasjoner og utstyr.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☒	Vurdering i sykehusene kan være aktuelt.
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt:
Hurtig metodevurdering	☐	Metoden innebærer betydelig risiko; Det kan være behov for analyser av både kostnader og kostnadseffektivitet;
Fullstendig metodevurdering	☒	Det finnes en lang rekke leverandører og det kan være behov for å se på intervensjonen både på gruppenivå og enkeltvis, FHI anbefaler derfor ikke Hurtig-metodevurdering
Annet	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Artroskopisk ryggkirurgi (kikkhullskirurgi), Forslag Nye metoder ID2018_ 084. Hentet 01.10.2018 fra <https://nyemetoder.no/metoder/artroskopisk-ryggkirurgi-kikkhullskirurgi>
2. Skiveprolaps i ryggen, hlsenorge.no. Hentet 01.10.2018 fra: <https://helsenorge.no/sykdom/muskel-og-skjelett/skiveprolaps/>
3. Nasjonalt kvalitetsregister for ryggkirurgi. Hentet 01.10.2018 fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/530/resultater>
4. Nasjonalt kvalitetsregister for ryggkirurgi. Årsrapport 2016. Hentet 01.10.2018 fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/30_arsrapport_2016_ryggkirurgi_nkr.pdf
5. Alvi MA, et al. (2018). [Operative Approaches for Lumbar Disc Herniation: A Systematic Review and Multiple Treatment Meta-Analysis of Conventional and Minimally Invasive Surgeries](#). *World Neurosurg.* 114, 391-407.e2.
6. Zhang B, et al. (2018). [Transforaminal endoscopic discectomy versus conventional microdiscectomy for lumbar discherniation: a systematic review and meta-analysis](#). *J Orthop Surg Res.* 13(1), 169.
7. Lee CH, et al. (2018). [Efficacy and safety of full-endoscopic decompression via interlaminar approach for central or lateral recess spinal stenosis of the lumbar spine: A meta-analysis](#). *Spine (Phila Pa 1976)*. doi: 10.1097/BRS.0000000000002708.
8. McClelland S 3rd, et al. (2017). [Minimally Invasive versus Open Spine Surgery: What Does the Best Evidence Tell Us?](#) *J Neurosci Rural Pract.* 8(2), 194-198.
9. [Epiduroscopic lumbar discectomy through the sacral hiatus for sciatica](#). (desember 2016). (Interventional procedures guidance [IPG570]). National Institute for Health and Care Excellence.
10. [Percutaneous transforaminal endoscopic lumbar discectomy for sciatica](#). (april 2016). (Interventional procedures guidance [IPG556]). National Institute for Health and Care Excellence.
11. [Percutaneous interlaminar endoscopic lumbar discectomy for sciatica](#). (april 2016). (Interventional procedures guidance [IPG555]). National Institute for Health and Care Excellence

Første varsel	01.10.2018
---------------	------------

Siste oppdatering	01.10.2018
-------------------	------------

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

Saksnummer 155-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_089 Fingolimod (Gilenya) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge (forslag og metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge og EU men er under vurdering hos EMA. Metoden er godkjent av FDA.
- Nytt behandlingsprinsipp for barn og unge med MS
- Det antas at ca. 11 000 mennesker har MS i Norge. Usikkert hvor mange av disse er under 16 år, men ca. 10 % av alle personer med MS opplever de første symptomene før fylte 16. Ca. 20 barn/unge under 18 år har fått diagnosen MS i Norge, men tallet er stigende. For lite fokus på at MS også kan ramme barn, gjør at man antar at det er en del mørketall.
- De fleste barn som får MS-diagnose utvikler RRMS, med hyppigere angrep enn voksne.
- Nasjonale faglige retningslinjer finnes. Forebyggende immunmodulerende legemiddelbehandling anbefales til alle med aktiv MS-sykdom.
- En relevant fase III studie (PARADIGMS) foreligger, primær utfallsmål juli 2017, estimert ferdigstillelse mars 2023.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Supplerende informasjon fra forslagsskjema sendt inn av Novartis Norge:

- Indikasjonsutvidelsen vil ha begrensede økonomiske konsekvenser ettersom insidensen av MS blant barn er lav. Novartis Norge ønsker en tilbakemelding på hvor vidt en metodevurdering av den nye indikasjonen vil være nødvendig.
- Firma benevner indikasjonen som *til behandling av barn og unge med relapserende multipel sklerose (RMS)*, til noe forskjell fra legemiddelverkets metodevarsel (RRMS). Legemiddelverket konfererte at det dreier seg om en nyanseforskjell, og at de to forslagene kan regnes som en og samme metode.
- Novartis henviser til studieresultater fra den samme studien - PARADIGM for den kliniske effekten av Gilenya.
- MT forventes ila januar 2019.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Studie bekrefter at effekten og sikkerhetsprofilen er tilsvarende det man ser hos voksne pasienter. I dag benyttes interferon,

NYE METODER

glatirameracetat natalizumab og teriflunomid. Det er kun interferon og glatirameracetat hvor Legemiddelverket har antatt bruk ved pediatrik indikasjon som uproblematisk. Fingolimod vil være et meget godt supplement til ovennevnte behandlingsalternativer. Fingolimod er vurdert i voksenpopulasjonen og funnet kostnadseffektivt.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Utvidelse av indikasjonsområdet for en etablert og effektiv MS- medisin til barn er ønskelig, og dette er et medikament vi har bra erfaring med hos voksne. St. Olavs hospital har liten erfaring med MS behandling hos barn. Oppstart og valg av preparat gjøres ved Rikshospitalet.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratets vurdering p.t at det ikke er noen som vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 15.07.11. Indikajsonsutvidelse endrer ikke finansieringsansvar.

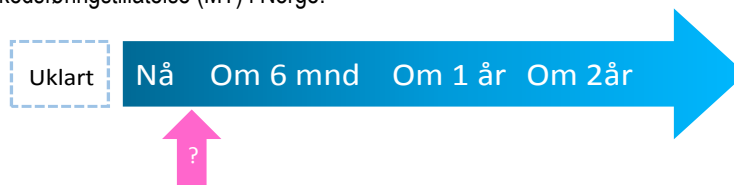


Fingolimod (Gilenya) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) hos barn og unge

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og unge; Nevrologi
Virkestoffnavn: Fingolimod
Handelsnavn: Gilenya
ATC-kode: L04AA27 Selektive immunsuppressiver
MT søker/innehaver: Novartis Europharm Ltd. (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Fingolimod er en sfingosin-1-fosfat-reseptormodulator (S1PR-modulator). Fingolimod binder S1PR på lymfocytter og er antatt å redusere migrasjon av lymfocytter (T-celler) til sentralnervesystemet (CNS) og dermed begrense auto-immune reaksjoner (2).

Gilenya er p.t. indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi ved svært aktiv relapserende-remitterende multippel sklerose til følgende voksne pasientgrupper:

- pasienter med svært aktiv sykdom til tross for fullstendig og adekvat behandling med minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel
- eller
- pasienter med raskt utviklende alvorlig relapserende-remitterende multippel sklerose, definert ved 2 eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med 1 eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato (2).

Dette metodevarselet gjelder indikasjonsutvidelse av fingolimod (Gilenya) til behandling av RRMS hos barn og unge.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

MS er en kronisk, nevrologisk sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet som er resultatet av en immunreaksjon. Årsaken til sykdommen er ukjent, men man antar at den utvikles som en uvanlig respons på en eller flere miljøfaktorer hos genetisk disponerte personer. Noen immunrelaterte gener er funnet å være knyttet til MS. Man antar at røyking, D-vitaminmangel og infeksjon med Epstein-Barr-virus har betydning (3).

Gjennomsnittlig debutalder er 30 år og sykdommen sees hyppigere hos kvinner enn hos menn (3). Det antas å være ca. 2,3 millioner mennesker med MS i verden og ca. 11000 i Norge. Det er usikkert hvor mange av disse som er under 16 år, men ca. 10% av alle personer med MS opplever de første symptomene før fylte 16 (4). Det er mellom 300 og 350 personer som hvert år blir diagnostisert med MS i Norge. Statistisk sett vil mellom 10 og 20 av disse være barn. Ca. 20 barn/unge under 18 år har fått diagnosen MS i Norge, men tallet er stigende. For lite fokus på at MS også kan ramme barn, gjør at man antar at det er en del mørketall (5).

MS kan gi mange forskjellige nevrologiske symptomer og funn som varierer over tid. 80–85 % har primært et remitterende forløp (RRMS); perioder med relativt akutte forverringer, angrep, som blir fulgt av delvis eller full tilbakegang av symptomene i

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

løpet av 4–8 uker. Hos ca. 30 % av disse har sykdommen et relativt benignt forløp. Omtrent halvparten vil imidlertid etter gjennomsnittlig 15–20 år utvikle et sekundært, kronisk progressivt forløp. Ca. 15–20 % av pasientene har primær, kronisk progressiv MS hvor symptomene helt fra begynnelsen av gradvis øker i antall og intensitet (3). De fleste barn som får MS-diagnose utvikler RRMS, med hyppigere angrep enn voksne (5, 7). Kronisk progressiv MS er sjeldent hos barn (5).

Dagens behandling

Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, angrep- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose fra Helsedirektoratet (6) og Norsk MS-veileder fra Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose (MS) (7) gir råd og anbefalinger om behandling ved MS. Det finnes p.t. ingen kurerende behandling (3).

Forebyggende immunmodulerende legemiddelbehandling anbefales til alle med aktiv MS-sykdom (3, 6, 7). Førstelinjebehandling omfatter interferon beta-1, glatirameracetat, teriflunomid eller dimetylfumarat (6, 7). Disse legemidlene reduserer angrekhyppigheten med 30–50 % (7). Andrelinjebehandling omfatter antistoffene natalizumab, alemtuzumab og fingolimod og vurderes til pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av førstelinjebehandling eller som har en raskt utviklende alvorlig MS (3, 6). Disse legemidlene har vist reduksjon i angrekhyppighet på 55–70 % (7). Få kontrollerte studier med behandling av MS hos barn er gjennomført. Norsk MS-veileder anbefaler interferon beta-1 og glatirameracetat som trygg behandling med lengst erfaring hos barn og ungdom over 12 år. Teriflunomid brukes i økende grad. Ved høy-aktiv sykdom er behandling med natalizumab brukt. Fingolimod ved høyaktiv sykdom brukes i økende grad også til barn og ungdom. For barn under 12 år vurderes immunmodulerende behandling individuelt på universitetssykehus (7).

Det gis symptomatisk behandling og rehabilitering som lindrer plager og bedrer funksjon(3). Ved akutte forverringer gis metylprednisolon som gir raskere tilbakegang av symptomene, raskere reduksjon i betennelsesreaksjonen og reduksjon/opphevet av lekkasje gjennom blod-hjerne-barrieren (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert to norske fullstendige metodevurderinger om legemidler til bruk ved multipel sklerose hos voksne, se Nye metoder [ID2014_032](#) (inkludert virkestoffet fingolimod) og [ID2014_022](#).

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om indikasjonen RRMS, i hovedsak til behandling av voksne, men med andre virkestoffer, se Nye metoder [ID2017_006](#), [ID2015_045](#), [ID2015_059](#), [ID2013_001](#), [ID2014_012](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel om fingolimod til behandling av RRMS hos barn og unge (8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Barn 10-17 år med MS og minst 1 tilbakefall siste året; 2 tilbakefall siste 2 årene eller gadolinium-forsterkende lesjoner påvist ved MR innen 6 måneder EDSS score på 0 til 5,5 (N = 215)	Fingolimod 0,5 eller 0,25 mg kapsel 1 gang daglig (avhengig av kroppsvekt) og Placebo i.m. injeksjon 1 gang per uke	Interferon beta-1a i.m. injeksjon 1 gang per uke og Placebo oral kapsel 1 gang daglig	Hyppighet av tilbakefall hos pasienter behandlet i inntil 24 måneder angitt i annualized relapse rate (ARR).	PARADIGMS NCT01892722 (Fase 3)	Estimert sluttdato: 15. mars 2023 Primære utfallsmål: juli 2017 (1)

*ClinicalTrials.gov Identifiser www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp for barn og unge
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	

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

- Organisatoriske konsekvenser ☐
Etikk ☐
Juridiske konsekvenser ☐
Annet ☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒
Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

1. Fingolimod: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 17. mai 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fingolimod/>
2. Gilenya: EPAR – Product Information, EMA. [oppdatert 2. Mai 2018]. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. T6.5.1 Multipel sklerose, Norsk legemiddelhåndbok. [oppdatert 6. mars 2018]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/9813/?ids=9814#9814>
4. Barn og unge under 18 år med MS, MS-forbundet. Tilgjengelig fra: <http://www.ms.no/leve-med-ms/barn-og-unge-under-18-aar-med-ms>
5. MS hos barn og unge under 18 år, MS-forbundet. [utgitt februar 2018]. Tilgjengelig fra: <http://www.ms.no/leve-med-ms/barn-og-unge-under-18-aar-med-ms/brosjyre-om-barn-og-unge-med-ms>
6. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose, Helsedirektoratet. [oppdatert 30. mai 2017]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose>
7. Norsk MS-veileder, Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose (MS). [oppdatert 28. februar 2018]. Tilgjengelig fra: <https://helse-bergen.no/norsk-ms-veileder#1.-om-ms>
8. *Fingolimod (Gilenya) oral formulation for multiple sclerosis in paediatric patients (aged 10 – 17 years)*. (2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Novartis Norge AS

Navn på kontaktperson:

Veronica Gundersen Gran

Telefonnummer:

99511476

E-postadresse:

veronica.g_gran@novartis.com

Dato og sted:

03.09.2018, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Forespørsel vedr. sykehusfinansiering pediatrik indikasjon Gilenya

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Indikasjonsutvidelse Gilenya, pediatriisk indikasjon.
Indikasjonsutvidelsen vil ha begrensede økonomiske konsekvenser ettersom insidensen av MS blant barn er lav (se punkt 14). Novartis Norge ønsker tilbakemelding på hvor vidt en metodevurdering av den nye indikasjonen vil være nødvendig.

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

Det eksisterer i dag begrensede behandlingsalternativer for barn med MS. Ingen av produktene i dagens MS-anbud har godkjent pediatriindikasjon. I anbudsanbefaling fra 2017 heter det at:

Det er også mottatt tilbud på interferon beta-1a (Rebif® 22 mcg), som ifølge preparatomtalen ikke er anbefalt startdose, men kan brukes til pasienter som etter behandlende spesialistsvurdering ikke tolererer høyere dose. Rebif 22 mcg subkutan 3 ganger ukentlig er også aktuell dose til bruk hos barn.

Retningslinjer for anbudet som ble effektivt fra 1. mars 2018 inneholder ikke denne presiseringen eller andre retningslinjer for behandling av barn med MS. Det er derfor utfordrende å navngi eventuelle metoder som vil kunne bli erstattet som følge av innføring av metoden. Som beskrevet i punkt 14 vil antall pasienter aktuell for denne indikasjonen være begrenset.

Gilenya vil være den første sykdomsmodifiserende terapien som får pediatriisk indikasjon for barn og unge med relapserende multipel sklerose (RMS).

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

Metoden (Gilenya) er tatt i bruk ved klinisk praksis, men brukes i dag utenfor indikasjon på pediatriisk pasientpopulasjon.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

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

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

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

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

Metoden (Gilenya) har i dag sykehusfinansiering og er en del av Sykehusinnkjøp/LIS' MS-anbud for behandling med MS i sykehus.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Spesialisthelsetjenesten har i dag finansieringsansvar for Gilenya med indikasjon for voksne med aktiv relapserende-remitterende multippel sklerose (MS).

Det ønskes med dette forslaget et finansieringsansvaret utvides til å også inkludere pediatriindikasjonen. Som beskrevet i punkt 14 vil antall pasienter aktuell for denne indikasjonen være begrenset, og Novartis ønsker derfor klarhet i hvor vidt en metodevurdering vil være nødvendig.

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

Gilenya og øvrige legemidler til MS-behandling er nevnt i «Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose».

Gilenya er i dag en del av LIS' MS-anbefalinger. Det er ingen retningslinjer i MS-anbudet om behandling av barn med MS.

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Nevrologi/MS.

Gilenya vil være den første sykdomsmodifiserende terapien som får pediatrik indikasjon for barn og unge f.o.m. 10 år t.o.m.17 år med relapserende multippel sklerose (RMS).

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

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

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

Novartis ser det ikke som nødvendig å fylle ut en PICO på nåværende tidspunkt, ettersom det er usikkert om en metodevurdering vil gjennomføres.

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

Dette er et stort medisinsk fremskritt ettersom unge med MS ofte lider av mer alvorlige og hyppigere anfall sammenlignet med den voksne pasientpopulasjonen. På samme tid er godkjente behandlingstilbud for barn med MS begrenset.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlighetsgraden er høy da barn og ungdom som rammes av MS ofte har veldig høy sykdomsaktivitet med mange MS angrep.

Forventet effekt

Studie: PARADIGM

EMA-søknaden er basert på den multinasjonale fase III PARADIGM-studien. Dette er den første kontrollerte og randomiserte studien designet for pediatrik MS. De viktigste resultatene fra denne studien er:

- Behandling med oral Gilenya resulterte i en reduksjon i årlig attakkerte på 82% over en periode på opptil to år sammenlignet med interferon beta-1a intramuskulære injeksjoner ($p < 0,001$).
- En signifikant reduksjon i antall nye/nylige forstørrede T2- og Gd-T1-lesjoner i hjernen hos Gilenya-behandlede pasienter sammenlignet med de som ble behandlet med interferon beta-1a, målt ved MRI. Antallet og mengden av lesjoner er forbundet med økt antall angrep og invaliditetsprogresjon.
- Personer behandlet med Gilenya hadde signifikant mindre reduksjon av hjernens volum (målt ved MRI) sammenlignet med pasienter behandlet med interferon beta-1a. Reduksjon av hjernens volum hos voksne er forbundet med tap av fysisk og kognitiv funksjon.
- I en ytterligere analyse medførte Gilenya signifikant forsinket invaliditetsprogresjon (definert som Confirmed Disability Progression) sammenlignet med interferon beta-1a.

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

Gilenyas sikkerhetsprofil var generelt i overensstemmelse med hva som er observert i tidligere kliniske forsøk hos voksne pasienter med MS. Flere bivirkninger ble rapportert i interferongruppen.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

En indikasjonutvidelse på Gilenya vil ha begrensede økonomiske konsekvenser ettersom insidensen av MS blant barn er lav i Norge.

Insidensraten for MS i Norge oppgis å ligge på fra 5-6/100 000 (1) til 8/100 000 (2). Med en befolkning i Norge på omlag 5 200 000 gir dette et antall nye tilfeller på mellom 260-416 i året. Det angis i litteraturen at ca 3-5% av personer med MS diagnostiseres i barn og ungdoms årene (3). Det gir et antall nye tilfeller per år av MS hos barn på mellom 8-21.

Data fra Reseptregisteret angir et antall brukere av MS-medisiner for de fra 10-19 år på 41 personer i 2015, 43 personer i 2016 og 37 personer i 2017 (da er ikke sykehusadministrerte legemidler tatt med og < 5 er satt til 4 brukere).

Produkt	2015		2016		2017	
	10-14 år	15-19 år	10-14 år	15-19 år	10-14	15-19
L04AA31 -teriflunomid	0	< 5	0	7	0	7
L03AX13 -glatiramer acetat	0	<5	0	0	0	<5
L04AA27 -fingolimod	<5	7	<5	13	<5	10
L03AB07 -interferon beta-1a	<5	8	<5	6	<5	<5
L03AB08 -interferon beta-1b	0	<5	0	<5	0	0
N07XX09 -dimetylfumarat	0	6	0	5	0	<5
Totalt	8	33	8	35	8	29

På bakgrunn av denne informasjonen fremstår det som rimelig at 3% av de som diagnostiseres med MS i Norge hvert år er barn og ungdom. Det gir et sannsynlig antall på ca. 8-12 nye tilfeller av MS i årskullet 10-18 år. Novartis har forøvrig forhørt oss med MS forbundet og Rikshospitalet ved nevrolog Inger Sandvig, og de har ingen tall på antall barn med MS, men støtter disse estimatene.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det forventes ikke at innføring av metoden vil medføre økt ressursbruk i helsetjenesten. Som beskrevet i foregående punkt estimerer Novartis at antall barn og unge aktuelle for behandling med MS vil være et sted mellom 8-12 tilfeller i året. Hvor mange av disse som vil være aktuelle for behandling med Gilenya er uvisst. Budsjettkonsekvensen vil derfor også være begrenset.

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

Det forventes ikke at innføring av metoden vil skape behov for utarbeidelse av nye nasjonale faglige retningslinjer. Novartis har vært i dialog med LIS (Anne-Helen Ognøy) som er positive til at LIS' anbudsanbefaling presiserer at Gilenya har godkjent pediatrik indikasjon etter markedsføringstillatelse (forventet i januar 2019).

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

Informasjonen i innspillet er verifisert av nevrolog Inger Sandvig ved Rikshospitalet.

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

Novartis Norge AS har i dag patent på Gilenya og er eneprodusent av legemiddelet

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

Det forventes godkjent pediatrik indikasjon for Gilenya januar 2019.

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

Dosering

Indikasjonsutvidelsen vil medføre inntreden av Gilenya med pakning i 0,25mg styrke. Pasienter <40kg skal i henhold til oppdatert SPC motta daglig 0,25 mg dose. Det antas på samme tid at de fleste i aldergruppen 10-17 år vil ligge i vektintervallet ≥40kg og derfor vil være aktuelle for behandling med daglig 0,5mg dose på lik linje med veiledning i SPC for voksne pasienter ≥18år.

Dosering	SPC
Gilenya 0,5mg	≥40kg
Gilenya 0,25	<40kg

Pris

LIS har praktisert krav om lik pris per mg i tidligere anbud. Pris på 0,25 mg pakning vil derfor i praksis tilsvare halvparten av den aktuelle anbudspris på 0,5mg-pakning.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller Novartis Norge AS har økonomiske interesser i saken som markedsføringsinnehaver av Gilenya.

Pediatriindikasjon for Gilenya i Norge

Bakgrunn

Novartis Norge AS forventer godkjent indikasjonsutvidelse i EMA januar 2019 for Gilenya® (Fingolimod) til MS-behandling for barn og unge i f.o.m. 10 år t.o.m. 17 år. Gilenya vil være den første sykdomsmodifiserende terapien som får pediatriisk indikasjon for barn og unge med relapserende multipel sklerose (RMS).

Dette er et stort medisinsk fremskritt ettersom unge med MS ofte lider av mer alvorlige og hyppigere anfall sammenlignet med den voksne pasientpopulasjonen. På samme tid er godkjente behandlingstilbud for barn med MS er begrenset.

Studie: PARADIGM

EMA-søknaden er basert på den multinasjonale fase III PARADIGM-studien. Dette er den første kontrollerte og randomiserte studien designet for pediatriisk MS. De viktigste resultatene fra denne studien er:

- Behandling med oral Gilenya resulterte i en reduksjon i årlig atakkrate på 82% over en periode på opptil to år sammenlignet med interferon beta-1a intramuskulære injeksjoner ($p < 0,001$).
- En signifikant reduksjon i antall nye/nylige forstørrede T2- og Gd-T1-lesjoner i hjernen hos Gilenya-behandlede pasienter sammenlignet med de som ble behandlet med interferon beta-1a, målt ved MRI. Antallet og mengden av lesjoner er forbundet med økt antall angrep og invaliditetsprogresjon.
- Personer behandlet med Gilenya hadde signifikant mindre reduksjon av hjernens volum (målt ved MRI) sammenlignet med pasienter behandlet med interferon beta-1a. Reduksjon av hjernens volum hos voksne er forbundet med tap av fysisk og kognitiv funksjon.
- Gilenyas sikkerhetsprofil var generelt i overensstemmelse med hva som er observert i tidligere kliniske forsøk. Flere bivirkninger ble rapportert i interferongruppen.
- I en ytterligere analyse medførte Gilenya signifikant forsinket invaliditetsprogresjon (definert som Confirmed Disability Progression) sammenlignet med interferon beta-1a.

Link til pressemeldingen inneholder med relevante referanser finnes her: <https://novartis.gcs-web.com/Novartis-PARADIGMS-data-show-children-and-adolescents-with-MS-had-an-82-percent-lower-relapse-rate-with-Gilenya-vs-interferon-beta-1a>.

Pasientpopulasjon i Norge

En indikasjonsutvidelse på Gilenya vil ha begrensede økonomiske konsekvenser ettersom insidensen av MS blant barn er lav.

Insidensraten for MS i Norge oppgis å ligge på fra 5-6/100 000 (1) til 8/100 000 (2). Med en befolkning i Norge på omlag 5 200 000 gir dette et antall nye tilfeller på mellom 260-416 i året.

Det angis i litteraturen at ca 3-5% av personer med MS diagnostiseres i barn og ungdoms årene (3). Det gir et antall nye tilfeller per år av MS hos barn på mellom 8-21.

Data fra Reseptregisteret angir et antall brukere av MS-medisiner for de fra 10-19 år på 41 personer i 2015, 43 personer i 2016 og 37 personer i 2017 (da er ikke sykehusadministrerte legemidler tatt med og < 5 er satt til 4 brukere).

	2015		2016		2017	
Produkt	10-14 år	15-19 år	10-14 år	15-19 år	10-14	15-19
L04AA31 -teriflunomid	0	< 5	0	7	0	7
L03AX13 -glatiramer acetat	0	<5	0	0	0	<5
L04AA27 -fingolimod	<5	7	<5	13	<5	10
L03AB07 -interferon beta-1a	<5	8	<5	6	<5	<5
L03AB08 -interferon beta-1b	0	<5	0	<5	0	0
N07XX09 -dimetylfumarat	0	6	0	5	0	<5
Totalt	8	33	8	35	8	29

På bakgrunn av denne informasjonen fremstår det som rimelig at 3% av de som diagnostiseres med MS i Norge hvert år er barn og ungdom. Det gir et sannsynlig antall på ca. 8-12 nye tilfeller av MS i årskullet 10-18 år. Vi har forøvrig forhørt oss med MS forbundet og Rikshospitalet ved nevrolog Inger Sandvig, og de har ingen tall på antall barn med MS, men støtter disse estimatene.

Dosering

Indikasjonsutvidelsen vil medføre inntreden av Gilenya i 0,25mg styrke. Pasienter <40kg skal i henhold til oppdatert SPC motta daglig 0,25 mg dose. Det antas på samme tid at de fleste i aldergruppen 10-17 år vil ligge i vektintervallet ≥40kg og derfor vil være aktuelle for behandling med daglig 0,5mg dose på lik linje med veiledning i SPC for voksne pasienter ≥18år.

Dosering	SPC
Gilenya 0,5mg	≥40kg
Gilenya 0,25	<40kg

Pris

LIS har praktisert krav om lik pris per mg i tidligere anbud. Pris på 0,25 mg pakning vil derfor i praksis tilsvare halvparten av den aktuelle anbudspris på 0,5mg-pakning.

Gilenya i MS-anbud

Gilenya har i dag godkjent indikasjon for MS-behandling til voksne og er en del av Sykehusinnkjøp/ Divisjon Legemidler LIS-anbud for MS-legemidler. Gilenya ble evaluert gjennom fullstendig metodevurdering i 2014. Ingen av produktene i dagens MS-anbud har godkjent pediatriindikasjon og det eksisterer begrensede retningslinjer for behandling av barn med MS. I anbudsanbefaling fra 2017 heter det at:

Det er også mottatt tilbud på interferon beta-1a (Rebif® 22 mcg), som ifølge preparatomtalen ikke er anbefalt startdose, men kan brukes til pasienter som etter behandlende spesialists

vurdering ikke tolererer høyere dose. Rebif 22 mcg subkutan 3 ganger ukentlig er også aktuell dose til bruk hos barn.

Retningslinjer for anbudet som ble effektivt fra 1. mars 2018 inneholder ikke denne presiseringen eller andre retningslinjer for behandling av barn med MS.

Det forventes ny anbudsperiode fra 1. februar 2019 kort tid etter forventet EMA-godkjenning av ny indikasjon. Novartis Norge AS mener dette er en passende anledning til å oppdatere anbudsanbefalingen slik at den inkluderer informasjon om Gilenyas pediatriindikasjon. Dersom det er ønskelig med ytterligere informasjon vil Novartis være behjelpelige å frembringe denne.

Mvh

Veronica Gundersen Gran

Head Market Access
Novartis Norge AS

Frank E. Sørgaard

Medical Advisor, Franchise Medical Affairs
Novartis Norge AS

Referanser

1. NEL. Multippel sklerose (MS) Nevro Nel. 2017.
2. Vatne A, Mygland A, Ljostad U. Multiple sclerosis in Vest-Agder County, Norway. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(6):396-9.
3. Gordon-Lipkin E, Banwell B. An update on multiple sclerosis in children: diagnosis, therapies, and prospects for the future. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(10):975-89.

Saksnummer 156-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_090 Palbociklib (Ibrance) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling (forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Forslagsstiller: Pfizer Norge
- Metoden ble i møtet i Beslutningsforum den 27.august 2018 besluttet om å ikke innføres (sak 094-2018).
- Legemiddelverket konkluderte i sin rapport at de ikke kunne godta firmas kostnadsminimeringsanalyse, på grunnlag av den innsendte dokumentasjonen.
- Pfizer ønsker dermed å sende inn en fullstendig kostnad-nytte analyse og ber om en ny vurdering av metoden på bakgrunn av den.
- I møtet med Legemiddelverket den 28.08.2018 ble Pfizer anbefalt å fremme metoden som et forslag til Nye metoder for ryddighetens skyld.

Egnethetsvurdering fra Legemiddelverket (Hele egnethetsvurderingen vedlagt):

- Dersom Pfizer leverer inn relevant dokumentasjon med relevant komparator for palbociklib i kombinasjon med fulvestrant, mener Legemiddelverket denne bestillingen er egnet for metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Etter studieresultatene å bedømme anses denne behandling som viktig og er godt tolerert. Prisen er høy, og pris-konkurransen mot ribociclib når denne godkjennes for bruk sammen med fulvestrant i 2. linje vil være viktig for å bedre kostnad-nytte aspektet.

Innspill 2 fra fagmiljø:

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er solid og basert på resultater fra den randomiserte fase III-studien (PALOMA- 3), der kombinasjonsbehandlingen Palbociklib/Fulvestrant førte til signifikant forbedring av progresjonsfri overlevelse sammenlignet med Fulvestrant alene. Median PFS for pasienter i Palbociklib -armen var 11,2 måneder (95% CI: 9,5, 12,9), og 4,6 måneder for pasienter som fikk Fulvestrant alene.

Denne kombinasjonsbehandlingen vil være et verdifullt supplement til dagens behandlingsmuligheter for pasienter med avansert brystkreft og det vil i noen tilfeller eventuelt kunne erstatte kombinasjonen Everolimus/Aromasin som 2. linje behandling. Medikamentet administreres per oralt, det blir vanligvis godt tolerert og krever hos de fleste pasienter kun monitorering av hematologiske blodprøver hver 4. uke. Vi vil på det sterkeste anbefale at det prioriteres å gjennomføre en nasjonal metodevurdering av den aktuelle metoden.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Behandlingskombinasjonen er velkjent for brystkreftonkologer. Paloma-3 studien (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947331>) viser at progresjonsfri overlevelse økte fra 4,6 mnd. til 9,5 mnd. med tillegg av palbociclib. Dette er allerede tatt inn i behandlingsanbefalingene for endokrin behandling av hormon reseptor positiv brystkreftsykdom med metastaser, og anbefalt gitt til pasienter som ikke har fått palbociclib tidligere i kombinasjon med en aromatasehemmer. Vil understreke at dette er en behandlingskombinasjon vi mener har stor nytte for pasientene.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter SLVs vurdering om ny hurtig metodevurdering gitt at Pfizer leverer relevant dokumentasjon.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for pasienter med brystkreft kan påvirkes. Under jevnlig revisjon. Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjon: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Pfizer Norge AS

Navn på kontaktperson:

Jens Torup Østby

Telefonnummer:

97 12 93 78

E-postadresse:

Jens.TorupOstby@pfizer.com

Dato og sted:

29. august 2018, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Ibrance (palbociklib) i kombinasjon med fulvestrant

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant. Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (PALOMA-3), som inkluderte kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft, uavhengig av pasientenes menopausale status, der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon.

Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant ble sammenlignet med placebo og fulvestrant. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant forbedret i palbociklibarmen. Median PFS for pasienter i palbociklib -armen var 11,2 måneder (95% CI: 9,5, 12,9), og 4,6 måneder i fulvestrantarmen (95% CI: 3,5, 5,6).

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

Dagens alternativer vil være fulvestrant (evt tamoxifen) monoterapi behandling, everolimus + exemestan eller AI monoterapi.

Metoden gir signifikant forbedret PFS og kommer i tillegg til dagens tilbud evt vil den kunne erstatte kombinasjonen Afinitor+exemestan for pasienter i andre linje metastatisk setting.

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

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

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

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

- | | |
|---|--------------------------|
| Prosedyre | ☐ |
| Screening | ☐ |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | ☐ |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | ☐ |
| Annet (beskriv) | ☐ |

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

6. Metodens bruksområde:

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

Behandling bør startes opp og overvåkes av lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler.

7. Finansieringsansvar Ja Nei

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

Legemidlet finansieres av RHFene som over H-reseptordningen

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

Metoden er omtalt både i det nasjonale Handlingsprogram for Brystkreft utarbeidet av Helsedirektoratet og i NBCG (Norsk brystkreft gruppe) behandlingsretningslinjer

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

☐ ☒

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

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

Onkologi. Behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling.

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

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

Juridiske



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

Om Ibrance er kostnadseffektiv behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling.

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

Dette er eneste behandlingsmulighet for behandling med CDK 4/6 hemmer til pasienter som skal behandles med fulvestrant. En kombinasjon som har vist å gi betydelig forlenget PFS, og som kan utsette tiden til oppstart av kjemoterapi.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Legemiddelverket har tidligere beregnet at metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med letrozol i gjennomsnitt har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12-14 QALY

Forventet effekt

Median progresjonsfri overlevelse (mPFS) på 11,2 måneder

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

Brivirkninger Svært vanlige ($\geq 1/10$): Blod/lymfe: Nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni. Gastrointestinale: Stomatitt, kvalme, diaré, oppkast. Hud: Utslett, alopesi. Infeksiøse: Infeksjoner. Stoffskifte/ernæring: Redusert matlyst. Øvrige: Fatigue, asteni, feber. *Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):* Blod/lymfe: Febril nøytropeni. Hud: Tørr hud. Luftveier: Epistakse. Nevrologiske: Dysgeusi. Undersøkelser: Økt ALAT, økt ASAT. Øye: Uklart syn, økt tåreflod, tørt øye.

Kun 8.3% av pasientene opplevde bivirkninger som medførte at de måtte seponere behandlingen permanent.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

70-100 pasienter, fortsatt at de fleste mBC pasientene får behandling med CDK 4/6 hemmer i første linje

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på legemidlene vil variere i anbudsprosessene. Det er derfor vanskelig å beregne budsjettkonsekvenser.

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

Legemidlet er allerede inkludert i nasjonale retningslinjer

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

1. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-439
2. IBRANCE SPC 06.02.2018 ,pkt 5.1 (for oppdatert analyse av mPFS)
3. Harbeck N, Iyer S, Turner N et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial *Ann Oncol.* 2016;27(6):1047-1054.

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

Pfizer Norge AS

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

Norsk MT gitt 9. november 2016

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

Vi viser til møte med Statens legemiddelverk den 28.08.2018, vedr. metodevurdering av Ibrance (palbociclib) i kombinasjon med fulvestrant (metoden som foreslås i dette dokumentet).

Til stede i møtet: Legemiddelverket: Elisabeth Bryn, Pilar Vivaldi og Kristian Samdal. Pfizer: Jens Torup Østby, Ingvil Holth og Oddvar Solli

I dette møtet ble Pfizer anbefalt å sende inn forslag om nasjonalt metodevarsel. Legemiddelverket kjenner altså til denne saken og at det vil sendes inn et forslag.

Legemiddelverket kjenner også til saken fra metodevurderingen for Ibrance fra 22.02.2018.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

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

Forslagsstiller er ansatt i Pfizer i Norge.



Bestilling nr ID2018-090

Tittel på bestillingen: Ibrance (palbociklib) i kombinasjon med fulvestrant

Pfizer Norge AS har spilt inn forslag til hurtig metodevurdering av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av lokalavansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (PALOMA- 3), som inkluderte kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft, uavhengig av pasientenes menopausale status, der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon. Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant ble sammenlignet med placebo og fulvestrant. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant forbedret i palbociklibarmen. Median PFS for pasienter i palbociklib -armen var 11,2 måneder (95% CI: 9,5, 12,9), og 4,6 måneder i fulvestrantarmen (95% CI: 3,5, 5,6).

Palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer av lokalavansert/metastatisk brystkreft ble besluttet innført i Beslutningsforum 27.08.2018.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Palbociklib inngår i LIS-anbudene for onkologi.

Palbociklib gis som oral behandling med anbefalt dosering 125 mg per dag i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7 dager uten behandling. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Palbociklib selges i pakninger på 21 stk med styrke på 75 mg, 100 mg og 125 mg. Prisen er uavhengig av styrke og prisen f.o.m 1. oktober 2018 er følgende:

Maksimal AUP (21 stk): 42 603,80 kr

LIS-AUP (21 stk): XXXXXXXXXX

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Markedsført (fikk MT i november 2016)

Leveringstid:

Firma har gitt tilbakemelding om at de kan levere dokumentasjon kort tid etter en evt. bestilling.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Pfizer leverte i utgangspunktet inn dokumentasjon til metodevurdering som dekket hele indikasjonen til Ibrance, inkludert kombinasjonen med fulvestrant (ID2017_048: palbociklib (Ibrance) til behandling av HR+/HER2 avansert/metastatisk brystkreft.



I metodevurderingen ble indikasjonene delt, og det ble gjort separate vurderinger:

- Palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer (Del 1).
- Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant (Del 2).

Palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer er etter prisforhandlinger besluttet innført av Beslutningsforum. Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant ble avslått i metodevurderingen da Legemiddelverket ikke godtok en kostnadsminimeringstilnærming.

Legemiddelverket har i etterkant hatt møter med Pfizer angående palbociklib i kombinasjon med fulvestrant, og det var enighet om at det var ryddig at denne indikasjonen ble bestilt på nytt og at det gjøres en separat metodevurdering for denne indikasjonen.

Dersom Pfizer leverer inn relevant dokumentasjon med relevant komparator for palbociklib i kombinasjon med fulvestrant, mener Legemiddelverket denne bestillingen er egnet for metodevurdering.

Saksnummer 157-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_105 Botulinumtoksin type A (Botox) injeksjoner til behandling av refraktær migrene (forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Forslagsstiller: Helse Fonna HF
- Injeksjon av Botox i hode/nakke til behandling av refraktær migrene. Hyppighet vanligvis her 3. måned.
- Denne metoden angår en stor pasientgruppe. Anslagsvis 0,1-0,5 % av befolkningen ifølge forlagsstiller. Den gis både av leger i allmennpraksis, og i spesialisthelsetjenesten.
- Ønsker en vurdering av i hvilken grad Botox representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ til behandling av refraktær migrene. Slik at det enes om en felles retningslinje for bruk og felles praksis.

Egnetthetsvurdering fra Legemiddelverket (Hele egnetthetsvurderingen vedlagt):

- Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er usikkert hvor stor den kliniske betydningen av behandling med Botox hos pasienter med kronisk migrene er.
- Den månedlige legemiddelkostnaden er estimert til 1353 kr per pasient.
- Botox har rekke indikasjoner og brukes både i spesialisthelsetjenesten og allmennhelsetjenesten. Finansieringsansvaret ligger hos Folketrygden. Ifølge Helsedirektoratet er det lite trolig at hovedbruken oppfyller kriteriene for at finansieringsansvaret skal plasseres i spesialisthelsetjenesten. Metoden bør derfor vurderes utenfor Nye metoder. En bør også vurdere om en metodevurdering etter blåreseptforskriften § 2 vil være mer passende i dette tilfellet.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Samlet vurdering/prioritering: Prioriteres ikke for nasjonal metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Foreslår å utvide indikasjonen til å omfatte behandling av kronisk migrene også, da Botox (BTA) brukes i spesialisthelsetjenesten til en rekke andre hodepinetilstander. Hodepiner med begrenset livsutfoldelse og/eller manglende effekt av behandling ha rett til nødvendig helsehjelp i nevrologisk spesialisthelsetjeneste. Aspekter rundt sikkerhet, etiske og organisatoriske forhold for denne metoden bør også vurderes. Effekten av metoden er allerede tilstrekkelig dokumentert, det bør enes om en felles nasjonal retningslinje. Dette arbeidet er viktig også med tanke på nye legemidler mot kronisk migrene som kommer (CGRP-hemmere). Etter dagens definisjon anslås det ca. 2% av befolkningen har kronisk migrene, med sannsynlighet for mørketall.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dette har tilstrekkelig publisert kunnskapsgrunnlag slik at det gir mening i å gjøre en metodevurdering og det har i høyeste grad klinisk relevans og interesse. For øvrig er denne behandlingen også tema på Nevrodagene 11.3.19.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Metoden er i bruk, men har i dag en lav DRG. Viktig at dette blir vurdert – vi mener dette er en del av sørge for-ansvaret i og med vi ser at behandlingen er effektiv. **Samlet vurdering/prioritering:** Finansieringsansvaret ligger hos Folketrygden. Vurdering av metoden er derfor utenfor ansvarsområdet til Nye metoder.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket av en eventuell innføring av metoden. Ønsker en metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Botoxbehandling brukes ved flere indikasjoner enn kronisk migrene og finansieres i dag på folketrygden via individuell stønad. På nåværende tidspunkt bør finansieringsansvaret fortsatt være der. Vi støtter imidlertid forslaget om hurtig metodevurdering av Botox til behandling av migrene, men i regi av blåreseptordningen. Dette er aktualisert nå når det kommer nye migrenemidler på markedet hvor finansieringsansvaret også ligger i folketrygden.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

Helse Fonna HF

Navn på kontaktperson:

Haldis Økland Lier

Telefonnummer:

95828763

E-postadresse:

haldis.okland.liar@helse-fonna.no

Dato og sted:

Haugesund 14. september 2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Behandling av refraktær migrene med Botox injeksjoner

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Injeksjon av Botox i hode/nakke. Typisk hver 3. måned.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Search&term=20958294%5Buid%5D>

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

Pasienter med migrene kan ha rett til utredning i spesialisthelsetjenesten. Hovedregel for oppfølging er at den skjer hos fastlege. Botox injeksjoner kan være aktuell behandling av refraktær migrene under visse vilkår som at pasienten har prøvd to medikament.

4. Forslaget gjelder:

Ja Nei

En helt ny og innovativ metode

☐ ☒

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

☐ ☒

En sammenligning mellom flere metoder

☐ ☒

Er metoden tatt i bruk?

☒ ☐

Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis

☒ ☐

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

☐ ☐

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

☒ ☐

Er metoden relevant for utfasing?

☐ ☐

Det er ulik praksis for bruk av botoxbehandling i spesialisthelsetjenesten.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☒

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

☐

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

Behandlingen angår en stor pasientgruppe. Den gis både utenfor sykehus (allmennleger) og i spesialisthelsetjenesten (ofte samarbeid mellom sykepleier og nevrolog)

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Utgifter til medikament kan søkes refundert etter §3 a når behandlingen gis utenfor sykehus. Om behandling gis i sykehus, må sykehus finansiere.

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

Ja Nei
☐ ☒

Det er utarbeidet norske retningslinjer for behandling i Norsk elektronisk legehåndbok i nevrologidelen.

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Nevrologi. Metoden gjelder pasienter med migrene.

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

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

Etiske ☐

Juridiske ☐

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

Hovedproblemstilling er dokumentasjon av effekt, slik at en kan få felles retningslinjer for bruk og felles praksis.

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

Ulike praksis for botoxbehandling. Fagmiljøet innen nevrologi har etterlyst felles retningslinjer. Pasientgruppen er stor, anslagsvis 0,1- 0,5 % av befolkningen har kronisk migræne.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienter med kronisk migræne har et stort lidelsestrykk i form av smerte, og mange har stort sykefravær og dårligere deltakelse både sosialt og i yrkeslivet.

Forventet effekt

En del pasienter som ikke har hatt effekt av andre tiltak, opplever betydelig bedring på Botox.

Sikkerhet

Viser til felleskatalogtekst: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/botox-allergan-547057>

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Anslagsvis 0,1- 0,5 % av befolkningen har kronisk migræne.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det har store konsekvenser for ressursbruk; stor pasientgruppe, langvarig behandling, medikamentkostnader

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

Det er behov for å utarbeide nasjonale faglige retningslinjer

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

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Search&term=20958294%5Buid%5D>
<http://nevro.legehandboka.no/handboken/diverse/retningslinjerne/veiledere/retningslinjer-for-botox-behandling-ved-kronisk-migrene/>

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

Allergan

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

Botox har følgende godkjente indikasjon: *Symptomlindring hos voksne som oppfyller kriteriene for kronisk migrene (hodepine i ≥ 15 dager pr. måned hvorav minst 8 dager med migrene) og som har respondert utilfredsstillende eller er intolerante overfor profylaktisk behandling av migrene*

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller har ingen interessekonflikter knyttet til håndtering av metoden



Bestilling nr ID2018_105

Tittel på bestillingen:

Botox inj til behandling av refraktær migrene

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Botulinumtoksin (Botox) er et toksin som blokkerer frigjøringen av nevrotransmittere forbundet med smertegenese. Virkningsmekanismen for symptomlindring ved kronisk migrene er ikke fullt ut kjent, men studier viser at Botox reduserer perifer sensitisering, og kan dermed også hemme sentral sensitisering(1). Botulinumtoksin er allerede i bruk hos pasienter som har kronisk migrene. I følge norsk elektronisk legehåndbok (2) skal følgende forutsetninger være oppfylt før utprøving av slik behandling:

- Kronisk migrene – hodepine minst 15 dager/måned i minst 3 måneder, derav minst 8 migrenedager
- Behandlingsrefraktær medikamentoverforbrukshodepine
- Kontraindikasjoner, manglende respons eller uakseptable bivirkninger på minst tre av de mest relevante forebyggende medikamenter, inkludert topiramet, betablokkere, kandesartan og amitriptylin.

Botox er ikke tidligere metodevurdert, men er i bruk både i og utenfor spesialisthelsetjenesten hos pasienter med kronisk migrene. Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er usikkert hvor stor den kliniske betydningen av behandling med Botox hos pasienter med kronisk migrene er (3).

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått i profylakse av hodepine hos pasienter med episodisk migrene (hodepine på < 15 dager per måned) eller kronisk spenningshodepine. Sikkerhet og effekt av hos pasienter med legemiddelutløst hodepine (sekundær hodepine) er ikke studert.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Anbefalt dosering ved migrene er 155-195 enheter administrert intramuskulært som 0,1 ml (5 enheter) injeksjoner på 31-39 steder. Anbefalt regime for gjentatt behandling er hver 12. uke.

Botox er tilgjengelig i hetteglass med 50, 100 eller 200 enheter. Da minste anbefalte dose er 155 enheter antas det at pasientene vil bruke hetteglasset med 200 enheter. Dette har en pris på 4057,60 kroner. Legemiddelverket antar at et helt hetteglass vil bli brukt per pasient per behandling, tilsvarende en månedskostnad på ca. 1353 kroner.

Finansieringsordning: Folketrygdfinansiert, via individuell refusjon. Ifølge Helsedirektoratet er det lite sannsynlig at hovedbruken oppfyller kriteriene for at finansieringsansvaret skal plasseres i spesialisthelsetjenesten.

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Botulinumtoksin (Botox) har markedsføringstillatelse for flere indikasjoner, blant annet for kronisk migrene: *Symptomlindring hos voksne som oppfyller kriteriene for **kronisk migrene** (hodepine i ≥ 15 dager per måned hvorav minst 8 dager med migrene) hos pasienter som har respondert utilfredsstillende eller er intolerante overfor profylaktisk behandling av migrene*



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

- Legemiddelverket har vært i kontakt med Helsedirektoratet som vurderer at finansieringsansvaret for Botox ligger hos Folketrygden. På bakgrunn av dette vurderer vi at en metodevurdering ikke bør gjennomføres innenfor Nye metoder-systemet.
- Botox har en rekke indikasjoner og brukes av en del pasienter både i og utenfor spesialisthelsetjenesten for Folketrygdens og helseforetakenes regning. På bakgrunn av innspillet forslaget utgjør kan det være grunn til å se nærmere på om metodevurdering bør gjennomføres etter blåreseptforskriftens § 2.

Referanser:

- 1) Preparatomtale Botox, Statens legemiddelverk (oppdatert 2017), hentet fra:
<https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/2000-00171.pdf>
- 2) Retningslinjer for Botox-behandling ved kronisk migrene, Norsk elektronisk legehåndbok (oppdatert 2018), hentet fra:
<http://nevro.legehandboka.no/handboken/diverse/retningslinjerneveiledere/retningslinjer-for-botox-behandling-ved-kronisk-migrene/>
- 3) Legemiddelanmeldelse Botulinumtoksin (Botox), Statens legemiddelverk (2013), Hentet 25.09.18 fra:
<https://legemiddelverket.no/nyheter/legemiddelanmeldelse-botulinumtoksin-botox>

Saksnummer 158-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_091 Eptacog alfa (Novo Seven) til bruk hos pasienter med blodplatedefekt av typen Glanzmanns trombasteni uten antistoffer mot blodplater, eller der blodplater for tilførsel ikke er lett tilgjengelig

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Er til vurdering hos EMA.
- NovoSeven er fra tidligere indisert til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos flere pasientgrupper, blant annet hos pasienter med Glanzmanns trombasteni med antistoffer mot GP IIb-IIIa og/eller HLA, og som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon.
- Intravenøs administrering
- Insidensen for sykdommen er ca 1:1000 000.
- I behandling av blødninger hos pasienter med Glanzmanns trombasteni inngår både bruk av fibrinmidler, topikalt trombin, anti-fibrinolytiske legemidler og blodplatetransfusjon.
- Av relevante studier finnes det to observasjonsstudier samt et registerstudie. Studiene er avsluttet. Det er ikke identifisert publiserte resultater.
- Egnet for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill. Søkt om MT i EU – indikasjonsutvidelse.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket av en eventuell innføring av metoden. Ønsker en metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.16.

Indikasjonsutvidelse endrer ikke finansieringsansvar.

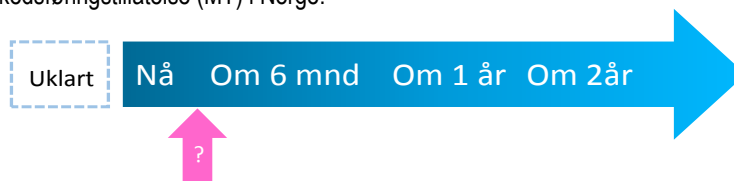


Eptacog alfa (NovoSeven) til bruk hos pasienter med blodplatedefekt av typen Glanzmanns trombasteni uten antistoffer mot blodplater, eller der blodplater for tilførsel ikke er lett tilgjengelig

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Sjeldne diagnoser
Virkestoffnavn: Eptacog alfa (aktivert)
Handelsnavn: Novo Seven
ATC-kode: B02BD08
MT søker/innehaver: Novo Nordisk A/S (1)
Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Eptacog alfa er aktivert rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa, som virker enten ved å danne kompleks i kontakt med tissue factor og aktivere faktor IX og faktor X, eller ved kontakt med fosfolipid på blodplater(2). NovoSeven er fra tidligere indisert til behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos flere pasientgrupper, blant annet hos pasienter med Glanzmanns trombasteni med antistoffer mot GP IIb-IIIa og/eller HLA, og som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon. Denne indikasjonsutvidelsen omfatter pasienter uten antistoffer eller ved tilfeller der blodplater for tilførsel ikke er lett tilgjengelig.

Legemiddelet består av pulver og væske til injeksjon og administreres intravenøst.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Glanzmanns tromboasteni er en meget sjelden sykdom der blodplatene har defekte GIIb/GIIla reseptorer som fører til økt blødning. Disse reseptorene binder blant annet platene til fibrinogen som fører til at det dannes en «plateplugg», og er derfor viktig for stans av blødning (normal hemostase). Glanzmanns tromboasteni er i hovedsak nedarvet autosomalt recessivt, men patogenesen kan også være autoimmun. Typiske symptomer er økt tendens til blåmerker, blødning fra tannkjøtt, neseblødninger, store menstruasjonsblødninger osv. Brorparten av pasientene diagnostiseres som barn. Insidensen for sykdommen er ca 1:1000 000. (3, 4)

Dagens behandling

Opplæring i sykdommen til pasient og pårørende er viktig. I behandling av blødninger hos pasienter med Glanzmanns inngår både bruk av fibrinmidler, topikalt trombin, anti-fibrinolytiske legemidler og blodplatetransfusjon. Man er tilbakeholden med å gi blodplatetransfusjoner fordi pasientene lett kan danne antistoffer mot blodplatene. Før kirurgiske inngrep må blødningsrisiko vurderes nøye og slik at pasienten får behandling på et sted som kan ivareta blødningstilstanden. (3,4)

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger minst en systematisk oversikt (5)

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter i alle aldre med GT som har vært eller er refraktære mot blodplatestransfusjon. (N=218).	Prospektiv registerstudie. Pasientene fikk aktivert rekombinant human faktor VII og standardbehandling ut fra lokale forhold.	-	Ved blødninger: Total effekt vurdert av behandler/pasient Ved kirurgi: Måling av Hb før og etter inngrepet, samt vurdering av hemostase av kirurg.	NCT01476423	Avsluttet i 2011.
Pasienter med medfødt eller ervervet hemofili eller Glanzmanns trombasteni som har fått minst en dose NovoSeven i behandling av blødningsepisode. (N=64)	Observasjonsstudie	-	Andel med akutt blødning der hemostase ble oppnådd (blødningsstopp eller signifikant reduksjon av blødning).	NCT00697320	Avsluttet i 2010.
Pasienter med Glanzmanns trombasteni som behandles med aktivert rekombinant human faktor VII. (N=4)	Retrospektiv observasjonsstudie.	-	Terapielatert trombose.	NCT01876745	Avsluttet i 2017.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Draft agenda for the meeting on 28-31 May 2018. Hentet 08.06.18 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/05/WC500249580.pdf
2. Legemiddelhandboka. Rekombinant factor VIIa. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/?frid=Lk-04-433892>
3. OUS. Medfødte blodplatedefekter. http://www.sjeldnediagnoser.no/docs/PDF/Diagnosefoldere/2017/Trombocyttsykdommer_2017.pdf
4. Tia S., Botsford A., and Solh M. Glanzmann's thrombasthenia: pathogenesis, diagnosis, and current and emerging treatment options. J Blood Med. 2015; 6: 219–227. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501245/>
5. Di Minno MND et al. Recombinant Activated Factor VII (Eptacog Alfa Activated, NovoSeven®) in Patients with Rare Congenital Bleeding Disorders. A Systematic Review on its Use in Surgical Procedures. Curr Pharm Des. 2017;23(7):1125-1131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034354>

Dato for første publisering	17.09.2018
Siste oppdatering	17.09.2018

Saksnummer 159-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_092 Lorlatinib til andrelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff.
- Nytt behandlingsprinsipp for ALK- positiv NSCLC
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU, eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddel for en sjelden sykdom
- En hemmer av anaplasisk lymfom kinase (ALK) og ROS1 reseptor tyrosin kinaser
- Administreres peroralt
- I 2016 ble det registrert 3080 nye tilfeller av NSCLC i Norge. ALK- translokasjoner er påvist i 2-5% av NSCLC pasienter.
- Nasjonale behandlingsretningslinjer finnes. Dagens andrelinjebehandling består av ceritinib eller alectinib.
- En relevant fase tre studie er identifisert. Første måling av primær utfallsmål er estimert til februar 2020. Studien forventes ferdigstillelse i 2023.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.
- Kommentar FHI: Kan være aktuell for en fullstendig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Virker tidlig å godkjenne, kun fase 1 gjennomført, studie ferdig 2023. Få pasienter det vil være aktuelt for også.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes. FHI kommenterer at det bør vurderes om det skal gjøres en fullstendig metodevurdering på behandlingsalternativer på ALK positiv ikke-småcellet lungekreft. Det kan være aktuelt med en fullstendig metodevurdering. Men det må vurderes i forhold til ressurstilgang og prioriteringer.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for lungekreft kan bli påvirket av et eventuelt ja eller nei til metoden i metodevarslet. Anbefaler metodevurdering. Alektinib er nå standard førstelinjebehandling for ALK-pos sykdom (ikke crizotinib), så man må evt vurdere lorlatinib etter alektinib, ikke etter crizotinib.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.08.2018.

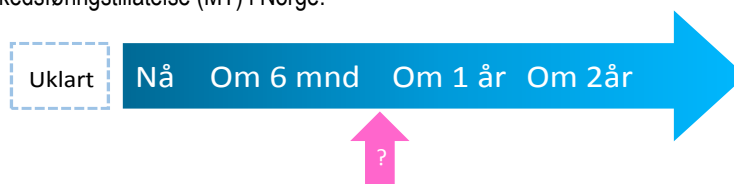


Lorlatinib til andrelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; luftveier
Virkestoffnavn: Lorlatinib
Handelsnavn:
ATC-kode: L01X
MT søker/innehaver: Pfizer Ltd. (1)
Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

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

Legemidlet administreres peroralt (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

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

Dagens behandling

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

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

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

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

Metodevarsler

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

Klinisk forskning

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

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

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny behandling ved ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☒	Kommentar fra FHI: Metoden er en av mange nye legemidler for behandling av ALK positiv ikke-småcellet lungekreft. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene.

Hovedkilder til informasjon

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

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018

Saksnummer 160-18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_093 Lanadelumab til behandling av arvet angioødem (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff og nytt behandlingsprinsipp for arvet angioødem
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. FDA har godkjent metoden og den er tilkjent orphan drug designation.
- Lanadelumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til og hemmer kallikrein, et plasmaenzym som er involvert i anfall ved arvet angioødem.
- Det antas at lanadelumab vil bli brukt til å forebygge anfall ved arvet angioødem.
- Administreres som subkutan injeksjon.
- Angioødem er en forbigående hevelse i hud og slimhinner, forårsaket av en kraftig utvidelse av blodårene i vevet. Dette kan gi magesmerter og diare, samt hevelser i svelg og hals – som kan være svært farlig, og hevelser i ansikt, ekstremiteter og kjønnsorganer.
- Arvet angioødem (HAE) er en sjelden, arvelig form for angioødem.
- Anslått at omtrent 100 personer lever med HAE i Norge
- Dagens forebyggende behandling består av traneksamsyre i tablettform. Off-label bruk av anazol er også et aktuelt alternativ.
- Det foreligger minst to relevante internasjonale systematiske oversikter.
- En fase III studie er ferdigstilt april 2017 med resultater.
- En fase III studie er estimert ferdig november 2019. Publikasjon av studiedesign foreligger.
- Aktuell for hurtig metodevurdering

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratets vurdering p.t er at det ikke vil være noen nasjonale faglige retningslinjer / krefthandlingsprogrammer som påvirkes. Ikke nasjonale faglige retningslinjer, vi mener likevel det bør metodevurderes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF'ene fra 01.11.2018. Nytt virkestoff mot hereditært angioødem (sjelden sykdom). Flere legemidler mot hereditært angioødem (Berinert, Firazyr, etc) blir overført til RHF-ene i 2019, noen av disse er allerede metodevurdert på blåresept.

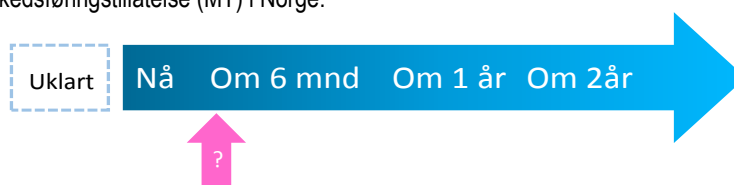


Lanadelumab til behandling av arvet angioødem

Type metode: Legemiddel
Område: Hjerne og kar; Hud; Sjeldne diagnoser
Virkestoffnavn: Lanadelumab
Handelsnavn:
ATC-kode: B06AC05
MT søker/innehaver: Shire (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Lanadelumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til og hemmer kallikrein, et plasmaenzym som er involvert i anfall ved arvet angioødem. Det antas at lanadelumab vil bli brukt til å forebygge anfall ved arvet angioødem. Lanadelumab administreres som en subkutan injeksjon (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Angioødem er en forbigående hevelse i hud og slimhinner, forårsaket av en kraftig utvidelse av blodårene i vevet. Arvet angioødem (HAE) er en sjelden, arvelig form for angioødem. HAE skyldes reduserte nivåer av C1-esterasehemmer, et protein som er involvert i å holde immunforsvarets komplementsystem i sjakk (3). Ved HAE kan mentalt stress, infeksjoner og traumer utløse anfall med hevelser som varer i 2-5 dager. Anfallet rammer ofte mage og tarm, som fører til kvalme, oppkast og diaré (4). Hevelser oppstår også ofte i ansikt, armer, ben og kjønnsorganer. Hevelser kan oppstå i munn og luftveier, som kan være dødelig. I sjeldne tilfeller kan anfallet gi hevelser i hjernen, som kan medføre hodepine, talebesvær, lammelser eller krampes (5).

Det er anslått at omtrent 100 personer lever med HAE i Norge (5).

Dagens behandling

Legemiddelbehandling ved HAE tar sikte på både håndtering av akutte anfall, samt langtidsforebygging for å forhindre nye anfall. Akutt fase ved HAE-anfall kan behandles med C1-esterasehemmere administrert intravenøst. Bradykininreseptor-antagonisten icatibant kan også være aktuell som symptomatisk behandling ved akutte anfall av HAE. Traneksamsyre i tablettform er godkjent til anfallsforebyggende behandling ved HAE. Off label-bruk av danazol på godkjeningsfritak kan også være et aktuelt alternativ som anfallsforebyggende behandling (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert relevante refusjonsrapporter om indikasjonen, men med andre virkestoffer (7), (8).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst to relevante internasjonale systematiske oversikter (9), (10).

Metodevarsler

Det foreligger flere relevante internasjonale metodevarsler (2), (11).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
HELP-studien Pasienter ≥12 år med HAE, som opplever minst ett HAE-anfall per 4 uker (N=125).	3 grupper -Lanadelumab 300mg administrert subkutan hver 2. uke -Lanadelumab 300mg administrert subkutan hver 4. uke -Lanadelumab 150mg administrert subkutan hver 4. uke	Placebo.	Antall bekreftede HAE-anfall i studieperioden (dag 0–182).	NCT02586805 , Fase III.	Fullført april 2017.
Pasienter ≥12 år med HAE, som opplever minst ett HAE-anfall per 12 uker, samt pasienter som fullførte HELP-studien (N=estimert 220).	Lanadelumab 300mg administrert subkutan hver 2. uke.	Ingen.	Sikkerhet ved langtidsbruk av lanadelumab (opptil dag 924 av studieperioden).	NCT02741596 , Fase III.	Estimert november 2019. Publikasjon foreligger.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- (1) *Lanadelumab*, Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 13. mars 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lanadelumab/>
- (2) *Lanadelumab for prevention of attacks in adults and adolescents with Type I and Type II hereditary angioedema*. (april 2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated_new/11303-Lanadelumab.pdf
- (3) *Angioødem*, Store Medisinske Leksikon [oppdatert 20. februar 2018]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/angio%C3%B8dem>
- (4) *Hereditært angioødem*, ICD: T78.3. Den norske legeforening [revidert 08. april 2005]. Tilgjengelig fra: <http://legeforening.no/Fagmed/Norsk-forening-for-dermatologi-og-venerologi/Veiledere/metodeboker-og-veiledere/hereditart-angioodem-icdt783/>
- (5) *Hereditært angioødem*, Norsk helseinformatikk [oppdatert 30. desember 2015]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/rode-hudutslett/angioodem-hereditart/>
- (6) *T16.8.9.2 Hereditær angioødem*, Norsk legemiddelhandbok [oppdatert 28. april 2017]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/20912/?ids=20913#20913>
- (7) *C1-esterase inhibitor (Berinert) til behandling av hereditært angioødem (HAE): Vurdering om forhåndsgodkjent refusjon §2*. (09 mars 2011). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Berinert_Hereditært-angioødem_2011.pdf
- (8) *C1-esterasehemmer, human (Cinryze) til behandling av hereditært angioødem (HAE): Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2*. (11. desember 2012). (Refusjonsrapport). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Cinryze_HAE_2012.pdf
- (9) Craig TJ, et al. (2015). Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 26(6), 537-544.
- (10) Riedl MA, et al. (2015). Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 114(4), 281-288.e7.

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

- (11) Orientering om nyt lægemiddel: Lanadelumab: Horizon Scanning. (21. juni 2018). København: Amgros. Tilgjengelig fra:
<http://www.amgros.dk/media/46237/lanadelumab-hereditaert-angiooedem-nyt-lm.pdf>

Dato for første publisering	17.09.2018
Siste oppdatering	17.09.2018

Saksnummer 161-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_094 Dacomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er til vurdering hos EMA og FDA.
- Dacomitinib er en tyrosinkinasehemmer som blokkerer aktiviteten til epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), et gen som normalt kontrollerer vekst og deling av celler. I lungekreftcellene er EGFR ofte overaktiv, noe som fører til ukontrollert deling av kreftceller.
- Formulert som tabletter og administreres peroralt.
- Lungekreft deles hovedsakelig i to grupper – småcellet og ikke-småcellet. I 2016 ble det registrert 3008 nye lungekrefttilfeller i Norge. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør 85% av tilfellene.
- Ca. 7,5% av norske pasienter med NSCLC er EGFR-mutasjonspositive og dermed egnet for behandling med tyrosinkinasehemmere.
- Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2018 som dekker indikasjonen. Anbefalt førstelinjebehandling er tyrosinkinasehemmere som monoterapi.
- Det foreligger metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoff fra før.
- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt.
- Det er en pågående fase III studie som er planlagt avsluttet i mars 2019. Resultater foreligger.
- Aktuell for hurtig metodevurdering
 - o Kommentar fra FHI: Metoden er en av flere legemidler for behandling av EGFR positiv ikke-småcellet lungekreft. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Aktuelt medikament for større gruppe, tilsynelatende bedre enn dagens førstelinje basert på studie ferdig 2019, resultater publisert. Metodevurdering bør prioriteres. Viktigst av metodevarslene på lungekreft, sammen med nivolumab.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes. FHI kommenterer at det bør vurderes om det skal gjøres en fullstendig metodevurdering på behandlingsalternativer. Må vurderes i forhold til ressurstilgang og prioriteringer.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for lungekreft kan påvirkes. Sist oppdatert 17.08.18 og under jevnlig revisjon. Aktuell EMA-godkjent førstelinjebehandling er osimertinib (dog ikke ferdig vurdert i nye metoder ennå), så dacomitinib må vurderes mot dette preparatet.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 01.11.2018. Nytt virkestoff mot kreft.

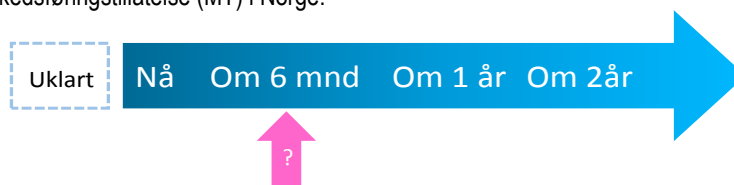


Dacomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Type metode: Legemiddel;
Område: Kreft, Luftveier
Virkestoffnavn: Dacomitinib
Handelsnavn:
ATC-kode: L01XE Protein kinase inhibitors
MT søker/innehaver: Pfizer (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Dacomitinib er en tyrosin kinasehemmer som blokkerer aktiviteten til epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), et gen som normalt kontrollerer vekst og deling av celler. I lungekreftcellene er EGFR ofte overaktiv, noe som fører til ukontrollert deling av kreftceller. Ved å blokkere EGFR, bidrar dacomitinib til å redusere vekst og spredning av kreften (2). Enkelte mutasjoner i EGFR-genet, inkludert delesjon i ekson 19 (Ex19del) og substitusjon i ekson 21 (L858R), er forbundet med respons på behandling med tyrosin kinasehemmere (3).

Dacomitinib er formulert som tabletter og administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge, og på verdensbasis er det den vanligste kreftformen. I 2016 ble det registrert 3008 nye lungekrefttilfeller i Norge. For alle stadier av sykdommen var 5-års relativ overlevelse 18,7 % for menn og 25,8 % for kvinner i 2014, som er mer enn en fordobling sammenlignet med 20 år tidligere (4). Røyking er antatt årsak til lungekreft i 8 av 10 tilfeller, men andre risikofaktorer som innpusting av asbeststøv og radongass kan òg bidra til utvikling av sykdommen (3).

Lungekreft deles hovedsakelig inn i to grupper – småcellet og ikke-småcellet. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør majoriteten av alle tilfellene (ca 85 %), og har generelt bedre prognoser enn småcellet. Omkring 7,5 % av norske pasienter med NSCLC er EGFR-mutasjonspositive, og er dermed egnet for behandling med tyrosinkinasehemmere (3).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2018 som dekker indikasjonen (3). Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC og påvist mutasjon i EGFR-genet er tyrosin kinasehemmere (erlotinib, gefitinib eller afatinib) som monoterapi.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert fire norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoff:
Se nye Metoder [ID2015_020](#), og [ID2018_005](#) og eldre metodevurderinger under blåresept (5,6)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7)
Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (8)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 2, 9).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Første linje NSCLC med EGFR aktiverende mutasjoner (N=452)	Dacomitinib 45 mg daglig	Gefitinib 250 mg daglig	PFS vurdert av Independent Review Committee	ARCHER (fase III) NCT01774721	Pågående, planlagt avsluttet i mars 2019 (Resultater foreligger)

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

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden er en av flere legemidler for behandling av EGFR positiv ikke-småcellet lungekreft. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingalternativene.

Hovedkilder til informasjon

- 1) Dacomitinib. (06. april 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 01. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dacomitinib/>
- 2) Dacomitinib for locally advanced or metastatic EGFR positive non-small cell lung cancer – first line. (september 2015). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
- 3) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (oppdatert 17.07.2018) (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2745). Oslo: Helsedirektoratet.
- 4) Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Oslo: Kreftregisteret, 2017. Hentet 24.01.2018. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_lungekreft.pdf
- 5) Statens Legemiddelverk; Metodevurdering Iressa: Hentet 06.09.2018 fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/I/Iressa_ikkesm%C3%A5celletlungekreft_2011.pdf
- 6) Statens Legemiddelverk; Metodevurdering Tarceva: Hentet 06.09.2018 fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tarceva_NSCLC_2012.pdf
- 7) Zhang Y, et al. (2017). Therapeutic Efficacy Comparison of 5 Major EGFR-TKIs in Advanced EGFR-positive Non-Small-cell Lung Cancer: A Network Meta-analysis Based on Head-to-Head Trials. Clin Lung Cancer. 18(5), e333-e340.
- 8) Dacomitinib for untreated EGFR-positive non-small-cell lung cancer (ID1346). [Technology appraisal guidance in progress.] National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 01. august 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10350>
- 9) [Orientering om nyt legemiddel: Dacomitinib: Horizon Scanning](#). (21. juni 2018). København: Amgros.

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018

Saksnummer 162-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_095 L-Glutamin til behandling av sigdcelleanemi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er til vurdering hos EMA. FDA har godkjent metoden for barn over 5 år og voksne, og den er tilkjent orphan drug designation.
- L-glutamin er et nytt virkestoff og behandlingsprinsipp.
- Utviklet for behandling av sigdcelleanemi og består av aminosyren L-Glutamin som virker ved å redusere betennelse og bedre cellens opptak av oksygen.
- Formulert som pulver som blandes med væske og drikkes.
- Sigdcellesykdom omfatter flere arvelige lidelser som innebærer feil i de røde blodlegemene hvor de får en sigdform som igjen fører til vaso-okklusive kriser ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem – og dermed hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførsel til vev.
- Sigdcellesykdom er den hyppigst arvelige blodsykdommen globalt. I Norge er dette en sjelden sykdom som i 1997 tilsvarte 15 tilfeller – ikke funnet informasjon om dagens prevalens. Det er forventninger om en økning i prevalens i flere land pga. mobilitet av verdens befolkninger, blant annet Norge.
- Dagens behandling innebærer forebygging og behandling av infeksjoner, samt lindring av akutte og etter hvert kroniske, følgesykdommer som oftest resulterer i sykehusinnleggelser, samt smertelindring. Den eneste behandlingen som retter seg direkte mot selve sigdcelleanemien er hydroxyurea (hydroksykarbamid) tabletter som reduserer dødelighet.
- Det foreligger en fase III studie som er ferdigstilt og hvor resultater foreligger.
- Aktuell for hurtig metodevurdering

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratets vurdering p.t at det ikke er noen som vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.11.2018. Plasseringen av finansieringsansvar gjelder glutamin som legemiddel med tilhørende ATC-kode. Sjelden tilstand i Norge som krever behandling i spesialisthelsetjenesten. Automatisert utskifting (afereze) av røde blodceller er også i Nye Metoder. Her avventer man en internasjonal vurdering.

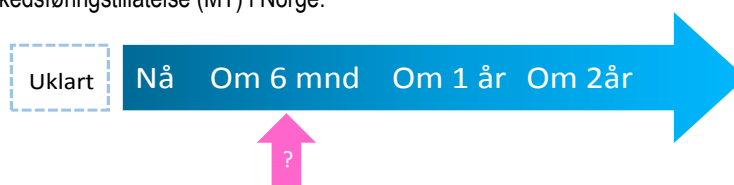


L-Glutamin til behandling av sigdcelleanemi

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og Unge; Blod
Virkestoffnavn: L-Glutamin
Handelsnavn:
ATC-kode: A16AA03
MT søker/innehaver: Emmaus Medical Europe Ltd. (1).
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten (gjelder denne ATC-koden)

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) som legemiddel for barn over 5 år og voksne i juli 2017. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) i USA (1).

Beskrivelse av den nye metoden

L-Glutamin har vært markedsført som Endari i USA siden 2017. Legemidlet er utviklet for behandling av sigdcelleanemi og består av aminosyren L-Glutamin. Det er antatt at glutamin virker ved å redusere betennelse og bedre cellens opptak av oksygen(2). Legemidlet er formulert som pulver som blandes med væske og deretter drikkes.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

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

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

Dagens behandling

Behandlingen innebærer forebygging og behandling av infeksjoner (f.eks. ved bruk av vaksinasjon og antibiotika) samt lindring av akutte, og etterhvert kroniske, følgesykdommer som oftest resulterer i sykehusinnleggelse (f.eks. vaso-okklusive kriser). Behandling av smerte kan innebære bruk av smertestillende medikamenter f.eks. paracetamol og/eller ibuprofen. Ved sterke smerter, kan legen skrive ut reseptbelagte legemidler som for eksempel kodein eller sterke ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). Svært sterke smerter kan behandles med morfin, men dette krever innleggelse. Leger skriver ofte ut en kombinasjon av legemidler mot smerter. Alle kan ha bivirkninger hver for seg eller sammen. På sykehuset kan man også få væske intravenøst og oksygen via en maske. I visse tilfeller brukes blodoverføring som hjelper ved anemi,

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

lungekomplikasjoner og hjerneslag. Benmargstransplantasjon er på forsøksstadiet, og tilbys ikke alle. Behandlingen er svært krevende, og det er dessuten fare for alvorlige og farlige bivirkninger for mottageren.

Den eneste behandlingen som retter seg direkte mot selve sigdcelleanemien er hydroxyurea (hydroksykarbamid) tabletter som reduserer dødelighet. Introduksjon av L-Glutamin vil kunne bidra til å redusere antall sykehusinnleggelser per år, antall dager på sykehuset og kostnaden forbundet med behandling av symptomene spesielt hos pasienter som ikke tåler hydroxyurea.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert et forslag til metodevurdering om en ny behandling med samme indikasjon (Se Nye metoder [ID2018_050](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6-8)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,4)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 5 år, diagnostisert med sigdcelleanemi og to episoder med sigdcellekriser siste 12 mnd. (N = 230)	L-Glutamin (0,3 mg/kg – maks 30 g) peroralt to ganger daglig i 48 uker	Placebo (Maltodextrin 0,3 mg/kg – maks 30 g) peroralt to ganger daglig i 48 uker	Effekt: Antall tilfeller av SCD kriser i forhold til placebo	NCT01179217 (Fase 3)	Ferdigstilt. Resultater foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Glutamine. [Oppdatert 20. juli 2018]. Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/levoglutamide/>. [Hentet 29. august 2018]
2. L-glutamine for Sickle Cell Disease [Oppdatert Juni 2018] National Institute for Health Research , Innovation Observatory. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/l-glutamine-for-sickle-cell-disease/> [Hentet 31. august 2018].
3. Sigdcellesykdom [Oppdatert 21. oktober 2016]. Redaksjonen, Helsebibliotek.no. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/blod/sigdcellesykdom> [Hentet 31. august 2018].
4. L-glutamine for Sickle Cell Disease. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/06/8086-L-glutamine-for-sickle-cell-disease-V1.0-JUN2018-NON-CONF.pdf> [Hentet 31. august 2018].
5. Græsdal JS, et al. Talassemie og sigdcellesykdom i Norge Tidsskr Nor Legeforen 2001; 121: 678-80.
6. Sins JWR et al. Pharmacotherapeutic strategies in the prevention of acute, vaso-occlusive pain in sickle cell disease: A systematic review. Blood Advances, 2017, 1: 1598-1616.
7. Cooper TE, et al. [Pharmacological interventions for painful sickle cell vaso-occlusive crises in adults](#). Cochrane Database Syst Rev.2016, issue 5, Art. no, CD012187.
8. Asnani MR, et al. [Interventions for treating neuropathic pain in people with sickle cell disease](#). Cochrane Database Syst Rev. 2018, issue 2. Art. No CD012943.

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018

Saksnummer 163-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden har MT i Norge, EU og USA, men er ikke forventet lansert på det europeiske markedet før høsten 2018. Tilkjent orphan drug designation.
- Klormetin er et nytt virkestoff på det norske markedet.
- Klormetin er et tumorhemmende middel, en sennepsgassanalog.
- Legemiddelet (Ledaga) skal appliseres på huden (topikalt) og virker ved å hemme DNA replikasjon i T-celler.
- Mycosis fungoides (MF) er en sjelden T-cellelymfom og utgjør mindre enn 1% av alle non-Hodgkin lymfomer (NHL). 10-15 nye tilfeller pr år i Norge.
- Dagens behandling av tidlig sykdom er lokale terapiformer (steroidsalver, PUVA (psoralen og UV lys), stråleterapi eller annen lokal behandling).
- Pensling med sennepsgass (mustin) har tidligere vært i bruk i Norge med komplette remisjoner, men av yrkeshygieniske årsaker er denne behandlingen ikke i bruk i Norge i dag.
- Det er identifisert tre fase II studier. To er avsluttet og en forventet ferdig august 2020.
- Hurtig metodevurdering anbefales.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Metoden er interessant for pasientgruppen. Komparator kan evt. Være Karmustine. Tidligere brukt karmustin-/mustin pensling hos enkelte pasienter med god effekt.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt faglige retningslinjer omtalt i metodevarslet kan bli påvirket av et eventuelt ja eller nei til metoden. Ny utgave kommer i oktober 2018.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Andre metoder for samme bruksområde er allerede til metodevurdering.



Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter

Type metode: Legemiddel

Område: Hud; Kreft;

Virkestoffnavn: Klormetin

Handelsnavn: Ledaga

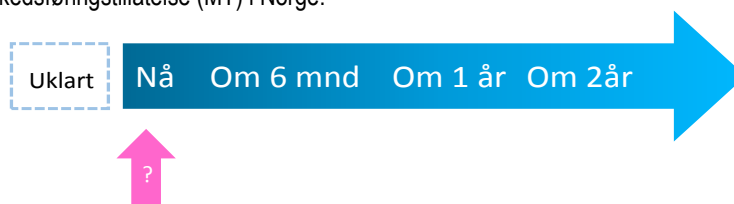
ATC-kode: L01AA05

MT søker/innehaver: Actelion Registration Ltd.

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff på det norske markedet. Metoden har MT i Norge, EU og USA, men er ikke forventet lansert på det europeiske markedet før høsten 2018. Legemiddelet har vært i salg på det amerikanske markedet under handelsnavnet Valchlor siden 2013. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

Beskrivelse av den nye metoden

Klormetin, også kalt meklorektamin (Ledaga 160 µg/g gel) er et tumorhemmende (antineoplastisk) middel, en sennepsgassanalog. Legemiddelet skal appliseres på huden (topikalt) og virker ved å hemme DNA replikasjon i T-celler. Klormetin har markedsført indikasjon for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Primært kutane non-Hodgkin lymfomer (NHL) kan være både av T-celleopprinnelse (75%) og B-celleopprinnelse (25%). Det er mange histologiske undergrupper. Kutan T-cellelymfom (CTCL) forekommer hos barn, men insidensen er høyest hos eldre voksne. Mycosis fungoides (MF) er en sjelden T-cellelymfom og utgjør mindre enn 1 % av alle NHL, dvs. ca. 10 - 15 nye tilfeller pr. år i Norge. Median varighet av sykdommen før endelig diagnose er 6 år (3,4). Prognosen blant pasientene med MF er relatert til alder og sykdomsstadiet. 5-års overlevelse for pasienter med NHL er i dag 72-77 % (5).

Dagens behandling

Tidlig sykdom behandles med lokale terapiformer (steroidsalver, PUVA (psoralen og UV lys), stråleterapi eller annen lokal behandling). Systemisk behandling (interferon α2a, klorambucil, metotreksat, gemcitabin, kombinasjonskemoterapi, vorinostat, bexarotene, alemtuzumab) eller helkroppens elektronbestråling velges for pasienter med refraktær sykdom og pasienter som debuterer med ekstrakutan sykdom (3,4).

Pensling med sennepsgass (mustin) har tidligere vært i bruk i Norge. Behandlingen gir komplette remisjoner og forlenget sykdomsfritt intervall, men av yrkeshygieniske årsaker er denne behandlingen ikke i bruk i Norge i dag (3).

Status for dokumentasjon**Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske**

Vi har identifisert at det er bestilt norske metodevurderinger om CTCL, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2018_032](#), [ID2017_075](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst to systematiske oversikter (6,7)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

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

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med: Stadie IA (N=141), Stadie IB (N=115), og stadie IIA (N=4) MF-type CTCL som har fått minst én tidligere hudrettet behandling (totalt N=260)	Gel: 0,02 % klometin HCl Applisert utvortes én gang daglig i 12 måneder	Petroleum-basert salve: 0,02 % klometin HCL Applisert utvortes én gang daglig i 12 måneder	Ratio of Response Rates (RRR) og andel pasienter som oppnår minst 50% forbedring ved Severity Weighted Assessment Tool (SWAT)	NCT00168064 (2005NMMF-201-US og Studie 201) Fase II Denne studien ble vurdert av EMA ved innvilgelse av MT (8)	August 2011
Voksne pasienter med: Stadie IA eller Stadie IB MF-type CTCL som hadde deltatt i studie 201 og fullført 12 mnd behandling (N=100)	Gel: 0,04 % klometin HCl Applisert utvortes én gang daglig i 7 måneder	Ingen	Toleranse og sikkerhet	NCT00535470 (2007NMMF-202-US og Studie 202) Fase II Denne studien ble vurdert av EMA ved innvilgelse av MT (8)	Mars 2011
Voksne pasienter med MF-type CTCL (N=68)	Helkroppss elektronbestråling etterfulgt av vedlikeholds-behandling med klometin 0,016 % gel ukentlig i 12 mnd (med unntak av første mnd hvor gel appliseres daglig)	Ingen	Tid til progresjon, responsrate	NCT02881749 Fase II	August 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒
Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

- 1: Chlormethine. (19. januar 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 06. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/chlormethine/>
- 2: EMA, preparatomtale Ledaga, hentet 29.08.2018 fra http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002826/WC500223798.pdf
- 3: *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer*. (18. mars 2016). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2429). Oslo: Helsedirektoratet.
- 4: Legeforeningen, Veileder for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med primære kutane T celle lymfomer (CTCL), hentet 29.08.2018 fra <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-forening-for-dermatologi-og-venerologi/Veiledere/metodeboker-og-veiledere/>
- 5: Norsk Legemiddelhandbok. Hentet 28.08.2018 fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4461/?ids=4468#4468>
- 6: Humme D, et al. (2014). *Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides*. *Cancer Treat Rev*. 40(8), 927-933.
- 7: Weberschock T, et al. (2012). *Interventions for mycosis fungoides*. *Cochrane Database Syst Rev*. (9), CD008946.
- 8: EMA, EPAR hentet 28.08.2018 fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002826/WC500223800.pdf

Dato for første publisering	17.09.2018
Siste oppdatering	17.09.2018

Saksnummer 164-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_097 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er til vurdering hos EMA.
- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff og legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller.
- Indikasjonsutvidelsen gjelder pembrolizumab til å inkludere førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som monoterapi, hvor tumor uttrykker PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS.
- Administreres intravenøst.
- Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør 85% av tilfellene av lungekreft. I 2016 ble det registrert 3008 nye lungekrefttilfeller i Norge.
- Dagens behandling av NSCLC er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram – oppdatert i juli 2018. Immunterapi er førstelinjebehandling ved avansert ikke-småcellet lungekreft for de pasienter som uttrykker $\geq 50\%$ PD-L1. For pasienter med PD-L1 status $< 50\%$ uten ALK eller EGFR mutasjoner er platinum-dublett førstelinjebehandling.
- Det er en pågående fase III studie forventet ferdig januar 2020.
- Aktuell for hurtig metodevurdering
 - o Kommentar fra FHI: metoden er en av flere nye legemidler for behandling av ikke-småcellet lungekreft. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingalternativene.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Vurderes for hurtig, evt. fullstendig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Viktig utvidelse av indikasjonsområdet for den mest brukte immunterapien, men ingen resultater publisert og studien (Keynote 042) ikke ferdig før 2020.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes. FHI kommenterer at det bør vurderes om det skal gjøres en fullstendig metodevurdering på behandlingalternativer. Må vurderes i forhold til ressurstilgang og prioriteringer.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for lungekreft kan påvirkes. Oppdatert sist 17.07.2018 og under jevnlig revisjon. Behandlingsalternativet for pasienter med PD-L1 1-49% er aktuell komparator pembrolizumab+platinumdublett som er på vei inn. Pembrolizumab monoterapi i denne gruppen kan være aktuelt hos pasienter som ikke vil tåle pembro+kjemo.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvaret.

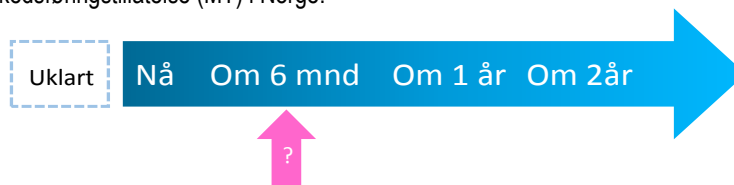


Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; luftveier
Virkestoffnavn: Pembrolizumab
Handelsnavn: Keytruda
ATC-kode: L01XC18
MT søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme Ltd. (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff, som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons (2). Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller.

Pembrolizumab har godkjent indikasjon som monoterapi ved førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ «tumour proportion score» (TPS) uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor. Pembrolizumab er også godkjent for behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før behandling med pembrolizumab starter. Pembrolizumab har i tillegg indikasjon for behandling av andre kreftformer, se preparatomtale for mer informasjon (2).

Dette varselet omhandler utvidelse av indikasjon for pembrolizumab til å inkludere førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som monoterapi, hvor tumor uttrykker PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS. Pembrolizumab er formulert som konsentrat til infusjonsvæske og administreres intravenøst (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvor NSCLC kan tilskrives 80-85 % av tilfellene. Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos kvinner og menn i Norge, og utgjør rundt 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2016 ble 3080 nye tilfeller registrert. Median alder ved diagnose var 71 år for begge kjønn (perioden 2012-2016). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk, som står bak 8 av 10 krefttilfeller (3).

Dagens behandling

Behandling av NSCLC er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i juli 2018. Immunterapi er førstelinjebehandling ved avansert ikke-småcellet lungekreft for de pasienter som uttrykker $\geq 50\%$ PD-L1. For pasienter med PD-L1 status $<50\%$ uten ALK eller EGFR mutasjoner er platinum-dublett førstelinjebehandling (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert totalt 15 legemidler (27 unike forslag/ID) for [ikke-småcellet lungekreft funnet på nyemetoder.no](#), hvorav minst ett av dem gjelder PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Pembrolizumab har 10 unike registrerte forslag/ID i nyemetoder.no, fire av dem for ikke-småcellet lungekreft (5-10).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering/systematisk oversikt (11,12).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 13)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Kvinner og menn over 18 år med lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv (TPS ≥ 1%) NSCLC som ikke tidligere er behandlet (N = 1445)	Pembrolizumab 200 mg intravenøst dag 1 i en 21 dagers syklus, opptil 35 behandlinger	Karboplatin (AUC 5 eller 6) Paklitaksel 200 mg/m ² Pemetreksed 500 mg/m ²	Progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR)	KEYNOTE-42 NCT02220894 (Fase III-studie)	Januar 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☐	Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av ikke-småcellet lungekreft. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingalternativene.

Hovedkilder til informasjon

- Pembrolizumab: Keytruda · Non-small cell lung cancer (NSCLC) - advanced, previously untreated with PD-L1 expression (≥1%) – monotherapy. (03. august 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 07. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
- Statens Legemiddelverk; Preparatomtale pembrolizumab (Keytruda). Hentet september 2018 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
- Fakta om kreft – lungekreft: Kreftregisteret [oppdatert 11. januar 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Lungekreft/>
- Helsedirektoratet. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom](#). (17. juli 2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2745). Oslo
- [ID2014_041 Pembrolizumab \(Keytruda\). Indikasjon I](#) Andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft
Status: Implementering
- [Pembrolizumab \(Keytruda\) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – andrelinjebehandling: Vurdering av innsendt dokumentasjon](#). (10. oktober 2016). (Hurtig metodevurdering). Oslo: Statens legemiddelverk.
- [ID2016_067 Pembrolizumab \(Keytruda\). Indikasjon III](#) Førstelingebehandling av ikke-småcellet lungekreft
Status: Beslutning foreligger
- [Pembrolizumab \(Keytruda\) til førstelingebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥ 50 %: Vurdering av innsendt dokumentasjon](#). (09. mars 2017). (Hurtig metodevurdering). Oslo: Statens legemiddelverk.
- [ID2017_061 Pembrolizumab \(Keytruda\). Indikasjon VI](#)
Førstelingebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi
Status: Til metodevurdering
- [ID2018_043 Pembrolizumab \(Keytruda\). Indikasjon IX](#)
Kombinasjonsbehandling med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi ved førstelingebehandling av ikke-småcellet lungekreft.
Status: Behandlet på Bestillerforum RHF

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

11. *Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive non-small-cell lung cancer with at least 1% tumour proportion score [ID1247]*. (24. juli 2018). (In development [GIDTA10271]). National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 03. august 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10271>
12. Syn NLX, et al. (april 2018). [Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy or immunotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a generic protocol](#). *Cochrane Database Syst Rev.* (4), CD013009.
13. [Pembrolizumab \(Keytruda®\) for non-small cell lung Cancer](#). (april 2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering	17.09.2018
Siste oppdatering	17.09.2018

Saksnummer 165-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_098 Turoktokog alfa pegol til behandling av hemofili A (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug status.
- Intravenøs injeksjon.
- Et beslektet legemiddel, som inneholder virkestoffet turoktokog alfa (NovoEight) (ikke pegylert), er allerede godkjent og markedsført i Norge og EU til behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A.
- Det foreligger flere relevante internasjonale systematiske oversikter.
- Tre studier (ikke-randomiserte) med antatt ferdigstillelse i 2018; fra en av studiene foreligger publiserte data.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.
- Kommentar fra FHI: Metoden er en av flere nye metoder til rutineprofylakse av hemofili A. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering:

Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering

Hurtig metodevurdering støttes.

FHI kommenterer at det bør vurderes om det skal gjøres en fullstendig metodevurdering på behandlingsalternativer ved hemofili A. Må vurderes i forhold til ressurstilgang og prioriteringer.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ikke nasjonale faglige retningslinjer, vi mener likevel det bør metodevurderes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret hos RHFene siden 01.01.2016. Dette er en ny form av et etablert legemiddel (faktor VIII), og bør metodevurderes. Finansieringsansvar for atc-kode er allerede plassert.

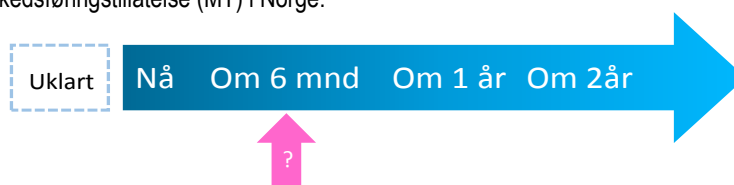


Turoktokog alfa pegol til behandling av hemofili A

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Sjeldne diagnoser
Virkestoffnavn: Turoktokog alfa pegol; turoctocog alfa pegol; NNC 0129-0000-1003; N8-GP
Handelsnavn: -
ATC-kode: B02BD02
MT søker/innehaver: Novo Nordisk A/S (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Turoktokog alfa pegol er et nytt rekombinant pegylert human koagulasjonsfaktor VIII konsentrat, som er søkt godkjent til behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A. Glykopegylering er en prosess som innebærer at den kjemiske forbindelsen polyetylen glykol (PEG) festes til koagulasjonsfaktor VIII, noe som vil øke halveringstiden av turoktokog alfa pegol sammenliknet med konvensjonelle faktor VIII-preparater. Dette kan føre til behov for mindre hyppig dosering ved profylaktisk bruk. Legemidlet gis som intravenøs injeksjon (1,2).

Et beslektet legemiddel, som inneholder virkestoffet turoktokog alfa (NovoEight) (ikke pegylert), er allerede godkjent og markedsført i Norge og EU til behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel), til bruk i alle aldersgrupper (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hemofili A er en arvelig sykdom som skyldes en feil i faktor VIII-genet som fører til redusert eller manglende aktivitet av koaguleringsfaktor VIII. Dette hindrer blodet i å koagulere og fører til økt risiko for alvorlig og livstruende blødning. Alvorlighetsgraden av hemofili A korrelerer med nivået av aktiv faktor VIII. De som har mindre enn 1 % av normal faktoraktivitet i blodet har hemofili i alvorlig grad (spontane ledd og muskelblødninger oppstår). Faktoraktivitet mellom 1 og 5 % kalles moderat hemofili (ledd og muskelblødninger kan oppstå spontant eller etter mindre traumer), og er faktoraktiviteten mellom 5 og 40 % kalles det hemofili i mild grad (det oppstår sjelden spontane blødninger, men det er stor risiko for blødning etter skader eller kirurgiske inngrep) (4,5). Alvorlighetsgraden av hemofili er uendret gjennom hele livet, og den er alltid den samme innen den samme slekten. Det er ca. 400 personer med hemofili A i Norge (tall fra 2014), og av disse har ca. 2/3 hemofili av moderat eller alvorlig grad (6). Det er uklart hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.

Dagens behandling

Behandling og forebygging av blødninger skjer fortrinnsvis med intravenøs tilførsel av faktor VIII. Konsentrater av faktor VIII produseres enten fra plasma tappet fra friske blodgivere (virusinaktivert) eller industrielt ved hjelp av genteknologiske metoder (rekombinante konsentrater). De aller fleste med hemofili A behandles i dag med rekombinante konsentrater. Hensikten med behandlingen er å forhindre blødning, stoppe pågående blødning og om mulig forhindre at gjentatte blødninger fører til leddskader og kronisk invaliditet. Behandlingsstrategien vil være forskjellig for alvorlig grad versus moderat eller lett grad av hemofili A.

Profylaktisk behandling innebærer at faktor VIII-preparater tilføres jevnlig for å forebygge blødninger. Det anbefales om mulig at behandlingen startes før pasientens første leddblødning, og behandlingen er livslang, selv om dosen kan variere over livsløpet. «Ved behov» (on-demand) behandling innebærer at pasientene behandles med faktor VIII-konsentrater ved blødning som ikke lar seg kontrollere på annen måte. Slik behandling vil i de fleste tilfeller stanse blødningen, men faren for senkomplikasjoner er større enn for profylaktisk behandling. «Ved behov» behandling anses som tilstrekkelig ved mild hemofili

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

A og hos en del pasienter med moderat hemofili A. For personer med mild grad av hemofili A foreligger også muligheten for å tilføre et legemiddel (desmopressin/Octostim®) som forbigående flerdobler mengden faktor VIII i blodet. Legemidlet finnes både som nesespray og injeksjonsvæske, og er en effektiv behandling ved mindre blødninger (f.eks. ved tanntrekking) (4,5,6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Vi har identifisert flere norske ferdigstilte metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2015_058](#), [ID2016_035](#), [ID2016_052](#), og [ID2016_090](#)).
- Flere nye legemidler til behandling av hemofili A er dessuten foreslått til vurdering i Nye Metoder eller er under metodevurdering (for status se [nyemetoder.no](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger flere relevante internasjonale metodevurderinger eller systematisk oversikter (7,8,9).

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (gutter/menn) ≥12 år med alvorlig hemofili A (FVIII aktivitet <1%), tidligere behandlet med FVIII. (N=186)	Turoktokog alfa pegol administrert intravenøst som: a) profylaktisk behandling (50 IU/kg hver 14. dag) b) behandling ved behov (20-75 IU/kg)	Ingen	Forekomst av FVIII-inhibitorer ≥0,6 BU, samt årlig blødningsrate i profylaksearmen, etter 24 og 36 måneder og ved avslutning av studien.	NCT01480180 Fase III, EudraCTnr 2011-001142-15 (PATHFINDER 2)	Desember 2018. Publiserte data foreligger.
Pasienter (gutter/menn) ≥12 år med alvorlig hemofili A som deltar i studien PATHFINDER 2 og har mottatt ≥5 doser turoktokog alfa pegol i den studien, og skal gjennomgå en større kirurgisk prosedyre. (N=49)	Turoktokog alfa pegol administrert intravenøst. Individuelt tilpassede doser.	Ingen	Hemostatisk effekt under kirurgi, vurdert ved hjelp av en 4-punkt skala («excellent, good, moderate, none»).	NCT01489111 Fase III, EudraCTnr 2011-001144-30 (PATHFINDER 3)	Desember 2018
Pasienter (gutter) opptil 11 år med alvorlig hemofili A (FVIII aktivitet <1%), tidligere behandlet med FVIII, uten antistoffer mot FVIII. (N=68)	Turoktokog alfa pegol administrert intravenøst.	Ingen	Forekomst av FVIII-inhibitorer ≥0,6 BU fra uke 0-26 i studien.	NCT01731600 Fase III EudraCTnr 2012-001711-23 (PATHFINDER 5)	September 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](#); FVIII: koaguleringsfaktor VIII; BU: Bethesda Unit

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av hemofili A.

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒
Fullstendig metodevurdering ☐

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

Hovedkilder til informasjon

- 1) Turoctocog alfa pegol. (13. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/turoctocog-alfa-pegol>.
- 2) EMA: turoctocog alfa pegol - EMEA/H/C/004883, Orphan. Tilgjengelig fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2018/06/WC500250664.pdf
- 3) Statens legemiddelverk: Preparatomtale (SPC): NovoEight (turoctocog alfa). Tilgjengelig fra http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf
- 4) Guidelines for the management of hemophilia. 2. edition. World Federation of Hemophilia. Hentet 28.08.2018 fra <https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>
- 5) Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel) (T4.5.1). Norsk legemiddelhandbok (oppdatert 14.03.2018). Tilgjengelig fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/6582/?ids=6583#6583>
- 6) Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser. Hemofili A og B – moderat grad. Tilgjengelig fra <https://www.ous-research.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili%20A%20og%20B%20moderat%20grad/8547>
- 7) Mahlangu J, et al. (2018). Defining extended half-life rFVIII: A critical review of the evidence. Haemophilia. 24(3), 348-358.
- 8) Hassan S, et al. (2018). Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. J Thromb Haemost. 16(6), 1055-1068.
- 9) O'Hara J, et al. (2018). Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. Haemophilia. doi: 10.1111/hae.13546.

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018

Saksnummer 166-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_099 Cemiplimab ved behandling av kutant plateepitelkarsinom (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Humant monoklonalt antistoff som hemmer PD-1.
- Pågår en systematisk oversikt i England (NICE)
- En relevant fase II studie (ikke randomisert, åpen studie) hvor rekruttering pågår er estimert avsluttet i 2020.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering

Kan vurderes for hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

I metodevarslet vises det til en pågående fase II studie uten kontrollgruppe som forventes å inkludere siste pasient sommeren 2020. Metastasert non-melanom hudkreft er imidlertid meget uvanlig, så det er lite trolig at det vil komme resultater fra fase III studier som dokumenterer effekten av systemisk behandling. Kan likevel ikke forstå annet enn at en metodevurdering nå vil komme alt for tidlig.

Samlet vurdering/prioritering:

Hurtig metodevurdering støttes dersom SLV mener det vil finnes tilstrekkelig dokumentasjon ved aktuelt oppstartstidspunkt.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret plassert hos RHFene fra 01.11.2018. Nytt virkestoff som gis intravenøst. RHF-ene må vurdere om det skal være på h-resept

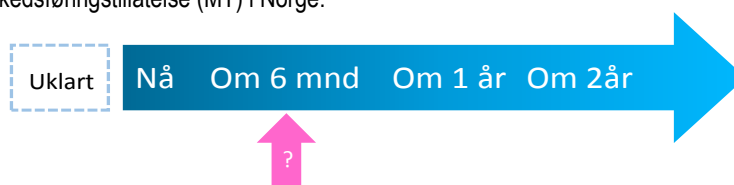


Cemiplimab ved behandling av kutant plateepitelkarsinom

Type metode: Legemiddel
Område: Hud; kreft
Virkestoffnavn: Cemiplimab
Handelsnavn:
ATC-kode: L01XC
MT søker/innehaver: Regeneron/Sanofi (1,2)
Finansieringsordning: Sykehus

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Cemiplimab er et humant monoklonalt antistoff som hemmer proteinet programmert celledød-1 (PD-1). PD-1 finnes på overflaten av aktiverte T-celler i immunsystemet, og binder seg til antigen-presenterende celler (PD-L1). PD-L1 kontrollerer T-cellene ved å slå dem av slik at T-cellene ikke kan entre tumoren, og fremme tumorvekst. Cemiplimabs hemming av PD-1 blokkerer interaksjonen mellom PD-1 reseptor og PD-L1, og forsterker på denne måten T-cellers evne til å bryte ned tumorceller.

Cemiplimab administreres intravenøst (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Plateepitelkarsinomer, non-melanom hudkreft, utgår fra basalcellelaget i overhuden (epidermis). Disse kan gi både lokale plager, og spre seg med lymfe og blod. Fjernspredning skjer oftest til lunge, lever og skjelett. For plateepitelkarsinom er prognosen god ved lokalisert sykdom, men risikoen for spredning med lymfe eller blod er høyere. Ved spredning med blod er sykdommen i prinsippet inkurabel(3).

Av plateepitelkarsinom var det i 2015 registrert 1884 tilfeller, 1044 menn og 840 kvinner. Forekomsten øker med økende alder

Dagens behandling

Primærbehandlingen ved non-melanom hudkreft består av kirurgi (hovedbehandling), strålebehandling og fotodynamisk behandling (PDT). Målsettingen ved kirurgi er å forhindre lokalt residiv og videre spredning av sykdom. Valg av behandling er avhengig av lokalisasjon, størrelse og tilleggsslidelser. Frysing/varmebehandling benyttes på indikasjon av hudlege. Cytostatika brukes kun som symptomlindring og der det foreligger systemisk spredning. Metotreksat og platinaholdig cytostatika er de viktigste gruppene medikamenter som brukes. Pasienter som uttrykker epidermal vekst faktor reseptor (EGFR), kan EGFR-antistoff være en behandlingsmulighet (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det pågår et relevant internasjonalt prosjekt (4).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 2).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 18 år med avansert kutant plateepitelkarsinom hvor kirurgi og stråling er kontraindisert (N= 182)	Gruppe 1: metastatisk kutant platecellekarsinom (CSCC) med fjernspredning eller lymfeknuter. Cemiplimab i.v. annenhver uke Gruppe 2: lokalavansert CSCC, Cemiplimab i.v. annenhver uke Gruppe 3: metastatisk CSCC med fjernspredning eller lymfeknuter. Cemiplimab i.v. hver 3. uke	Ingen	Total respons rate, tidsramme på 96 uker	NCT02760498 , Fase II (ikke randomisert, åpen studie)	Rekruttering pågår, studien er estimert å avsluttes i 2020.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Cemiplimab: Advanced cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - first-line. (01. mai 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 10. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cemiplimab/>
2. Cemiplimab for advanced cutaneous squamous cell carcinoma – first line. (oktober 2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
3. Oslo universitetssykehus HF, hentet 20.08.2018 fra: <http://oncolex.no/Hud?lg=print>
4. Cemiplimab for treating cutaneous squamous cell carcinoma [ID1367]. (In development [GID-TA10304]). National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 13. august 2018, fra www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10304

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018

Saksnummer 167-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_100 Pegvaliase til behandling av Føllings sykdom (fenylketonuri) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA. Metoden fikk MT i USA i mai 2018.
- Tilkjent orphan drug status.
- Metoden antas å omfatte voksne pasienter med fenylketonuri som har inadekvate fenylalanin konsentrasjoner i blodet.
- Administreres subkutan av pasientene selv.
- Foreligger minst en internasjonal systematisk oversikt
- To fase III studier hvorav en er avsluttet (resultater foreligger fra september 2018) og en estimert avsluttet i mars 2019
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen nasjonale faglige retningslinjer, mener likevel det bør metodevurderes.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret hos RHFene fra 01.11.2018.
Nytt virkestoff som kan gis subkutan av pasienten selv.
Alternativ i folketrygden som overføres til RHFene i 2019.

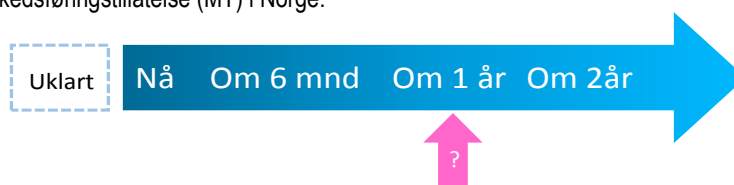


Pegvaliase til behandling av Føllings sykdom (fenyketonuri)

Type metode: Legemiddel
Område: Sjeldne diagnoser,
Virkestoffnavn: Pegvaliase
Handelsnavn:
ATC-kode: A16A (Various alimentary tract and metabolism products)
MT søker/innehaver: BioMarin International Limited (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk MT i USA i mai 2018. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Pegylert fenylalanin ammoniakk lyase (pegvaliase) er et pegylert rekombinant derivat av enzymet fenylalanin ammoniakk lyase (PAL). PAL kan bryte ned fenylalanin og erstatte funksjonen til humant fenylalanin hydroksylase (PAH) med mål om å unngå opphoping av aminosyren fenylalanin i blodet (2, 6). Pegyleringen gir forlenget serumkonsentrasjon. Den nye metoden antas å omfatte voksne pasienter med fenylketonuri (PKU) som har inadequate fenylalanin konsentrasjoner i blodet. Pegvaliase administreres subkutant av pasientene selv.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Føllings sykdom (fenylketonuri [PKU]) en medfødt genetisk stoffskiftesykdom forårsaket av manglende eller redusert aktivitet av PAH i leveren (3). Fenylalanin hydroksylase (PAH), et enzym som omdanner aminosyren fenylalanin til tyrosin, og redusert aktivitet av PAH fører til økte fenylalanin nivå i blodet. Hos ubehandlede barn fører PKU til psykisk og fysisk utviklingshemning.

Insidensen varierer fra land til land. I Norge er forekomsten om lag 1/12000 nyfødte; og det fødes i gjennomsnitt 3-5 barn med PKU hvert år (4). Det finnes over 200 personer med PKU i Norge. Alle nyfødte screenes i løpet av de første levedagene for denne tilstanden og ved positive funn startes behandling umiddelbart.

Dagens behandling

Behandling i dag består av livslang fenylalaninredusert diett (3,4). Det er svært viktig å overholde spesialkosten og konsekvensene av for sen diagnose eller feil kosthold kan bli alvorlige hjerneskader og psykisk utviklingshemning. Dietten er tilstrekkelig for å motvirke skader som følge av tilstanden og denne behandling er foreløpig den eneste fullgode behandlingsformen, selv om noen kan få nytte av å ta kofaktoren BH4 (Kuvan).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,6)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne med PKU (N = 261)	Pegvalias 2.5 mg/uke (fire uker induksjonsfase) Deretter 20 mg daglig eller 40 mg daglig (randomisert 1:1)	ingen	sikkerhet og tolererabilitet plasma fenylalanin konsentrasjon	NCT01819727 , (fase III)	Avsluttet
Voksne (18-70 år) med PKU (estimert N = 250)	Pegvalias 20 mg daglig eller 40 mg daglig	placebo	bivirkninger kognitive symptomer og humørsvingninger plasma fenylalanin konsentrasjon	NCT01889862 , (fase III)	Estimert mars 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Pegvalias. (29. mai 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 15. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pegvalias/>
2. Pegvalias: Orphan designation. European Medicines Agency. Hentet 27. august 2018, fra http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2010/02/human_orphan_000731.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b
3. Fenylketonuri: Norsk helesinformatikk. Hentet 27. august 2018, fra <https://nhi.no/sykdommer/barn/arvelige-og-medfodte-tilstander/fenylketonuri-follings-sykdom/>
4. Fenylketonuri: Veileder, senter for sjeldne diagnoser, OUS. Hentet 27 august 2018, fra https://ous-research.no/sjeldnediagnoser/docs/PDF/Diagnosefoldere/PKU_11_ny%20mal.pdf
5. Zori R, et al Induction, titration, and maintenance dosing regimen in a phase 2 study of pegvalias for control of blood phenylalanine in adults with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2018; [Epub ahead of print]
6. [Pegvalias for the treatment of hyperphenylalaninaemia in adults with phenylketonuria – first line.](#) (2016). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018

Saksnummer 168-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_101 Dupilumab (Dupixent) som tilleggsbehandling til pasienter med moderat til alvorlig astma (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Forventet bruk er behandling av moderat til alvorlig astma hos pasienter over 12 år som er kandidater til systemisk behandling og som ikke responderer tilstrekkelig på inhalasjon av medium til høy dose av kortikosteroider og minst et annet legemiddel i vedlikeholdsbehandling.
- I følge Helsedirektoratet forekommer astma hos ca. 20% av barn og unge i Norge, og hos ca. 8% av alle voksne. Kun et fåtall av disse har alvorlig eosinofil type og vil være aktuelle for behandling med Dupilumab.
- Foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt.
- Tre fase III studier; hvorav det foreligger resultatet fra to av studiene og den siste er estimert avsluttet i november 2019
- Aktuell for hurtig metodevurdering.
- Kommentar fra FHI: Metoden er en av flere legemidler for behandling av astma. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene.

Innspill fra Lungeavdelingen og RAAO, St. Olavs Hospital (Se vedlegg for hele innspillet):

- Metoden er en av flere nye aktuelle medikamenter for en gruppe pasienter med alvorlig astma, der det ikke lykkes å få adekvat sykdomskontroll ved bruk av standard astmabehandling, eller der det er behov for systemiske steroider for å oppnå sykdomskontroll.
- Metoden vil kunne ha delvis overlappende eller sammenfallende indikasjon med flere av de andre nye metodene for behandling av alvorlig eosinofil astma (mepolizumab, reslizumab, benralizumab).
- Virkningsmåten for dette medikamentet er imidlertid ikke den samme som for de tre andre (som virker via blokade av interleukin-5 eller interleukin-5 reseptor), da dupilumab blokkerer binding av interleukin-13 og interleukin-4 til reseptorene via binding til felles reseptor subenhet (interleukin-4 reseptor alfa).

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Vurderes for hurtig, evt. fullstendig metodevurdering.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Absolutt Interessant legemiddel.
Anbefaler hurtig metodevurdering, komparator standard behandling for alvorlig astma inkludert anti-IL5.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen nasjonale faglige retningslinjer eller krefthandlingsprogrammer påvirkes.
NB: Pågår metodevurdering av andre preparater mot alvorlig, eosinofil astma.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar hos RHFene siden 01.02.2018.

Ny indikasjon hvor flere legemidler er blitt metodevurdert. Legemidlet er allerede vurdert ved alvorlig, atopisk dermatitt og besluttet ikke tatt i bruk.

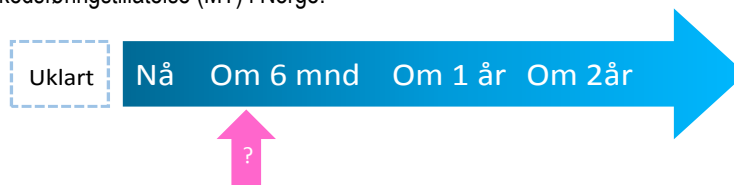


Dupilumab (Dupixent) som tilleggsbehandling til pasienter med moderat til alvorlig astma

Type metode: Legemiddel
Område: Luftveier
Virkestoffnavn: dupilumab
Handelsnavn: Dupixent
ATC-kode: R03D?
MT innehaver: Sanofi-Aventis Group (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Dupilumab er et humant rekombinant IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til og blokkerer reseptorene for interleukin-4 og -13 (1). Dupilumab er fra tidligere indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling(2). Forventet ny bruk av dupilumab er behandling av moderat til alvorlig astma hos pasienter over 12 år som er kandidater til systemisk behandling og som ikke responderer tilstrekkelig på inhalasjon av medium til høy dose av kortikosteroider og minst et annet legemiddel i vedlikeholdsbehandling. Dupilumab administreres subkutant (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Astma er en heterogen sykdom vanligvis karakterisert ved en kronisk inflammasjon i luftveiene. Den kjennetegnes ved episoder med respirasjonssymptomer som hvesing, tungpusthet og hoste over en varierende tidsperiode og i varierende intensitet, samtidig med variabel grad av problemer med begrensinger i evne til ekspirasjon. Pasienter med alvorlig astma kan oppleve anfallsvisse forverrelser/eksaserbasjoner(3). Helsedirektoratet opplyser at astma forekommer hos ca. 20 % av barn og unge i Norge, og hos ca. 8 % av alle voksne, 2008 (4). Det er kun et fåtall av disse som har alvorlig eosinofil type og vil være aktuelle for behandling med Dupilumab.

Dagens behandling

For pasienter med alvorlig astma som ikke oppnår tilstrekkelig kontroll på middels til høy dose inhalerte kortikosteroider (ICS) pluss en langtidsvirkende beta-agonist (LABA), finnes det terapeutiske alternativer i tillegg/add-on behandling med orale kortikosteroider (OCSs) og/eller, for pasienter med helårsallergi; anti-immunoglobulin E (anti-IgE), samt interleukinhemmer for pasienter med eosinofil astma. Bivirkninger av langvarig bruk av høy-dose inhalert eller systemisk kortikosteroid er godt kjent, og inkluderer blant annet infeksjon, binyreundertrykkelse, katarakt, osteoporose, og forverring av diabetes (4). I dag finnes det flere systemiske tilleggsbehandlinger for astmapasienter på norske markedet: Anti IgE legemiddelet Omalizumab (Xolair)(5), har vært tilgjengelig i flere år allerede og rettes mot pasienter med alvorlig allergirelatert astma og høye IgE nivåer. I tillegg finnes det flere anti IL-5 legemidler; Mepolizumab (Nucala)(6), Benralizumab (Fasenra) (7) og reslizumab (Cinqaero)(8) som er beregnet på ukontrollerte astmapasienter med høye nivåer av eosinofile granulocytter, men som ikke nødvendigvis er allergiske (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Det er identifisert en tidligere metodevurdering på samme virkestoff, men med en annen indikasjon-se Nye metoder

[ID2017_055](#).

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer- se Nye metoder [ID2016_055](#), [ID2016_089](#) og [ID2018_011](#).

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

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (9).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med astma (N=1902)	Dupilumab 200 eller 300 mg subkutan injeksjon hver andre uke + BSC. 52 uker.	Placebo subkutan injeksjon hver andre uke + BSC. 52 uker.	Årlig rate av alvorlig eksaserbasjon. Absolutt endring i FEV1 fra base line. Endring i livskvalitet.	QUEST NCT02414854 Fase III	Ferdig Resultater foreligger
Voksne pasienter med astma som stod på vedlikeholdsbehandling med lavdose orale kortikosteroider (N=210)	Dupilumab subkutan hver andre uke + BSC. 24 uker.	Placebo subkutan hver annen uke + BSC. 24 uker.	Prosentvis reduksjon i oral kortikosteroiddose samtidig som astmaen ble holdt under kontroll	VENTURE NCT02528214 Fase III	Ferdig Resultater foreligger
Voksne pasienter med astma som tidligere har deltatt i fase 2 og 3 studier med dupilumab (N=2206)	Dupilumab subkutan hver andre uke		Antall og prosentvis andel av pasientene som opplever bivirkninger.	TRAVERSE NCT02134028 Long term follow up fra fase 2 og 3 studier	Pågående, estimert ferdig November 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp ved alvorlig astma
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☐	Metoden er en av flere legemidler for behandling av astma. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingalternativene.

Hovedkilder til informasjon

1. Dupilumab: Dupixent - Asthma, uncontrolled, persistent in adults and adolescents aged 12 years and over - add-on therapy. (07. august 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 13. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dupilumab/>
2. Preparatomtale Dupixent (dupilumab): Hentet 28.08.2018 http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.pdf
3. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Lastet ned mai 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
4. Nasjonal strategi for forebygging og behandling av astma og allergi-sykdommer 2008-2012. <https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/dokumenter-fha/astmastrategi.pdf?id=2265168>
5. Preparatomtale Xolair (omalizumab): Hentet 21. august 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
6. Preparatomtale Nucala (mepolizumab): Hentet 21. august 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf
7. Preparatomtale Fasenra (benralizumab): Hentet 21. august 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf
8. Preparatomtale Cinquaero (reslizumab): Hentet 21. august 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf

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

9. Edwards M, et al. (2018). [Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for children and adults with asthma](#). *Cochrane Database Syst Rev.* (1), CD012929

Dato for første publisering	17.09.2018
Siste oppdatering	17.09.2018

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2018_101
Metodens tittel:	Dupilumab (Dupixent) som tilleggsbehandling til pasienter med moderat til alvorlig astma

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Anders, Tøndell
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Lungeavdelingen og RAAO, St.Olavs Hospital
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	anders.tondell@stolav.no , tlf: 72825388

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

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Metoden er en av flere nye aktuelle medikamenter for en gruppe pasienter med alvorlig astma, der det ikke lykkes å få adekvat sykdomskontroll ved bruk av standard astmabehandling, eller der det er behov for systemiske steroider for å oppnå sykdomskontroll. Metoden vil kunne ha delvis overlappende eller sammenfallende indikasjon med flere av de andre nye metodene for behandling av alvorlig eosinofil astma (mepolizumab, reslizumab, benralizumab). Virkningsmåten for dette medikamentet er imidlertid ikke den samme som for de tre andre (som virker via blokkade av interleukin-5 eller interleukin-5 reseptor), da dupilumab blokkerer binding av interleukin-13 og interleukin-4 til reseptorene via binding til felles reseptor subenhet (interleukin-4 reseptor alfa).

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?

I så fall beskriv kortfattet:

Ja.

I likhet med de andre nevnte metodene vil dupilumab kunne være en aktuell behandling for utvalgte pasienter med alvorlig astma.

Avgrensing av pasientpopulasjon med indikasjon vil kunne være viktig for å målrette behandlingen mot de som har størst sannsynlighet for effekt.

4. Øvrige kommentarer

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Jeg har ingen interessekonflikter eller bindinger i saken.

Saksnummer 169-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_102_Abatacept (Orencia) indikasjon II, til behandling av barneleddgikt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Abatacept er et fusjonsprotein som består av det ekstracellulære domenet til et T-lymfocyt aktiviserende antigen (CTLA-4), bundet til en modifisert Fc-del av et humant antistoff (IgG1). Abatacept binder signaleringsreseptorer (CD 80 og CD 86) som sitter på antigenpresenterende celler og dermed hindrer en videre signalering som er nødvendig for full aktivering av T-lymfocytter.
- Abatacept 250 mg til intravenøs bruk er fra tidligere godkjent blant annet i kombinasjon med metotreksat for behandling av moderat til alvorlig aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) hos pediatriske pasienter i alderen 6 år og eldre som har hatt utilstrekkelig respons på andre sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler (DMARDs) inkludert minst én TNF-hemmer.
- Den nye metoden gjelder nye styrker på 50 mg og 87,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte til subkutan bruk. I tillegg er det søkt om pediatrisk bruk ved polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) for barn ≥ 2 år for styrkene 50 mg, 87,5 mg og 125 mg.
- Omtrent 140 barn får diagnosen barneleddgikt i Norge årlig. 5% av alle leddgikttilfeller starter i barnealderen, og sjelden før 6 måneders alder.
- Statens legemiddelverk har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder ID2017_017), samt en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder ID2017_063).
- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering. Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill. Indikasjonsutvidelse.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratets vurdering p.t. er at det ikke vil være noen nasjonal faglig retningslinje som påvirkes. Vi mener likevel det bør metodevurderes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 01.04.2013. Utvidelse av indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

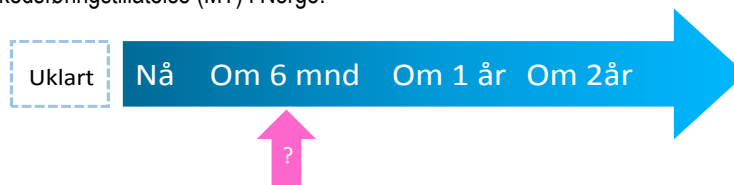


Abatacept (Orencia) til behandling av juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt)

Type metode: Legemiddel
Område: Muskel og skjelett
Virkestoffnavn: Abatacept
Handelsnavn: Orencia
ATC-kode: L04AA24
MT søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (1)
Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Abatacept er et fusjonsprotein som består av det ekstracellulære domenet til et T-lymfocyt aktivierende antigen (CTLA-4), bundet til en modifisert Fc-del av et humant antistoff (IgG1). Abatacept binder signaleringsreseptorer (CD 80 og CD 86) som sitter på antigenpresenterende celler og dermed hindrer en videre signalering som er nødvendig for full aktivering av T-lymfocytter.

Abatacept 250 mg til intravenøs bruk er fra tidligere godkjent blant annet i kombinasjon med metotreksat for behandling av moderat til alvorlig aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) hos pediatriske pasienter i alderen 6 år og eldre som har hatt utilstrekkelig respons på andre sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler (DMARDs) inkludert minst én TNF-hemmer. Den nye metoden gjelder nye styrker på 50 mg og 87,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte til subkutan bruk. I tillegg er det søkt om pediatrik bruk ved polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) for barn $\geq$ 2 år for styrkene 50 mg, 87,5 mg og 125 mg (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Barneleddgikt defineres som vedvarende betennelse, artritt, i ett eller flere ledd i mer enn 6 uker, med debut før fylte 16 år og der andre årsaker er utelukket. Barneleddgikt, juvenil idiopatisk artritt (JIA), gir hovne, betente, stive og smertefulle ledd. Mange pasienter har varierende sykdomsforløp med periodevis inaktiv sykdom eller langvarige gode perioder (remisjon). Tidlig diagnose og behandling er viktig for å unngå leddskader, vekstforstyrrelser, bløtvevs-deformiteter og øyekompikasjoner. Polyartikulær barneleddgikt ligner mye på voksenleddgikt. Fem eller flere ledd er angrepet og vanligvis er dette de samme leddene på begge sider av kroppen. De leddene som oftest blir betente, er fingerledd, kneledd og hofteledd, nakke og kjeve.

Omtrent 140 barn får diagnosen barneleddgikt i Norge årlig. 5% av alle leddgikttilfeller starter i barnealderen, og sjelden før 6 måneders alder. Det er dobbelt så mange jenter som gutter som får sykdommen (3).

Dagens behandling

De viktigste målene i behandling av barneleddgikt er å lindre smerte, bedre bevegelighet, og å gi barnet mulighet til å vokse og utvikle seg normalt. Ved polyartikulær barneleddgikt vil det ofte være nødvendig å bruke flere medisiner i tillegg til NSAIDs. Blant de mest brukte er metotreksat. Innsprøytning av kortikosteroider rett inn i leddene kan også være effektivt.

Biologiske preparater (TNF-hemmere) kan være aktuelle ved dårlig respons på annen behandling. I tillegg til medisinsk behandling er det viktig at barna får regelmessig fysioterapi for å forhindre tilstivning av leddene. Ergoterapeuter kan bidra

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

med hjelpemidler som støttebandasjer, leddbeskyttere og utstyr som gjør daglige aktiviteter lettere. En sjelden gang kan det også bli behov for kirurgisk behandling, dersom barnet har sterke smerter og det er fare for at ledd kan bli ødelagt av sykdommen (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder [ID2017_017](#)).

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder [ID2017_063](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering (4,5).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (6,7).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter i alderen 2-17 år med aktiv juvenil idiopatisk artritt med utilstrekkelig respons/intoleranse overfor minst en DMARD eller TNF α -hemmer minst 3 måneder før screening (N=187)	Kortvarig: Abatacept 50 mg/ml, 87,5 mg/ml, 125 mg/ml ferdigfylte sprøyter s.c. hver uke i 4 måneder Langvarig: Abatacept 50 mg/ml, 87,5 mg/ml, 125 mg/ml ferdigfylte sprøyter s.c. hver uke i 20 måneder	Ingen	Primærmål: Bunnkonsentrasjoner av abatacept hos deltakere i alderen 6-17 år ved Dag 113. Ønsket målkonsentrasjon på C _{min} $\geq$ 10 μ g/ml	NCT01844518 Fase III, åpen studie	Avslutning av primære utfallsmål 2015, estimert studieavslutning desember 2023.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nye styrker til behandling av barneleddgikt for barn over $\geq$ 2 år
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☐
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- EMA, hentet 27.08.2018 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/07/WC500252374.pdf
- EMA, hentet 27.08.2018 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf
- Norsk Helseinformatikk, hentet 27.08.2018 fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/giktskykdommer/leddgikt-juvenil/?page=all>
- Shepherd J, et al. (2016). [The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation](#). Health Technol Assess. 20(34)
- [Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis](#). (16. desember 2015). (Technology appraisal guidance [TA373]). National Institute for Health and Care Excellence.
- Abatacept: Orenzia · Juvenile idiopathic arthritis, polyarticular - SC formulation. (01. februar 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 10. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/abatacept/>
- [Abatacept \(Orenzia\) for juvenile idiopathic arthritis: Horizon Scanning Technology Summary](#). (juni 2007). Birmingham, UK: National Horizon Scanning Centre.

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018

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

Saksnummer 170-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_103_Atezolizumab (Tecentriq) Indikasjon IV (metodevarsel)

- **Kort om metoden fra metodevarsel:**
- Dette metodevarselet omhandler en indikasjonsutvidelse for atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 1\%$.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Atezolizumab er et humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer.
- Atezolizumab er fra tidligere indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi eller som ikke anses som egnet for cisplatin, og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$ samt til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi.
- I Norge ble det registrert 872 nye tilfeller av nyrekreft i 2016. Nyrekreft forekommer oftest i aldersgruppen 50–70 år, og utgjør cirka 3 % av totalantallet nydiagnostiserte krefttilfeller. Det finnes flere typer, men klarcellet karsinom er mest vanlig.
- Dagens behandling: I følge Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft fra 2015 er kirurgi primærbehandlingen ved nyrecellekreft.
- Pasienter med metastatisk eller avansert nyrecellekreft anbefales systemisk behandling.
- Vi har identifisert norske metodevurderinger om virkestoffet: atezolizumab, men med andre indikasjoner (se Nye metoder ID2016_045A, ID2016_045B og ID2016_046).
- Statens Legemiddelverk har identifisert norske metodevurderinger om indikasjonen: nyrecellekarsinom, men med andre virkestoffer (se Nye metoder ID2017_046, ID2015_047 og ID2017_012). Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt. Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel.
- Metoden er aktuell for hurtig metodevurdering.
- Metoden er en av flere nye legemidler for førstelinjebehandling av nyrecellekarsinom. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Kan vurderes for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Indikasjonsutvidelse.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet: Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene, siden 01.05.2017. Utvidet indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

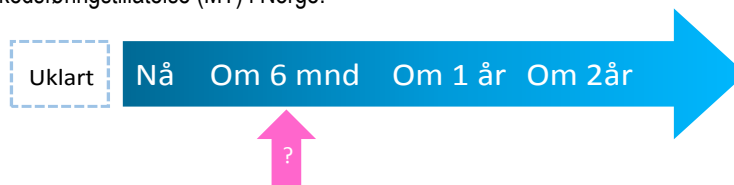


Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til førstelinjebehandling avansert nyrecellekarsinom

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Nyrer og urinveier
Virkestoffnavn: Atezolizumab
Handelsnavn: Tecentriq
ATC-kode: L01XC32
MT søker/innehaver: Roche Registration GmbH (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Atezolizumab er et humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (2).

Atezolizumab er fra tidligere indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi eller som ikke anses som egnet for cisplatin, og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$ samt til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi (2).

Dette metodevarselet omhandler en indikationsutvidelse for atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 1\%$.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

I Norge ble det registrert 872 nye tilfeller av nyrekreft i 2016, hvorav 589 hos menn og 283 hos kvinner. Nyrekreft forekommer oftest i aldersgruppen 50–70 år, og utgjør cirka 3 % av totalantallet nydiagnostiserte krefttilfeller (3). Nyrecellekreft er kreft utgått fra filtrerende kjertelceller, samlørørceller og epiteliale tubuli. Det finnes flere typer, men klarcellet karsinom er mest vanlig (cirka 85 %) (4).

Dagens behandling

I følge Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft fra 2015 er primærbehandlingen ved nyrecellekreft kirurgi. Kirurgi anbefales også ved metastaserende sykdom. Noen pasienter får også medikamentell behandling. Pasienter med metastatisk eller avansert nyrecellekreft anbefales systemisk behandling. De nasjonale retningslinjene anbefaler følgende (5):

- Førstelinje:
 - Sunitinib (Sutent): multikinasehemmer av VEGFR 1,2,3 samt PDGFR α og β
 - Pazopanib (Votrient): tyrosinkinase inhibitor (TKI), dersom behandling med sunitinib ikke tolereres
 - Bevacizumab (Avastin): VEGF-hemmer kombinert med interferon alfa, forbeholdt til pasienter som tidligere ville vært gode kandidater for cytokinbehandling
- Andrelinje: Sorafenib (Nexavar): multikinasehemmer av VEGFR 1,2 og 3 og PDGFR
- Tredje- eller senere linje: Everolimus (Afinitor); stopper angiogenese ved hemming av proteinet mTOR.

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

De nasjonale retningslinjene omtaler flere behandlingsmuligheter i tillegg til kirurgi og medikamentell behandling (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert norske metodevurderinger om virkestoffet: atezolizumab, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2016_045A](#), [ID2016_045B](#) og [ID2016_046](#)).

Vi har identifisert norske metodevurderinger om indikasjonen: nyrecellekarsinom, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2017_046](#), [ID2015_047](#) og [ID2017_012](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (7).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N = 915 Definitiv diagnose av inoperabel lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) med klar-cellet histologi og/eller en komponent av sarkomatoid karsinom, uten forutgående behandling i metastatisk setting	Atezolizumab 1200 mg via iv. infusjon på dag 1 og 22 i hver 42-dagers syklus + Bevacizumab 15 mg/kg via iv. infusjon på dag 1 og 22 i hver 42-dagers syklus.	Sunitinib 50 mg oral kapsel 1 gang daglig på dag 1-28 hver 42-dagers sykus.	Disease progression (PD), Progression-Free Survival (PFS), Overall Survival (OS) mfl.	NCT02420821 (Fase III)	Estimert avsluttet: 1. desember 2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☐	Metoden er en av flere nye legemidler for førstelinjebehandling av nyrecellekarcinom. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativene.

Hovedkilder til informasjon

1. Atezolizumab: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 09. august 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/atezolizumab/>
2. Tecentriq preparatomtale, EMA. [Oppdatert 11. juli 2018]. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf
3. Cancer in Norway 2016: Kreftregisteret. [Publisert oktober 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>
4. Nyrekreft: Kreftlex, Institutt for kreftgenetikk og informatikk, Oslo universitetssykehus HF. [Hentet xx. august 2018]. Tilgjengelig fra: <http://kreftlex.no/Nyre>
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft, IS-nummer: IS-2364, Helsedirektoratet. [Utgitt 03. september 2015]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-nyrecellekreft>
6. Atezolizumab plus bevacizumab for untreated locally advanced or metastatic renal cell carcinoma [ID1365]. (In development [GID-TA10338]). National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 10. august 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10338>
7. [Atezolizumab in combination with bevacizumab for advanced renal cell carcinoma – first line](#). (september 2016). Birmingham, UK: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.

Dato for første publisering	17.09.2018
Siste oppdatering	17.09.2018

Saksnummer 171-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_104_Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det EMA og FDA.
Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse for både nivolumab og ipilimumab til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor uavhengig av PD-L1 status.
- Begge legemidler administreres intravenøst.
- Nivolumab er en PD-1 hemmer som virker ved å stoppe nedreguleringen av kroppens immunforsvar og i stedet stimulerer til angrep på kreftceller, mens ipilimumab er en CTLA4-inhibitor som blokkerer hemmingen av T-celler og med dette fremmer direkte angrep av T-celler mot tumorceller. Ipilimumab kan også selektivt regulere forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød. Nivolumab som monoterapi er blant annet indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne. Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab er fra tidligere indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.
- Dagens behandling av NSCLC er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i juli 2018. Immunterapi er førstelinjebehandling ved avansert ikke-småcellet lungekreft for de pasienter som uttrykker $\geq 50\%$ PD-L1. For pasienter med PD-L1 status $< 50\%$ uten ALK eller EGFR mutasjoner er platinum-dublett førstelinjebehandling.
- SLV: Metoden er egnet for hurtig metodevurdering.
- Kommentar FHI: Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av ikke-småcellet lungekreft og krever innføring av nye diagnostiske tester. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike utrednings og behandlingsalternativene.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Kan vurderes for hurtig, evt. fullstendig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Viktig nytt behandlingsprinsipp med ny legemiddelklasse (Yervoy), publiserte resultater som ser meget bra ut, og nye prøver man kan ta av pasienten. Viktigst av metodevarslene på lungekreft –sammen med Dacomitinib.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes. FHI kommenterer at det bør vurderes om det skal gjøres en fullstendig metodevurdering på behandlingsalternativer. Må vurderes i forhold til ressurstilgang og prioriteringer.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Handlingsprogram for lungekreft, mesoteliom og thymom, revidert 17.07.2018 (omtalt i varselet) kan påvirkes ved et eventuelt nei eller ja til at metoden i metodevarslet kan innføres.

Ad nivolumab + ipilimumab: her er det vesentlig å inkludere test-metodikk for tumor mutasjonsbyrde (som ikke er trivielt).

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Utvidet indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

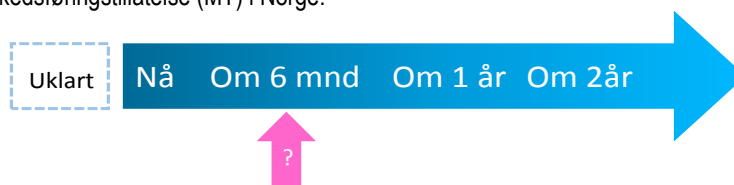


Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft: Luftveier
Virkestoffnavn: nivolumab og ipilimumab
Handelsnavn: Opdivo og Yervoy
ATC-kode: L01XC17 (nivolumab) og L01XC11 (ipilimumab)
MT søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse for både nivolumab og ipilimumab til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor uavhengig av PD-L1 status.

Nivolumab er en PD-1 hemmer som virker ved å stoppe nedreguleringen av kroppens immunforsvar og i stedet stimulerer til angrep på kreftceller, mens ipilimumab er en CTLA4-inhibitor som blokkerer hemmingen av T-celler og med dette fremmer direkte angrep av T-celler mot tumorceller. Ipilimumab kan også selektivt regulere forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød. Nivolumab som monoterapi er blant annet indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne. Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab er fra tidligere indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne. Se preparatomtaler for mer informasjon (2,3). Begge legemidler er formulert som konsentrat til infusjonsvæske og administreres intravenøst.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvor NSCLC kan tilskrives 80-85 % av tilfellene. Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos kvinner og menn i Norge, og utgjør rundt 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2016 ble 3080 nye tilfeller registrert. Median alder ved diagnose var 71 år for begge kjønn (perioden 2012-2016). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk, som står bak 8 av 10 krefttilfeller (4). I CheckMate 227 hadde 40% av pasientene over 10 mutasjoner per megabase (av de med med verifisert TMB test).

Dagens behandling

Behandling av NSCLC er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i juli 2018. Immunterapi er førstelinjebehandling ved avansert ikke-småcellet lungekreft for de pasienter som uttrykker $\geq 50\%$ PD-L1. For pasienter med PD-L1 status $< 50\%$ uten ALK eller EGFR mutasjoner er platinum-dublett førstelinjebehandling (5)

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert totalt 15 legemidler (27 unike forslag/ID) for [ikke-småcellet lungekreft funnet på nyemetoder.no](http://ikke-småcellet.lungekreft.funnet.no). Nivolumab har 14 unike registrerte forslag/ID i Nye Metoder, tre av dem for ikke-småcellet lungekreft, men ingen til behandling i førstelinje.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter metastatisk NSCLC som ikke tidligere hadde mottatt kreftbehandling (N= 2220)	Arm A: nivolumab (IV) Arm B: nivolumab + ipilimumab Arm C: Nivolumab + kjemoterapi basert på histologi	Arm D: kjemoterapi basert på histologi	Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT02477826 CheckMate 227 (fase III)	Januar 2019 Publikasjon foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	Kostnader til testing tilkommer
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Krever innføring av TMB-testing
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☐	Kommentar FHI: Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av ikke-småcellet lungekreft og krever innføring av nye diagnostiske tester. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike utrednings og behandlingsalternativene.

Hovedkilder til informasjon

- 1) Nivolumab: Opdivo - Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) - first-line in combination with ipilimumab, in patients with high TMB (tumour mutation burden) regardless of PD-L1 expression. (03. august 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 13. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- 2) Preparatomtale Opdivo: Statens Legemiddelverk. Hentet 06.09.2018 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
- 3) Preparatomtale Yervoy: Statens Legemiddelverk. Hentet 06.09.2018 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf
- 4) Fakta om kreft – lungekreft: Kreftregisteret [oppdatert 11. januar 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Lungekreft/>
- 5) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom.](#) (17. juli 2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2745). Oslo: Helsedirektoratet.
- 6) Nivolumab with ipilimumab for untreated non-small-cell lung cancer that has a high tumour mutational burden [ID1187]. (In development [GID-TA10234]). National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 15. august 2018, fra www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10234

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 11.10.2018

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

Saksnummer:172-18

ID2017_051 «Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling»

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	27.09.2018

Forslag om avbestilling

Hva saken omhandler i korte trekk

Statens legemiddelverk foreslår å avbestille oppdrag ID2017_051.

Bakgrunn for saken

Dette bruksområdet for lenalidomid var det første som fikk MT og det ble gjort en metodevurdering under blåreseptordningen i 2009 og 2010.

Bruken ble innført under forhåndsgodkjent refusjon med vilkår «Refunderes kun til pasienter som allerede har forsøkt thalidomid eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke thalidomid»

I 2014-2015 kom resultater fra studier hvor behandling thalidomid var sammenliknet med lenalidomid* som medførte at lenalidomid i nasjonale retningslinjer ble omtalt som «et bedre alternativ både når det gjelder effekt og bivirkninger»

**Facon T et al. Updated overall survival analysis of the first study: Continuous lenalidomideplus low-dose dexamethasone vs melphalan, prednisone, and thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Haematologica 2015;100(Suppl 1):3 (S105). 2014-15)*

Informasjon til Bestillerforum RHF

Bruken av thalidomid er i dag nokså begrenset i Norge. Bruken av lenalidomid ved denne indikasjonen er veletablert i klinisk praksis og en revurdering av dette bruksområdet vurderes ikke som hensiktsmessig, selv om det i et helseøkonomisk perspektiv ville ha vært relevant å sammenlikne lenalidomid med de langt billigere behandlingsalternativene, thalidomid og bortezomib.

Saksnummer: 173-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	12.10.2018

ID2018_071 Lutetium 177-PSMA

Hva saken omhandler i korte trekk

177Lu- PSMA basert behandling av prostatakreft. Forslaget er innsendt av OUS-utredningsgruppe.

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

Bakgrunn for saken

Beslutning i Bestillerforum RHF (27.08.2018):

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

Informasjon til Bestillerforum RHF

- Firma sier de kan gi oss klinisk dokumentasjon, men ikke utarbeide en kostnadseffektivitetsanalyse
- Lutetium ¹⁷⁷-PSMA er innført nasjonalt som behandling i Finland og er godkjent av det finske legemiddelverket
- Svenske pasienter blir sendt til behandling i Finland
- Diagnostikk gjøre ved ¹⁸F -PSMA-1007 i PET-CT scanner.
- Alle helseforetakene kjøper inn ¹⁸F -PSMA-1007 fra MAP Medical Technologies Oy i Finland.

NYE METODER



- I hvor stor utstrekning Lutetium ¹⁷⁷-PSMA blir brukt i helseforetakene vet ikke FHI da må større undersøkelser gjøres.

Anbefalinger fra Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft (2015)

<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/981/Prostatahandlingsprogram%20IS-2358.pdf>

Anbefaling (PET avsnitt)

I utredning av pasienter med mistanke om sykdomsrecidiv etter radikal behandling, er 18-F choline PET/CT aktuelt for kartlegging av sykdomsutbredelse ved PSA >

1-2 ng/ml, PSA_{dt} ≤6 months eller PSA_{velocity} >2 ng/ml per year. (evidensgrad C).

Bruk bør fortrinnsvis foregå i kliniske studier.

Lutetium ¹⁷⁷-PSMA er ikke nevnt i handlingsprogrammet.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

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

Kontaktinformasjon:

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

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

Navn på kontaktperson:

Almira Babovic

Telefonnummer:

97587564

E-postadresse:

ababovic@ous-hf.no

Dato og sted:

180618, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

177Lu- PSMA basert behandling av prostatakreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

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

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

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

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

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

Radiofarmaka

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

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

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

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

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

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

Er metoden relevant for utfasing?

☐
☒

Nei

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☒

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

☐

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

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

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke CE-merket

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☒

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

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

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Kreftavdelingen og nukleærmedisin avtaler økonomiske forhold

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

Nei

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

Ja Nei
☒ ☐

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

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

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

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

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

Organisatoriske konsekvenser	☒
Etiske	☒
Juridiske	☐

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

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

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

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

Forventet effekt

Lindring av symptomer (smerter) og forlenget levetid

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

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

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

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

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

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

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

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

Ja, Handlingsprogrammet for prostatakraft må revideres.

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

Publikasjoner fra kliniske studier:

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

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

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

Initierte kliniske studier:

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

European Association of Nuclear Medicine rapport:

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

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

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

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

Det foreligger ikke markedsføringstillatelse, det vil søkes registreringsfritak.

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

Se pkt 3.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Almira Babovic: ingen

Eivor Hernes: ingen

Caroline Stokke: ingen

Wolfgang Lilleby: ingen

Bjørn Brennhovd: ingen