

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen
Tidspunkt: Mandag 16. desember kl. 15:15 - 17:15
Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm,
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

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

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- Sak 195-19 Protokoll fra møte 18. november 2019. *Til godkjenning.*
- Sak 196-19 Forslag: ID2019_109 Blodprøvebaserte immunbiomarkørtester som risikoklassifiseringsverktøy ved påvising av lungekreft. *Til drøfting.*
- Sak 197-19 Metodevarsel: ID2016_040 Rotorablasjon ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer). Oppdatert metodevarsel. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 198-19 Metodevarsel: ID2016_043 Intermitterende pneumatisk kompresjon for å forebygge dyp venetrombose (DVT) hos immobile slag/-pasienter. Oppdatert metodevarsel. *Til drøfting.*
- Sak 199-19 Metodevarsel: ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød. Oppdatert metodevarsel. *Til drøfting.*
- Sak 200-19 Metodevarsel: ID2019_110 Treprostinilnatrium til behandling av kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon. *Til drøfting.*
- Sak 201-19 Metodevarsel: ID2019_111 Fenfluramin til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år. *Til drøfting.*
- Sak 202-19 Metodevarsel: ID2019_112 Ustekinumab (Stelara) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis hos barn i alderen 6 til 12 år. *Til drøfting.*
- Sak 203-19 Metodevarsel: ID2019_113 Apalutamid (Erleada) i kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakreft. *Til drøfting.*
- Sak 204-19 Metodevarsel: ID2019_114 Brentuxsimabvedotin (Adcetris) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med CD30+ perifert T-cellelymfom. *Til drøfting.*
- Sak 205-19 Metodevarsel: ID2019_115 Entrectinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCL). *Til drøfting.*
- Sak 206-19 Metodevarsel: ID2019_117 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom. *Til drøfting.*
- Sak 207-19 Metodevarsel: ID2019_118 Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) $\geq 0,1\%$. *Til drøfting.*
- Sak 208-19 Metodevarsel: ID2019_119 Entrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft. *Til drøfting.*
- Sak 209-19 Metodevarsel: ID2019_120 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. *Til drøfting.*
- Sak 210-19 Metodevarsel: ID2019_121 Ramucirumab (Cyramza) til førstelinjebehandling av metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med erlotinib. *Til drøfting.*
- Sak 211-19 ID2016_080_MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi. Mail fra Hjernesvulstforeningen og notat fra Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 212-19 Fagekspertter fra RHF-ene til metodevurderingsarbeidet i Nye metoder – status. *Til drøfting.*
- Sak 213-19 Verktøystøtte Nye metoder – oppstart konseptfase – statusrapportering. *Til innspill og drøfting.*
- Sak 214-19 ID2017_100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes. *Utkast rapport til diskusjon.*

NYE METODER

- Sak 215-19 ID2019_086 Intrakoronar litotripsi til behandling av koronararteriesykdom (åreforkalkning / aterosklerose). Notat fra Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 216-19 Oppdrag 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. Innspill fra firma om behov for endring og avbestilling av oppdrag. *Til drøfting.*
- Sak 217-19 ID2019_010 Avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk Merkelcellekarsinom. Anbefaling om revurdering fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. *Til drøfting.*
- Sak 218-19 Referater fra dialogmøter med Melanor og Legemiddelindustriforeningen (LMI). *Til orientering.*
- Sak 219-19 ID2019_072 Fullstendig metodevurdering om behandling av myelomatose. Status og avklaring. Notat fra Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 220-19 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 18. november 2019

18. november 2019, 13:00 til 14:30

Grev Wedels plass 5, Oslo

Deltakere

Geir Tollåli, Baard-Christian Schem, Jan Frich, Henrik Andreas Sandbu, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Camilla Hjelm, Elisabeth Bryn, Asbjørn Mack, Michael Vester, Hanne Husom Haukland, Runar Skarsvåg, Ingrid Espe Heikkilä, Øyvind Melien, Trygve Ottersen, Stijn van de Velde (Sak 188-19), Ellen Nilsen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Helene Örtthagen

Møteprotokoll

Sak 172-19. Protokoll fra møte 21. oktober 2019. Til godkjenning.

Protokoll fra møtet 21. oktober ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 173-19. ID2019_093 Antiøstrogener til behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC). Til drøfting.

Finansieringsansvaret er ikke plassert hos RHF-ene, og metoden er dermed ikke aktuell for metodevurdering gjennom Nye metoder.

Bruken er off-label og det må søkes individuell stønad på blå resept.

Videre må det foreligge publisert, vitenskapelig dokumentasjon av effekt som oppfyller kravene i regelverket for individuell stønad. Ved søknader til Helfo kan også anbefalinger fra nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer legges til grunn som dokumentasjon av effekt.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 174-19. ID2019_094 Antiøstrogener til behandling av palliative pasienter med avansert eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC). Til drøfting.

Finansieringsansvaret er ikke plassert hos RHF-ene, og metoden er dermed ikke aktuell for metodevurdering gjennom Nye metoder. Bruken er off-label og det må søkes individuell stønad på blå resept.

Videre må det foreligge publisert, vitenskapelig dokumentasjon av effekt som oppfyller kravene i regelverket for individuell stønad. Ved søknader til Helfo kan også anbefalinger fra nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer legges til grunn som dokumentasjon av effekt.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 175-19. ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling. Til drøfting.

Forslaget er knyttet til ID2018_017 som ble besluttet 26.08.2019 med følgende ordlyd: *Venetoklax (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer.* Forslaget som nå er mottatt er rettet mot et ønske om at avgrensingen i forhold til tidligere behandling med signalveishemmer fjernes fra beslutningen fra 26.08.2019. Denne pasientgruppen er ikke vurdert i den tidligere metodevurderingen (ID2018_017), og det er derfor nødvendig å vurdere denne gruppen før avgrensningen i bruk etter signalveishemmer eventuelt fjernes. Dersom det er ønskelig med en vurdering av denne populasjonen, kan det sendes inn et nytt forslag om dette til Nye metoder. Dette forslaget bør presentere hvilken dokumentasjon som skal legges til grunn for vurderingen av den aktuelle pasientgruppen.

Beslutning

Bestillerforum RHF opprettholder beslutningen for ID2018_017 fra 26.08.2019. Bestillerforum RHF minner om at produsenten har anledning til å sende inn et nytt forslag til Nye metoder. Dette forslaget bør presentere hvilken dokumentasjon som skal legges til grunn for vurderingen av den aktuelle pasientgruppen.

Sak 176-19. ID2019_097 Portable hjernescannere for tidlig deteksjon og bestemmelse av hjerneslag. Til drøfting.

Dokumentasjonen som finnes er ikke tilstrekkelig for å gi oppdrag om en nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt. Folkehelseinstituttet kan følge metoden gjennom metodevarslingsfunksjonen og melde inn saken på ny til Bestillerforum RHF hvis/når det kan være aktuelt å gi et oppdrag.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt. Avventer studiedokumentasjon.

Sak 177-19. ID2016_007 MR-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd i behandling av essensielle tremor. Oppdatert metodevarsel. Til drøfting.

Beslutning

En kartlegging med oppsummering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for MR-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd i behandling av essensiell tremor.

Sak 178-19. ID2019_098 Upadacitinib ved moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib ved moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS) utarbeider tilhørende prisnotat.

Sak 179-19. ID2019_099 Apremilast (Otezla) til behandling av sår i munnhulen ved Behçets syndrom. Til drøfting.

Beslutning

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for apremilast (Otezla) til behandling av sår i munnhulen ved Behçets syndrom.

Sak 180-19. ID2019_100 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Til drøfting.

Sekretariatet gjør oppmerksom på at et innspill fra firma om å dele et eventuelt oppdrag i to ikke ble inkludert i oppsummeringen, men innspillet i sin helhet er inkludert i saksdokumentene.

Oppdaget deles ikke i to, men det kan leveres inn en subgruppeanalyse for pasienter med del (17p)/TP53 mutasjon som en del av en samlet dokumentasjonspakke for hele populasjonen i bestillingen ID2019_100. .

Beslutning

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). En subgruppeanalyse for pasienter med del (17p)/TP53 mutasjon kan leveres som en del av en samlet dokumentasjonspakke for hele populasjonen i bestillingen ID2019_100.

Sak 181-19. ID2019_101 Ozanimod til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Til drøfting.

Beslutninger ble tatt av Beslutningsforum for nye metoder i sitt møte 18.11.2019, basert på den ferdigstilte fullstendige metodevurderingen av legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera) ved RRMS (ID2018_004) utarbeidet ved Folkehelseinstituttet. Hensiktsmessig at Folkehelseinstituttet får et nytt oppdrag hvor de utgår ifra denne metodevurderingen og foretar en tilleggsvurdering for dette legemiddelet.

Beslutning

En tilleggsvurdering som eget oppdrag som tar utgangspunkt i den foreliggende fullstendige metodevurderingen ved relapserende remitterende multipel sklerose (ID2018_004) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for Ozanimod til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS).

Sak 182-19. ID2019_102 Imlifidase til desensitiviserende behandling (forbehandling) av høysensitive, voksne nyretransplantasjonspasienter med positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor. Til drøfting.

Bestillerforum RHF forsøker å identifisere hvilke legemiddelindikasjoner som kan gå i et forenklet metodevurderingsløp. På nåværende tidspunkt er det for tidlig å avgjøre hvordan metodevurderingen bør gjennomføres.

Beslutning

Ikke aktuell for nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt. Statens legemiddelverk melder inn saken på ny når ytterligere dokumentasjon foreligger.

Sak 183-19. ID2019_103 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av metastatisk kreft i bukspyttkjertelen hos voksne med BRCA mutasjon som ikke har progrediert etter førstelinjebehandling med kjemoterapi. Til drøfting.

Beslutning

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av metastatisk kreft i bukspyttkjertelen hos voksne med BRCA- mutasjon som ikke har progrediert etter førstelinjebehandling med kjemoterapi.

Sak 184-19. ID2019_104 Enzalutamid (Xtandi) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enzalutamid (Xtandi) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft.

Sak 185-19. ID2019_105 Darolutamid til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft. Til drøfting.

Beslutning

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darolutamid til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft.

Sak 186-19. ID2019_106 Pexidartinib til behandling av kjempecelletumor i seneskjede. Til drøfting.

Statens legemiddelverk har revurdert hva slags metodevurdering de mener er aktuell og foreslår i møtet å avvente med å gi et oppdrag. Dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset.

Bestillerforum RHF forsøker å identifisere hvilke legemiddelindikasjoner som kan gå i et forenklet metodevurderingsløp. På nåværende tidspunkt er det for tidlig å avgjøre hvordan metodevurderingen bør gjennomføres.

Beslutning

Ikke aktuell for nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt. Statens legemiddelverk melder inn saken på ny når ytterligere dokumentasjon foreligger.

Sak 187-19. ID2019_108_Asfotase alfa (Strensiq) – langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen. Til orientering.

Tas til orientering.

Beslutning

Forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Strensiq (asfotase alfa) til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

Sak 188-19. ID2016_084 Regional varmebehandling ved høy-risiko bløtvevssarkom, EUnetHTA rapport ferdigstilt. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Dette er den første metodevurderingsrapporten som Folkehelseinstituttet har utarbeidet i EUnetHTA-samarbeidet etter oppdrag fra Bestillerforum RHF. Folkehelseinstituttet presenterte hovedfunnene fra rapporten som nylig er publisert.

Regional varmebehandling er en tilleggsbehandling (til kjemo- og/eller radioterapi). Rapporten peker på at det er store usikkerheter basert på tilgjengelig dokumentasjon. Dokumentasjon som foreligger i dag kan hverken avkrefte eller bekrefte påstanden om at hypertermi kan øke sensibiliteten for den andre behandlingen som gis. På grunn av usikkerheten i dataene er det ikke blitt vurdert som hensiktsmessig å utføre en helseøkonomisk analyse i norsk kontekst. Først når mer data foreligger vil det være grunnlag for en slik analyse (jfr. pågående studier).

Bestillerforum RHF ser ikke behov for en helseøkonomianalyse basert på norske forhold. Kan bruke funnene i den europeiske metodevurderingen som beslutningsgrunnlag. Når et norsk sammendrag foreligger kan saken sendes til beslutning med EUnetHTA-rapporten som vedlegg.

Beslutning

Folkehelseinstituttet utarbeider et sammendrag på norsk av den nå foreliggende EUnetHTA-rapporten. Når et norsk sammendrag foreligger kan metoden sendes til de fire regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder saker til beslutning.

Sak 189-19. ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) til rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII. Rapport til utkvittering som ønskes diskutert. Til drøfting.

Det ble drøftet at Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler, LIS har brukt litt forskjellige tilnærmingsmåter og at dette gjenspeiles i metodevurderingen og prisnotatet. Det er mulig å se til begge.

Beslutning

Metodevurdering med tilhørende prisnotat kan sendes til de fire regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder saker til beslutning.

Sak 190-19. Oppdrag om metodevurderinger hvor firma ikke har levert dokumentasjon. Oversikt fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Det er per i dag over 120 legemiddelindikasjoner i Nye metoder som det er bestilt nasjonal metodevurdering på men hvor firma ennå ikke har levert inn dokumentasjon.

Det er et mål for Nye metoder å ha foretatt en beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder når markedsføringstillatelsen foreligger. Bestillerforum RHF ønsker derfor å gå igjennom hele oversikten for å få lagt legemiddelindikasjonene frem for beslutning.

Det kan være ulike årsaker til at firma ikke har sendt inn etterspurt dokumentasjon til Statens legemiddelverk (SLV). Berørte firma må imidlertid ta kontakt med SLV og oppgi årsaken til at de ikke har levert inn dokumentasjon. SLV må vite årsaken og om det vil komme dokumentasjon og evt. når. Viktig at Legemiddelindustriforeningen er informert og kan bistå og svare for medlemsfirmaer i tilfelle disse ikke leverer dokumentasjon til Nye metoder.

I de tilfellene hvor firmaene ikke sender inn etterspurt dokumentasjon kan SLV gjennomføre en forenklet metodevurdering ut fra tilgjengelig dokumentasjonen (ref. beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 23. september 2019). SLV har ikke kapasitet til å gjennomføre metodevurderinger for et stort antall metoder på egenhånd og derfor må en prioritering foretas av Bestillerforum RHF. Forumet er åpne for innspill.

I de sakene hvor man ikke vet årsak til at det ikke er sendt inn dokumentasjon og heller ikke vet når man kan forvente dette vil RHF-ene nå legge frem noen metoder for beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder uten nærmere vurdering. Det ble drøftet å i første omgang legge frem metoder med ID fra 2014 til og med 2016 for beslutning, deretter hele 2017 og så videre.

Gjennom å gå trinnvis frem kan Bestillerforum RHF gjøre seg noen erfaringer på de eldste oppdragene, samtidig som alle gis anledning til å få med seg denne tilnærmingen.

Beslutning

Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.

Sak 191-19. Sykehusinnkjøp HF, medisinsk utstyr. Status og fokusområder for kommende år. Til orientering.

Sykehusinnkjøp HF har nå en fast representant i Bestillerforum RHF for å belyse og følge metoder som ikke er legemidler på tilværende måte som LIS har for legemidler.

Sak 192-19. ID2019_087 Canakinumab (Ilaris) Behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret). Innspill fra firma om å avbestille oppdrag. Til drøfting.

Sekretariatet for nye metoder har vært i dialog med firma som er informert om at forslaget har vært gjennom vanlig saksbehandling i forkant av møtet.

Sykehusinnkjøp HF har også hatt dialog med firma med tanke på anbudsanbefalinger med videre.

Det er enighet om også å inkludere en vurdering av Stills sykdom i oppdraget som ble gitt i forrige møte slik at hele indikasjonen for tilstanden dekkes.

Beslutning

Oppdrag med ID2019_087 oppdateres til: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for canakinumab (Ilaris) til behandling av Stills sykdom og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret).

Sak 193-19. Verktøystøtte for Nye metoder- konsept. Til drøfting

Beslutning

Konseptmandatet godkjennes og sekretariatet for Nye metoder kan påbegynne arbeidet med en konseptfase som tar fram forslag til løsning for verkøystøtte og nettside til Nye metoder.

Sak 194-19. Eventuelt

Ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 196-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_109 Blodprøvebaserte immunbiomarkørtester som risikoklassifiseringsverktøy ved påvising av lungekreft. (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller er distributør DiuVita Diagnostics AS
- Metoden er en test av hvor vidt «ubestemte» lungemoduli er benign eller malign. Pasienter med positivt (malign) svar kan sendes direkte til biopsi i stedet for å kontrolleres regelmessig med CT over en periode som er dagens praksis.
- Nå reguleres testen i EU som en «self-certified IVD test». Med nytt IVD-regulativ vil testen reguleres som en “Class C IVD test”.
- EarlyCDT Lung er en ny test som ikke gir refusjon i Norge i dag.
- Testen vil kunne redusere tiden fra henvising til behandling, minske antallet oppfølgings CT'er og redusere belastningen for pasientene.
- “EarlyCDT Lung use for IPN assessment will reduce the follow-on CTs in 10% of the patients receiving the test, as they will move to intervention without further CTs. This will reduce CT scanner demand and radiologist time required.”
- “The test is high specificity, moderate sensitivity and so used as a rule-in test. The positive predictive value of EarlyCDT Lung when applied to IPNs is 70%. As such, 3 in 10 patients moved into intervention will have benign disease.”

Tilleggsinformasjon fra FHIS egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Metoden går ut på å vurdere risiko for lungekreft, ved å måle nivået av autoantistoffer i blod fra pasienter med «ubestemte» lungenoduli som ikke er vist å være benigne. Hvor mange personer som er aktuelle for metoden er usikkert, men det oppgis at drøyt 3000 pasienter blir diagnostisert med lungekreft årlig i Norge.
- Forslaget er meldt inn av DiuVita Diagnostics AS som er leverandør av EarlyCDT-Lung. Det er usikkert om det finnes andre produsenter med egne varianter av metoden.
- Ved mistanke om lungekreft gjennomføres det flere type tester, inkludert klinisk undersøkelse, bildediagnostikk (som f.eks. CT), skopiundersøkelse og biopsi. Helsedirektoratet har en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft (6), og det foreligger også et pakkeforløp for behandling av lungekreft (7).
- Det er identifisert fire systematiske oversikter og metaanalyser, hvor noen har inkludert kliniske studier som benytter EarlyCDT-Lung.
- Basert på litteraturgrunnlaget kan det være hensiktsmessig med en hurtig metodevurdering av EarlyCDT-Lung som baserer seg på en dokumentasjonspakke fra produsenten (Oncimmune).
- Usikkert om det finnes andre metoder som også bruker biomarkøranalyse for å vurdere risiko for lungekreft.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Tror det er litt tidlig å vurdere denne testen for implementering i rutine-bruk basert på noe tynt datagrunnlag. Men FHI må gjerne gå inn i det og se hva de synes (det refereres jo bl.a. til en submittert artikkel som kanskje kan gi noe mer info.).

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Metoden benyttes ikke i klinisk praksis i dag. Har ingen erfaring med metoden. Det er et behov for å kombinere blodprøver med CT thorax kontroller ved oppfølging av lungenoduli. Det haster sannsynligvis ikke å få gjennomført en metodevurdering, må avvente ytterligere studier. Det er begrenset med studier i klinisk bruk vedr. metoden. Hva som er de ev. alternative til metoden er ikke endelig avklart. Det gjøres nå mange studier med ulike alternative metoder for påvisning av tumorrelaterte produkter i screening og oppfølging av lungetumores (sirkulerende tumor DNA/RNA bl.a.).

Dette metodevarselet gjelder oppfølging av moderat store tumores. Det er usikkert om kost-nytte-analyser i US er aktuelle for oss i Norge. Finner ikke randomiserte studier som ser på denne indikasjonen og utfallet her. Studiene som ligger til grunn virker å være screeningstudier og ikke studier på oppfølging av lungesvulster (slik det søkes om).

Der ikke avklart i Norge om man skal gå for screening av lungecancer med blodprøver offentlig. Derfor vil dette ikke være innenfor det som til nå har vært tilgjengelig i Norge. Hvis dette skal innføres bør det gjøres i en evt studie sammen med annen screening med CT.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter FHIs vurdering om at det gjennomføres en hurtig metodevurdering, forutsatt at det er tilstrekkelig og relevant dokumentasjon.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oppdatert sist: 25.10.19. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

- Hvis analysen får en kode i Norsk laboratoriekodeverk (NLK) og oppfyller vilkårene i poliklinikkforskriften, vil den kunne komme inn under finansieringsordning fra Helfo for polikliniske laboratorieanalyser

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

Contact information:

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

DiuVita Diagnostics AS

Name of proposal contact:

Bente Skar

Telephone number:

+47 90155591

E-mail address:

bente@diuvita.no

Date and locality:

03.10.2019 Krokstadelva, Norge

1. Proposer's title on the proposal: *

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

EarlyCDT Lung, a blood test for the risk assessment of indeterminate pulmonary nodules

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

EarlyCDT Lung is a blood test that reclassifies the malignancy risk of indeterminate pulmonary nodules. The test is complementary to CT scans and positive results add to the risk score allowing faster intervention

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

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

The current recommendation for the management of IPNs is to consider image-guided biopsy, excision biopsy, or CT surveillance, depending on the views of the clinician and patient. Most patients are placed in CT surveillance in an effort to reduce harms caused by surgical investigation of benign nodules, as most nodules (up to 96%) are not cancerous. CT surveillance provides follow-up CTs at 3, 6, 12 and 24 months. If the nodule volume doubling time is greater than 25%, the patient is then moved into intervention. After 24 months with growth <25% the nodule is assumed to be benign and patient is discharged. This is far from ideal, as patients are left not knowing if they have lung cancer for up to 2 years and the wait runs the risk of allowing a tumour to advance in stage and therefore reducing the likelihood of a favourable outcome for the patient.

EarlyCDT Lung is used at the time of initial nodule detection where normally the patient would be placed in CT surveillance. If positive, the patient can be immediately sent for biopsy, rather than waiting for further tumour growth before action is taken. As a rule-in test, those patients that do not have a positive EarlyCDT Lung result remain in CT surveillance to ensure no cancers are missed.

EarlyCDT Lung is highly validated and CE marked, making it available for clinical decision making across Europe. It has been marketed in the USA since 2012 with 160,000 tests sold.

A health economics study by the University of Leeds Academic Centre for Health Economics concluded that use of EarlyCDT Lung for assessment of risk of IPNs in the UK NHS would generate additional quality adjusted life years (QALY), at a cost of £2,000 per QALY or below.

4. This proposal concerns:

A brand new and innovative health technology

Yes

No

☒
☐

A new application, or a new indication for an established method

☐
☐

A comparison between several methods

☐
☐

A technology that is already in use

☐
☐

If yes – technology used in clinical practice

☐
☐

- If yes – technology used in research/clinical trials ☐ ☐
- A re-evaluation of technology used in clinical practice ☐ ☐
- The technology is relevant for disinvestment ☐ ☐

“Please include further details about any use of the technology”

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

- Pharmaceutical ☐
- Medical device/IVD medical device that is CE-marked* ☒

There are two intended uses as part of the CE mark:

1. Primary screen of human patients at high risk of lung cancer:
 ≥50 years of age with at least a 20 pack year smoking history
 40-49 years of age with at least a 20 pack year history plus at least one additional risk factor.
2. Reflex test on human patients to further assess the risk of lung cancer being present where indeterminate lung nodules have been detected but have not been diagnosed as malignant.

This application concerns the second intended use above.

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

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

6. Application of the technology:

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

"Please give a description here"

7. Responsibility for funding

Yes No

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

EarlyCDT Lung is a novel test that is not currently reimbursed by the Norwegian health system. Funding for the test should be from the source that would normally fund the cost of follow up CT scans for patient with IPNs.

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health?

Yes No

☐ ☒

EarlyCDT Lung fits into the guidelines published by the various bodies, such as the British Thoracic Society Guidelines for the Management of Pulmonary Nodules. EarlyCDT Lung simply slots into the pathway at the point at which CT surveillance is considered. If the test is positive, patients then flow into the intervention pathway. Otherwise they remain on the pathway for CT surveillance.

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

Yes No

☐ ☒

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

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

The test is applied by pulmonologists in support of their assessment of lung health patients.

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

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

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

The objective of the health technology assessment should be to compare the use of EarlyCDT Lung against the standard of care (CT surveillance) to assess the potential for improvements to patient care, lives saved from earlier intervention and costs to the health system.

Population:

Patients identified with a pulmonary nodule by CT or chest x-ray where the risk of malignancy is between 10% and 70%. Patients can be identified by low dose CT for lung cancer screening, or incidentally during investigations of other diseases.

Intervention:

Prior to placing a nodule patient in CT surveillance apply EarlyCDT-Lung, and:

For Intermediate risk IPNs consider intervening if pretest risk is >10% and EarlyCDT—Lung is High, or consider intervening if pretest risk is >27.5% and the test is Moderate. Do not change the pre-test planned clinical management if the test result is No Significant Level of Autoantibodies Detected.

Comparator:

CT surveillance, with CT scans at 3, 6, 12 and 24 months. If nodule volume doubling time (VDT) >25%, further intervention is recommended. If the nodule VDT <25% after 2 years, the patient is discharged.

Outcomes:

Patients are moved to intervention faster if their EarlyCDT Lung test is positive

A survey in the USA showed that, fewer harms would be recorded as clinicians would perform fewer interventions on false positives, but importantly, no patients would be removed from CT surveillance if the test result was No Significant Level of Autoantibodies Detected.

In a study performed By University of Leeds, funded by the UK NHS, EarlyCDT Lung was found to be cost-effective compared to CT surveillance with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of less than £2,500.

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

EarlyCDT Lung assessment of risk of IPNs results in a higher number of QALYs compared to CT surveillance alone. It also reduces anxiety and reduces the uncertainty in the management of IPNs.

The health economics in the UK have been studied by the University of Leeds and this model can be adjusted for the Norwegian market to allow assessment of the impact in this country.

A HTA on EarlyCDT Lung will help drive adoption and reimbursement discussions in the public healthcare system, therefore improving patient management and outcomes.

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

Lung cancer has poor outcomes due to the late stage at which the disease is usually detected. In Norway there are 3,200 lung cancers per year and 2,200 deaths. Lung cancer causes 21% of all cancer deaths in the country.

A key to improving outcomes is early diagnosis and intervention. When treated at stage 1, survival is over 80%. At stage 4 it is below 20%.

As a high specificity test, EarlyCDT Lung ensures that the clinician can intervene confidently without causing harm due to overtreatment of benign diseases.

Expected effect

Early intervention by EarlyCDT Lung will reduce the time from referral to treatment, save on Follow up CT scans and reduce patient anxiety caused by waiting.

Safety

EarlyCDT Lung has been validated in >120,000 patient samples and recently completed a 12,208 person trial in Scotland, which demonstrated a 36% reduction in late stage lung cancer presentations.

EarlyCDT Lung is a simple blood test and therefore the only harms caused from taking the test itself are those of drawing blood.

The test is high specificity, moderate sensitivity and so used as a rule-in test. The positive predictive value of EarlyCDT Lung when applied to IPNs is 70%. As such, 3 in 10 patients moved into intervention will have benign disease. This should be balanced against a poorer PPV in the current handling of IPNs, where a high number of interventions are in benign disease and a number of patients that remain in CT surveillance risk an increase in stage before the cancer is diagnosed. In a US study, 22% of patients progressed in stage in under 60 days. This time is less than the recall frequency in CT surveillance.

It is currently regulated in the EU as a self-certified IVD test. Under the new IVD regulations, EarlyCDT Lung will become a Class C IVD test.

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

Exact figures are unknown. However, nodule prevalence in high risk populations (smokers) is approximately 13%. In CT screened populations (very high risk), it can be as high as 33%.

Consequences for resource use in the public health service

EarlyCDT Lung use for IPN assessment will reduce the follow-on CTs in 10% of the patients receiving the test, as they will move to intervention without further CTs. This will reduce CT scanner demand and radiologist time required.

There will be an impact in increasing the number of interventions as that 10% would require PET-CT, or biopsy.

EarlyCDT Lung implementation does not save money in the health service as a whole, but is highly cost effective at under 30,000NOK

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

The revision would be to place EarlyCDT Lung in the pathway at the point where the clinician is considering placing the patient in CT surveillance.

Prior to placing a nodule patient in CT surveillance apply EarlyCDT-Lung, and:

For Intermediate risk IPNs consider intervening if pretest risk is >10% and EarlyCDT—Lung is High, or consider intervening if pretest risk is >27.5% and the test is Moderate.

Do not change the pre-test planned clinical management if the test result is No Significant Level of Autoantibodies Detected.

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

Sutton AJ, et al Cost-effectiveness of a new autoantibody test compared to computed tomography (CT) surveillance in the diagnosis of lung cancer amongst patients with indeterminate pulmonary nodules. (Submitted)

Edelsberg J, et al Cost-effectiveness of an autoantibody test (EarlyCDT-Lung) as an aid to early diagnosis of lung cancer in patients with incidentally detected pulmonary nodules. PLoS One. 2018;13(5):e0197826. doi: 10.1371/journal.pone.0197826

Sullivan FM, et al Detection in blood of autoantibodies to tumour antigens as a case-finding method in lung cancer using the EarlyCDT®-Lung Test (ECLS): study protocol for a randomized controlled trial BMC Cancer volume 17, Article number: 187 (2017)

Healey GF, et al Tumor-Associated Autoantibodies: Re-Optimization of EarlyCDT-Lung Diagnostic Performance and Its Application to Indeterminate Pulmonary Nodules. JCT 2017 Vol.8 No.5 DOI: 10.4236/jct.2017.8504

Jett JR, et al. Audit of the autoantibody test, EarlyCDT®-lung, in 1600 patients: an evaluation of its performance in routine clinical practice. Lung Cancer. 2014 Jan;83(1):51-5. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.10.008

Healey GF, et al. Signal stratification of autoantibody levels in serum samples and its application to the early detection of lung cancer J Thorac Dis. 2013 Oct; 5(5): 618–625. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.65

Chapman CJ, et al. EarlyCDT®-Lung test: improved clinical utility through additional autoantibody assays. Tumour Biol. 2012 Oct;33(5):1319-26. doi: 10.1007/s13277-012-0379-2.

Lam S, et al. EarlyCDT-Lung: an immunobiomarker test as an aid to early detection of lung cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2011 Jul;4(7):1126-34. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0328.

Chapman CJ, et al Immunobiomarkers in small cell lung cancer: potential early cancer signals. Clin Cancer Res. 2011 Mar 15;17(6):1474-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1363.

Boyle P, et al. Clinical validation of an autoantibody test for lung cancer. Ann Oncol. 2011 Feb; 22(2): 383–389. doi: 10.1093/annonc/mdq361

Murray A, et al. Technical validation of an autoantibody test for lung cancer. Ann Oncol. 2010 Aug; 21(8): 1687–1693. doi: 10.1093/annonc/mdp606

Chapman CJ, et al. Autoantibodies in lung cancer: possibilities for early detection and subsequent cure. Thorax. 2008 Mar;63(3):228-33.

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

Oncimmune Limited

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

CE marked 31/05/2017

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

"Click in the field and type"

19. Interests and potential conflicts of interests

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

The proposer (DiuVita Diagnostics AS) has no conflict of interests, we are a distributer company operating in Norway without any influence for the technique or management.

ID2019_109 Blodprøvebasert immunbiomarkørtest (EarlyCDT®-Lung) for risikovurdering av lungekreft ved ikke avklarte lungenoduli

Type metode	Diagnostikk
Område	Kreft, Luftveier
Generisk navn	Blodprøvebasert immunbiomarkørtest
Produktnavn	EarlyCDT®-Lung
Produsenter	Oncimmune Limited
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden har vært i bruk i USA som en «laboratory-developed test» (LDT) i CLIA-sertifiserte (Clinical Laboratory Improvement Amendments) laboratorier siden 2009. Metoden har ikke FDA-godkjenning ettersom dette ikke kreves for «laboratory-developed test» (LDT) (1). I følge forslagsstiller (DiuVita Diagnostics AS) har metoden EarlyCDT®-lung vært markedsført i USA siden 2012.

Metoden er CE-merket og brukes i Europa. Forslagsstiller opplyser om at metoden på nåværende tidspunkt er regulert i EU som en selvsertifisert in vitro diagnostisk (IVD) test. Under de nye IVD reguleringene (innen 26.05.2022) vil metoden bli klassifisert som en Class C IVD-test (Class C: høy individuell risiko og/eller moderat folkehelseis risiko). I følge forslagsstiller er ikke metoden refunderbar i Norge, og er derfor trolig ikke i (utstrakt) bruk i Norge per nå.

Beskrivelse av den nye metoden

Forslagsstiller opplyser om at metoden CE merket for to typer bruk:

- 1) Primærskanning av pasienter med høy risiko for lungekreft: a) Pasienter ≥ 50 år som har røykt minst 20 pakkeår, og b) Pasienter 40-49 år som har røykt minst 20 pakkeår, i tillegg til minst en ekstra risikofaktor
- 2) Reflekstesting: videre vurdere risikoen av lungekreft hvor det har blitt funnet «ubestemte» lungenoduli som ikke er påvist som maligne

«Ubestemte» lungenoduli virker å være lungenoduli «som ikke oppviser et godartet mønster eller som ikke har andre karakteristika som antyder en benign etiologi» (2). Metodeforslaget er innsendt med hensyn til bruk som reflekstesting (punkt 2 om CE-merking over). I følge forslagsstiller brukes EarlyCDT®-Lung ved første påvisning av lungenoduli, hvor pasienten normalt blir satt på CT-overvåkning (se under «Dagens behandling»). Basert på en blodprøve måler EarlyCDT®-Lung serumnivået av 7 autoantistoffer (CAGE, GBU4-5, HuD, MAGE A4, NY-ESO-1, p53, og SOX-2) til tumorassosierte antigener som kobles til lungekreft (1). Prøvene analyseres ved hjelp av ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), og testen detekterer alle typer og alle stadier av lungekreft (1). EarlyCDT®-Lung brukes som et tillegg til vanlig CT-screening.

EarlyCDT®-Lung er indisert for bruk i intermedier-risiko noduli (10-65 %). Positive utslag på testen rapporteres som «Moderat nivå» eller «Høyt nivå», og kan medføre at noduli må omklassifiseres fra «intermedier risiko» til «høyrisiko» (1). Pasienten kan da sendes til videre utredning. Negative utslag på testen rapporteres som «Ikke detektert signifikant nivå av autoantistoffer;» som følge av at antistoffkonsentrasjonen er under grenseverdien for testen. Man går da ut fra at totalrisikoen for lungekreft er uendret (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er kreft i lungevev og/eller i bronkiene, og kan inndeles i to hovedgrupper: småcellet lungekarsinom og ikke-småcellet lungekarsinom (3). Sistnevnte kan videre inndeles i plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. Lungekreft er den nest vanligste kreftformen blant norske menn og tredje vanligste blant norske kvinner (4). I 2018 ble totalt 3351 nye personer (1677 menn og 1674 kvinner) diagnostisert med lungekreft, og per 31.12.2018 var det 8785 personer i Norge med lungekreft (4).

Ettersom symptomene er relativt vage (ny eller endret hoste, dyspnoe, hemoptyse, luftveisinfeksjon, og smerter) blir sykdommen ofte ikke oppdaget før sent i forløpet (3;5). Tidlig diagnostikk skjer som regel kun gjennom tilfeldig røntgenundersøkelse (5). Prognosen ved lungekreft avhenger av flere faktorer, inkludert utbredelse (kreftstadium) og celletype, samt behandlingsalternativer. Selv om helbredelsesprosenten har blitt forbedret de siste årene, er lungekreft fremdeles blant de mest dødelige kreftformene. I 2017 døde totalt 2138 personer med lungekreft (4). I følge forslagsstiller vil tidlig diagnose kunne forbedre overlevelsesprosenten, og det opplyses om at behandling i stadium I gir en overlevelse på 80%, mens behandling i stadium IV gir en overlevelse på 20%. Det opplyses imidlertid ikke hvor mange personer (anslagsvis) som har «ubestemte» lungenoduli (som metoden skal brukes for).

Dagens behandling

Ved mistanke om lungekreft gjennomføres det flere type tester, inkludert klinisk undersøkelse, bildediagnostikk (som f.eks. CT), skopiundersøkelse og biopsi (6). Behandling avhenger av kreftstadium og type lungekreft (småcellet eller ikke-

småcellet), i tillegg til andre faktorer som komorbiditeter, og pasientens allmenntilstand. For pasienter som har fått påvist lungekreft er tilgjengelig behandling generelt sett kirurgi, stråleterapi og medikamentell behandling (kjemoterapi). Kirurgi tilbys til pasienter som har så lite utbredt sykdom at potensielt kurativ behandling er mulig, noe som utgjør ca 20% av alle lungekreftpasienter (7). Helsedirektoratet har en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft (6), og det foreligger også et pakkeforløp for behandling av lungekreft (7).

Forslagsstiller opplyser om at de fleste pasienter som har «ubestemte» lungenoduli blir satt på «overvåkning», hvor CT-scan blir utført hver 3., 6., 12., og 24. måned. Hensikten er å bestemme volumdoblingstiden til noduli, for dermed å kunne vurdere sannsynligheten for malignitet og starte behandling.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

Det er ikke identifisert noen norske systematiske oversikter eller metodevurderinger som omhandler EarlyCDT®-Lung.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det finnes fire systematiske oversikter og metaanalyser basert på kliniske studier som analyserer autoantistoffer som diagnostiske biomarkører for lungekreft (8-11). Hvor mange av disse studiene EarlyCDT®-Lung inngår er usikkert. Det er i tillegg identifisert en bibliografisk notat av en publisert HTA (Health Technology Assessment = metodevurdering) (12).

Metodevarsler

Det er ikke identifisert noen norske metodevarsler som omhandler EarlyCDT®-Lung, som tidligere er publisert i MedNytt.

Kliniske studier

Det er identifisert noen kliniske studier. De fleste av disse studiene er ferdigstilte, og i to av dem ble EarlyCDT®-Lung brukt som intervensjon. To pågående er identifisert (se under), men det er usikkert om disse bruker EarlyCDT®-Lung. En av studiene er en observasjonsstudie.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Menn/kvinner, a) 55-74 år, (tidligere) røykere, b) 40 år, røykere, minst en ekstra risikofaktor, n= 300-1200?	Kombinasjoner av serum multiplex autoantistoffer kombinert med LDCT	Histopatologisk diagnose?	Rate av tidlig diagnostisering av lungekreft	ChiCTR-DDD-17010378 Kinesisk studie	2019
Menn/kvinner, 18 -80 år, mistanke om lungekreft, n=1000	«Liquid biopsy» for å detektere sirkulerende tumor DNA	Ingen?; observasjonsstudie	Overlevelse	NCT03397355 Kinesisk studie	2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse/ lengre progresjonsfri overlevelse
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Usikkert om det finnes andre metoder som også bruker biomarkøranalyse for å vurdere risiko for lungekreft.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	
Hurtig metodevurdering	☒	Forutsatt at metoden har en kommersiell produsent er det begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Oncimmune. Frequently asked questions for clinicians - EarlyCDT-lung [Brochure]. 2018. Available from: https://oncimmune.com/wp-content/uploads/2018/12/FAQ_CL_EarlyCDTLungNodules_US_FINAL_22Nov18_WEB.pdf
2. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midhun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.
3. Skjøsberg OH, Hofslø E. Lungekreft: Store medisinske leksikon [updated 30.08.2019; cited 22.11.2019]. Available from: <https://sml.snl.no/lungekreft>
4. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality survival and prevalence in Norway [Report]. Oslo: Cancer Registry of Norway.; 2019. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
5. Brustugun OT. Symptomer ved lungekreft [Nettside]. Oncolex [updated 18.03.2014; cited 22.11.2019]. Available from: <http://oncolex.no/Lunge/Bakgrunn/Symptomer>
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom [Nasjonalt faglig retningslinje]. 14th ed. Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2860. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom%20-%20nasjonalt%20handlingsprogram.pdf/_attachment/inline/d11e74b5-0402-4028-95c4-93a1d6e4bb1d:b4048cd8c93687da46007b6f138c23a437fc91ca/Lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom%20-%20nasjonalt%20handlingsprogram.pdf
7. Helsedirektoratet. Lungekreft - pakkeforløp [Pakkeforløp]. Oslo: Helsedirektoratet; 2014. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/lungekreft>
8. Yang B, Li X, Ren T, Yin Y. Autoantibodies as diagnostic biomarkers for lung cancer: A systematic review. Cell death discovery 2019;5:126.
9. Qin J, Zeng N, Yang T, Wan C, Chen L, Shen Y, et al. Diagnostic Value of Autoantibodies in Lung Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology 2018;51(6):2631-46.
10. Chu GCW, Lazare K, Sullivan F. Serum and blood based biomarkers for lung cancer screening: a systematic review. BMC cancer 2018;18(1):181.
11. Tang ZM, Ling ZG, Wang CM, Wu YB, Kong JL. Serum tumor-associated autoantibodies as diagnostic biomarkers for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. PloS one 2017;12(7):e0182117.
12. Centre for Reviews and Dissemination. EarlyCDT-lung risk assessment test (Oncimmune [USA] LLC). University of York; 2013. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32013000222&ID=32013000222>

Første varsel	22.11.2019
Siste oppdatering	22.11.2019

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

Oppsummering

-Metoden går ut på å vurdere risiko for lungekreft, ved å måle nivået av 7 autoantistoffer i blod fra pasienter med «ubestemte» lungenoduli som ikke er vist å være benigne. Hvor mange personer som er aktuelle for metoden er usikkert, men det oppgis at drøyt 3000 pasienter blir diagnostisert med lungekreft årlig i Norge.

-Forslaget er meldt inn av DiuVita Diagnostics AS som er leverandør av EarlyCDT®-Lung. Det er usikkert om det finnes andre produsenter med egne varianter av metoden.

-Det er identifisert fire systematiske oversikter og metaanalyser, hvor noen har inkludert kliniske studier som benytter EarlyCDT®-Lung.

-Basert på litteraturgrunnlaget kan det være hensiktsmessig med en hurtig metodevurdering av EarlyCDT®-Lung som baserer seg på en dokumentasjonspakke fra produsenten (Oncimmune).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_109

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oppdatert sist: 25.10.19.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken

E-post: borghild.svorken@helsedir.no

Tlf.: 988 22 164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Hvis analysen får en kode i Norsk laboratoriekodeverk (NLK) og oppfyller vilkårene i poliklinikkforskriften, vil den kunne komme inn under finansieringsordning fra Helfo for polikliniske laboratorieanalyser

Saksnummer 197-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2016_040 Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer) (oppdatert metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Oppdatert metodevarsel fra 2016 – [ID2016_040](#). Produsent har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke.
- Metoden omfatter lungeveenisolasjon ved radiofrekvensablasjon for å avbryte impulsene som er vesentlige for oppstart av hjerterytmeforstyrrelser.
- Når det gjelder produktene i det opprinnelige metodevarslet, FIRMap (deteksjonskateter) og RhythmView (arbeidsstasjon), ser det ikke ut til at produsenten Abbott markedsfører disse lenger. Finner heller ikke andre produsenter med disse navnene i produktporteføljen.
- Beslutningen i Bestillerforum RHF 13.06.2016 var: *Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for rotorablasjon («Rotor Mapping») ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser.*
- Radiofrekvensablasjon ved atrieflimmer er en etablert metode i Norge og består av lungeveenisolasjon med noen ganger utvidet ablasjon av andre deler av hjertets forkamre som viser arytmie-initierende og / eller arytmibeholdende egenskaper. Ablasjon til områder som viser rotoraktiviteter er et, av flere andre, eksempler på utvidet ablasjon ved atrieflimmer.
- Det finnes internasjonale retningslinjer for atrieflimmer generelt og for ablasjonsbehandling spesifikt. Disse oppdateres regelmessig. I senere oppdateringer er også rotorablasjon nevnt.
- Tidligere identifisert 3 kliniske studier (en holder fremdeles med å rekruttere, en er fortsatt pågående og en er produsentfinansiert register som ennå ikke er publisert).
- Nå identifisert 3 kliniske studier til. Felles for de er at de indikerer dårlig effekt.
- Oppsummering fra FHI: Når det gjelder ablasjonsbehandling av atrieflimmer er det et veldig stort dokumentasjonsgrunnlag, man bør tydelig definere hva som skal inkluderes. Et alternativ kan være å metodevurdere de forskjellige ablasjonsstrategiene som er brukt i tillegg til standard lungeveenisolasjon, inkludert rotorablasjon. En slik fullstendig metodevurdering kan muligens bidra til utvikling av nasjonale retningslinjer.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Rotorablasjon (FIRM) utført med det nevnte utstyret fra Topera/Abbot ble kun utført som ledd i en klinisk studie og hvor dette viste at kartleggingsteknikken ikke var presis nok. Siste FIRM-prosedyre ble utført i oktober 2014 og resultatene ble publisert i Heart Rhythm Journal i 2016.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Metoden benyttes (med få unntak) ikke per i dag. Rikshospitalet i Oslo har sluttet å bruke metoden etter en negativ studie. Den benytte ikke i Skandinavia. Det er klinisk behov for metoder som ablasjon av atrieflimmer til pasienter som ikke bedres av lungeveneisolering. Det finnes en rekke strategier for dette hvor rotorablasjon er en av disse, men det er ikke klarlagt hvilken strategi som er best egnet og det vil mest sannsynlig være individuelt fra pasient til pasient. Etablert alternativ til metoden finnes (CardioInsight-Medtronic) og andre aktører arbeider med relevante metoder. Prinsippet for metoden har noe for seg, men foreløpig finnes ikke utstyr som er godt nok for diagnostikk av rotor og strategien for ablasjon av disse er også fortsatt uklar. Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales ikke.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjese sekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Rotorablasjon (FIRMap™ og RhythmView™) ved behandling av hjerterytmeforstyrrelser (atrieflimmer)

Type metode	Medisinsk utstyr; Prosedyre
Område	Hjerte og kar
Generisk navn	Ablasjon av rotor og atrieflimmer
Produktnavn	FIRMap™ og RhythmView™
Produsenter	Abbott (utviklet av Topera Ltd)
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er under klinisk utprøving ved Oslo Universitetssykehus. CE-merke forelå i 2013 (1). I følge produsentens hjemmeside (Abbott) er metoden klarert av FDA. Vi utelukker ikke at det foreligger andre og liknende produkter fra andre produsenter.

Oppdatering per 07.10.2019:

Når det gjelder produktene FIRMap og RhythmView, ser ikke produsent Abbott ut lenger å markedsføre disse, og vi finner heller ingen andre produsenter som oppgir at de har produkter med disse navnene i produktporteføljene.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter ny avansert billediagnostikk kombinert med minimal-invasiv kirurgi. Elektriske impulser fra lungevenen er vesentlige for oppstart av hjerterytmeforstyrrelser av typen forkammer- eller atrieflimmer. Såkalt lungeveneisolasjon ved radiofrekvensablasjon kan benyttes for å avbryte impulsene. Radiofrekvensablasjonen utføres med elektroder som føres inn i hjertet via blodårene i lysken. Det finnes flere metoder for kartlegging av hjertet for å få til målrettet ablasjon (2,3). Ved rotorablasjon er målet større presisjon med hensyn til å fjerne rotor, en potensiell kilde eller fokus for atrieflimmeret. Metoden omfatter et deteksjonskateter (Focal Impulse and Rotor Mapping, FIRMap™), en arbeidsstasjon (RhythmView™) og kateterbasert radiofrekvensablasjon. Deteksjonskateteret føres inn via lysken og registrerer elektrisk aktivitet som omformes til en visuell presentasjon. Systemkomponentene kartlegger hvor det er unormal elektrisk aktivitet, deretter gjennomføres ablasjonen. Kartleggingen tar om lag 90 minutter og kommer i tillegg til ablasjonsbehandling. Produsenten oppgir at antatt nytteverdi omfatter økt presisjon og potensielt varig avbrytelse av elektrisk ledning.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Atrieflimmer kjennetegnes ved at elektriske impulser i hjertets forkamre går uregelmessig og raskere enn normalt. Dette kan føre til svekkelse av hjertets funksjon, økt risiko for blodpropp (emboli) og hjerneslag. Atrieflimmer kan beskrives i stadier hvor paroksysmal angir en forbigående tilstand med varighet på timer til dager, persisterende en tilstand som varer opp til en uke og permanent en tilstand som ikke går over av seg selv. Ved anfall kan noen pasienter være plaget fysisk, f. eks. med pustevansker eller svimmelhet, mens andre ikke merker at de har anfall av atrieflimmer. Alvorlighetsgrad varierer, enkelte pasienter har gjentatte og vedvarende symptomer med økt risiko for slag og tidlig død til tross for optimal konvensjonell behandling. Forekomst av atrieflimmer er anslått til rundt 2,3 % i befolkningen som helhet, men er mest vanlig ved økende alder med 4,4 % hos de over 65 år og 8 % hos de over 85 år (4). Forekomsten av atrieflimmer og hjerneslag er antatt å være økende, særlig på grunn av en stadig eldre befolkning. Vi har ikke sikre tall for antall pasienter aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Eksisterende metode er medikamentell antikoagulasjonsbehandling, medikamentell frekvens- og rytmestabiliserende behandling og/eller standard lungeveneisolasjon ved radiofrekvensablasjon. Radiofrekvensablasjon er først og fremst en symptomlindrende behandling for dem som har betydelige plager av paroksysmal atrieflimmer (4).

Oppdatering per 07.10.2019:

Radiofrekvensablasjon ved atrieflimmer er en etablert metode i Norge og består av lungeveneisolasjon med noen ganger utvidet ablasjon av andre deler av hjertets forkamre som viser arytmie-initierende og / eller arytmibeholdende egenskaper. Ablasjon til områder som viser rotoraktiviteter er et, av flere andre, eksempler på utvidet ablasjon ved atrieflimmer.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

Det foreligger ingen norsk metodevurdering. Det finnes en eldre rapport fra Kunnskapssenteret om kateterbehandling av atrieflimmer (5) men vi finner ingen norske retningslinjer, verken om atrieflimmer eller ablasjonsbehandling.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale					
Det finnes flere metodevurderinger om ablasjonsbehandling ved hjerterytmeforstyrrelser. Vi har gjennomgått to relativt nye (2,3) og fant at de ikke omfatter rotorablasjon. Vi kan imidlertid ikke utelukke at det foreligger relevante metodevurderinger. Oppdatering per 07.10.2019: Det finnes internasjonale retningslinjer for atrieflimmer generelt og for ablasjonsbehandling spesifikt. Disse oppdateres regelmessig. I de senere oppdateringene er også rotorablasjon nevnt (6,7).					
Metodevarsler					
Vi har identifisert ett relevant engelsk metodevarsel fra november 2015 (1).					
Kliniske studier					
Et søk i WHO ICTRP databasen viser flere registrerte randomiserte kontrollerte studier (RCT) som sammenlikner rotorablasjon med standard ablasjon. I tabellen nedenfor er hovedtrekk fra de to største RCTene og en norsk studie vist. Oppdatering per 07.10.2019: I det tidligere varselet ble følgende nevnt i tekst: NCT02558699 (denne har fremdeles ikke begynt å rekruttere), NCT02456233 (fortsett pågående) og NCT02386345 (produsentfinansiert register, ennå ikke publisert). Tabellen oppdatert, i blått nedenfor:					
Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Persisterende atrieflimmer (324)	Rotorablasjon (FIRMstyrt ablasjon) og lungeveineisolasjon	Standard ablasjon med lungeveineisolasjon	Alvorlige bivirkninger, 12 måneder; Symptomfrihet / frihet fra atrieflimmer, 3-12 måneder	NCT02274857	2017 – Fullført, tidlige rapporter indikerer ikke bedre effekt av intervensjonen
Paroksysmalt atrieflimmer (51, 26 analysert)	Rotorablasjon - (FIRM-styrt ablasjon)	Standard ablasjon med lungeveineisolasjon	Alvorlige bivirkninger, 12 måneder; Symptomfrihet / frihet fra atrieflimmer, 3-12 måneder	NCT02703454	2018 – Avbrutt tidlig, basert på data i Clinicaltrials.gov viser intervensjonen på dåligere effekt
Gjentatt paroksysmal atrieflimmer til tross for optimal standard behandling (27)	Rotorablasjon - (FIRM-styrt ablasjon)	Ingen kontrollgruppe	Frihet fra atrieflimmer innen 1, 3, 6, 12, 18 måneder etter én enkelt behandling	NCT02101541 (8)	Norsk studie – Rotorablasjon alene er utilstrekkelig for flertallet av pasientene
*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov					
Aspekter relevante for metodevurdering					
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☐	Metoden kan potensielt redusere dødelighet, redusere antall hjerneslag og gi økt livskvalitet. Læringskurve kan påvirke resultater.			
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☐	Metoden vil i likhet med annen radiofrekvensablasjon være assosiert med bivirkninger bl.a. væskeansamling i hjerteposen (hjermetamponade), blodpropp, nerveskader, karskader mm			
Kostnader / Ressursbruk	☐	Vi kjenner ikke til enhetskostnader ved bruk av metoden, men metoden kan muligens koste mer enn standard radiofrekvensablasjon.			
Kostnadseffektivitet	☐				
Organisatoriske konsekvenser	☐				
Etikk	☐				
Juridiske konsekvenser	☐				
Annet	☐	Stråling: Metoden foregår under radiologisk overvåking. I følge produsenten er det ikke nødvendig med CT eller MR kartlegging av pasientspesifikke årsaker til hjerterytmeforstyrrelsen.			

Hva slags metodevurdering kan være aktuell		
Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	De spesifikke produktene ser ikke lenger ut til å være tilgjengelige på markedet.

Hovedkilder til informasjon

1. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, UK, RhythmView™ system for cardiac arrhythmias, Nov 2015
2. Skelly A et al Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation AHRQ Publication, April 2015.
3. Health Policy Advisory Committee on technology Technology Brief, Catheter ablation for atrial fibrillation, July 2014
4. Helse Norge, Kateterbehandling ved atrieflimmer
5. [Kurativ kateterbehandling av atrieflimmer](#), Kunnskapssenteret, 2006
6. [2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation](#), Circulation. 2019 Jul 9;140(2):e125-e151
7. [2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation](#), Europace. 2018 Jan 1;20(1):e1-e160
8. Berntsen RF et al. Focal Impulse and Rotor Modulation as a Stand-Alone Procedure for the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation. Heart Rhythm 2016 Sep; 13(9):1768-74

Første varsel	12.05.2016
Siste oppdatering	07.10.2019

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

Oppdatering per 07.10.2019 – oppsummert

- Det ble bestilt hurtig metodevurdering i 2016, men produsent (Topera Ltd og deretter Abbott) har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke.
- Når det gjelder produktene FIRMap og RhythmView, ser ikke produsent ut til lenger å markedsføre disse
- Rotorablasjon med andre produkter enn disse kan fortsatt ha sin rolle som tilleggsbehandling.
- Det finnes flere internasjonale retningslinjer for atrieflimmer generelt og for ablasjonsbehandling spesifikt. Disse oppdateres regelmessig. I de senere oppdateringene er også rotorablasjon nevnt.

Når det gjelder ablasjonsbehandling av atrieflimmer er det et veldig stort dokumentasjonsgrunnlag og man må vurdere om det er behov for å vurdere metoden som sådan. Det er sannsynlig at man tydelig bør definere hva som skal inkluderes. Et alternativ kan være å metodevurdere de forskjellige ablasjonsstrategiene som er brukt i tillegg til standard lungeveenisolasjon, inkludert rotorablasjon. En slik fullstendig metodevurdering kan muligens bidra til utvikling av nasjonale retningslinjer.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2016_040

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 198-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2016_043 Intermitterende pneumatisk kompresjon for å forebygge dyp venetrombose (DVT) hos immobile slag-/pasienter. Oppdatert metodevarsel.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Dette varselet har spesielt tatt for seg intermitterende pneumatisk kompresjon (IPC) brukt i pasienter som er sengeliggende/immobile som følge av slag, men metoden kan brukes på flere pasientgrupper som er sengeliggende/immobile av andre årsaker. I tidligere varsel var det fokus på bruk ved hjerneslag.
- Basert på det opprinnelige metodevarslet i 2016 ble Folkehelseinstituttet (FHI) bedt av Bestillerforum RHF (26.09.2016) om å følge med på dokumentasjonen og å melde saken inn på nytt etter ca. et år.
- Det finnes ulike produkter og flere produsenter/leverandører. Disse synes å inneha CE-merking og FDA-godkjenning.
- I desember 2016 publiserte FHI en kartleggingsoversikt over bruk av metoden i sykehus. Oversikten konkluderte med at det er usikker dokumentasjon rundt enkeltgrupper av pasienter og at dokumentasjonen for kostnadseffektivitet er mangelfull. Det nevnes også at dokumentasjonen tyder på at det er liten/ingen forskjell i effekt mellom pneumatisk kompresjon og farmakologisk DVT-profylakse.
- Metoden virker ikke å være i bruk i Norge i dag, men er nevnt som behandlingsalternativ i nasjonal faglig retningslinje for hjerneslag.
- Det er lite trolig at de ulike produktene utviser vesentlige forskjeller mhp effekt og sikkerhet. Selv om det foreligger noe dokumentasjon generelt på bruk av IPC, er det tvilsomt om det er kommet vesentlig mer dokumentasjon i form av RCT-er spesifikt på bruk av IPC for å forebygge DVT etter slag.
- Ettersom det allerede er gjennomført en kartleggingsoversikt på området (desember 2016), og fordi det virker som om det er kommet lite ny dokumentasjon siden 2016 virker det lite hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering på intermitterende pneumatisk kompresjon. Alternativt kan metoden være aktuell for vurdering lokalt i sykehusene (mini-metodevurdering).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Metoden er kjent, men benyttes ikke i Norge. Den er anbefalt i de nye amerikanske retningslinjene for akutt hjerneslagbehandling som kom nå i desember 2019. Ja, det er et klinisk behov for metoden, den er vist nyttig for å forebygge DVT/LE hos pasienter med alvorlige slag med

NYE METODER

store lammelser, særlig større hjerneblødninger.

Det haster med å gjennomføre en eventuell metodevurdering. Dette er det best dokumenterte forebyggende tiltak for disse pasientene, bedre enn fragmin i profylaksedose. Andre tiltak har ikke vist samme forebyggende effekt. Gjennom en nasjonal metodevurdering vil metoden kunne innføres i Norge og resultatet evt inkluderes i nasjonale retningslinjer for hjerneslag, noe som er viktig for lik tilgang til behandlingen i Norge

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill nr 1: Metoden benyttes mye i UK, mindre i andre land og lite i Norge.

Det er det desidert best dokumenterte tiltak for å forhindre DVT hos slagpasienter med store lammelser i beina.

Det er et klinisk behov for metoden: For pasienter med hjerneblødning og store lammelser har vi ingen dokumenterte andre behandlingstilbud. For pasienter med hjerneinfarkter med store lammelser har vi litt dokumentasjon om effekt ved å benytte injeksjoner med lavmolekylært heparin, men dokumentasjonen er ikke sterk. Kun pneumatisk kompresjon har dokumentasjon som tilfredsstillende dagens dokumentasjonskrav.

Ettersom hjerneslag har blitt en sykdom med «lettere» symptomer, mindre andel med store lammelser i det siste 10 år, vil de fleste slagpasienter ha liten risiko for DVT hvis de tilbys tidlig mobilisering som de fleste slagenheter gjør. Behovet for denne metode er nok litt mindre nå enn for 10 år siden ettersom det nå er færre slagpasienter med meget alvorlige lammelser samt at tidlig mobiliseringsprosedyrer også bidrar til færre blodpropper i beina. Men for pasienter med store lammelser som vanskeliggjør mobilisering (utgjør 15-20 % av alle pasienter med akutt hjerneslag) vil denne metode være meget aktuell. Metodevurdering bør gjennomføres i løpet av 2020.

Faglig innspill nr 2: Det er det desidert best dokumenterte tiltak for å forhindre DVT hos slagpasienter med store lammelser i beina. Dokumentasjonen bygger blant annet (og i hovedsak) på en stor randomisert u.s med langt over 2000 pasienter fra UK, organisert fra det meget meritede slagforskningsmiljøet i Edinburgh. Studien viste stor og signifikant reduksjon både i forekomst av DVT og også signifikant reduksjon i dødelighet og gunstige helseøkonomiske gevinster. Behovet for denne metode er nok litt mindre nå enn for 10 år siden, men for de relativt få men fortsatt ikke uvanlig forekommende slagpasienter med meget alvorlige lammelser, er dette sannsynligvis fortsatt en verdifull og nyttig metode og sannsynligvis den viktigste og best dokumenterte for å unngå DVT.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for hjerneslag. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Ingen

Intermitterende pneumatisk kompresjon for å forebygge dyp venetrombose (DVT) ved hjerneslag

Kategori: Utstyr; Prosedyre

Bruksområde og fagområde: Spesialisthelsetjenesten; Hjerte og kar; Nevrologi

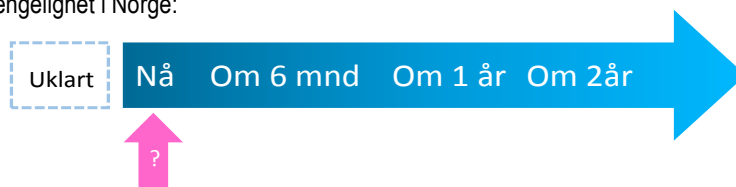
Navn: Intermitterende pneumatisk kompresjon

Produktnavn og produsenter: **Medtronic Covidien/Tyco Healthcare** (Kendall SCD/SCD Express); **Medical Compression Systems DBN-Ltd** (ActiveCare DVT); **DaeSung MAREF** (LF400; LX9, DVT-4000S); **Biomation** tidl. Circulator Boot Corp (Circulator Boot)

Søketermer/synonymer: **Intermittent Pneumatic Compression Devices**; alternate sequential compression; intermitterende pneumatisk kompresjon

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv tilgjengelighet i Norge:



Vi er usikre på om metoden benyttes i oppfølging av pasienter med hjerneslag i norske sykehus. Vi har identifisert tre produsenter av utstyr for intermitterende pneumatisk kompresjon (se produktnavn og produsent over) som leverer CE-merket medisinsk utstyr for intermitterende pneumatisk kompresjon. Vi kan ikke utelukke at det foreligger andre relevante produsenter. Første godkjenning av FDA i USA (ActiveCare DVT) ble gitt i 2006, øvrige metoder vurderes i USA ved samsvarsvurdering.

Oppdatering 2019:

I nasjonal faglig retningslinje om hjerneslag (2017) nevnes det at metoden ikke er i bruk i Norge i dag (1). Vi har identifisert 4 produsenter. Det finnes sannsynligvis flere leverandører.

Medtronic Covidien/Tyco Healthcare: Kendall SCD™ 700 Compression System har CE-merking.

Medical Compression Systems DBN-Ltd ActiveCare DVT virker å ha både FDA-godkjenning (premarket notification) og CE-merking.

DaeSung MAREF: DVT-4000; LF-400; LX7 virker å ha både FDA-godkjenning og CE-merking. Uvisst om dette gjelder alle produktene.

Biomation: Circulator Boot er FDA-godkjent. Ukjent om det også har CE-merking.

Finansieringsordning

Sykehus

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden utgjør et pulserende kompresjonsutstyr som drives av lufttrykk, og som legges rundt begge føttene, leggene og lårene til pasienten. Indikasjon for bruk er ifølge produsentene pasienter som har stor risiko for dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli, særlig i forbindelse med kne og hofteoperasjoner. Dette metodevarselet gjelder imidlertid bruk av intermitterende pneumatisk kompresjon (IPC) for forebygging av DVT ved innleggelse i sykehus etterpåvist hjerneslag og utfordringer knyttet til mobilisering. I engelske retningslinjer oppdatert i 2015, anbefales metoden brukt innen tre dager etter hjerneslag og i en periode på inntil 30 dager, til pasienten er mobilisert eller sendt hjem (2) (referansen oppdatert da den opprinnelige rapporten er erstattet av ny).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hjerneslag er en karsykdom som hvert år rammer et stort antall personer. I ni av ti tilfeller skyldes hjerneslag tilstopping av en eller flere blodårer i hjernen, mens øvrige tilfeller skyldes blødning i hjernevevet. Symptomene kan være plutselige lammelser, talevansker eller andre symptomer som skyldes endringer i nervesystemet. Tilstoppingen kan være et resultat av forkalkning i hjernens blodårer eller en blodpropp. Små "propper" eller embolier kan også føres med blodet til hjernen fra andre deler av kroppen. DVT vil si at det sitter en blodpropp i en dyp vene i kroppen, ofte i bena. Proppen kan redusere eller hindre blodstrømmen tilbake til hjertet. Pasienter med hjerneslag har betydelig økt risiko for utvikling av DVT. Det er ca 12 000 nye

tilfeller av hjerneslag i Norge hvert år og ifølge Folkehelseinstituttet ble 9600 pasienter i Norge i 2014 lagt inn med akutthjerneslag i Norge (3). Vi er usikre på hvor mange av disse som er aktuelle for metoden.

Dagens tilbud

Behandling og oppfølging av hjerneslag er beskrevet i nasjonale faglige retningslinjer (1) (referansen oppdatert da den opprinnelige rapporten er erstattet av ny). I disse understrekes det at tidlig mobilisering er viktigste forebyggende tiltak. Medikamentell profylakse med heparin eller acetylsalisylsyre (ASA) kan være aktuelt. Kompresjonsstrømper anbefales bare dersom tidlig mobilisering ikke kan gjennomføres. Metoden er ikke omtalt i retningslinjene. Metoden kan være tatt i bruk i enkelte sykehus i Norge.

Oppdatering 2019:

Intermitterende pneumatisk kompresjon nevnes kort som et behandlingsalternativ i den oppdaterte nasjonal faglige retningslinjen om hjerneslag, men det nevnes også at metoden foreløpig ikke er tatt i bruk i Norge (sist oppdatert 2017) (1).

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

- Vi kjenner ikke til at metoden tidligere har vært vurdert på nasjonalt nivå eller i sykehus i Norge. Metoden nevnes ikke i nasjonale retningslinjer (1), men disse er under oppdatering.
- Engelske retningslinjer for behandling og oppfølging av hjerneslag ble i juni 2015 oppdatert med et relevant tillegg basert på systematisk gjennomgang av tilgjengelig forskning (2). Vi utelukker ikke at det foreligger andre relevante systematiske oversikter og metodevurderinger.

Oppdatering 2019:

- Metoden nevnes i nasjonal retningslinje for hjerneslag (1).
- På oppdrag fra Bestillerforum RHF ble det i 2016 gjennomført en karleggingsoversikt av metoden (4).
- Det er identifisert flere nyere systematiske oversikter og rapporter som handler om eller som omtaler IPC (5-8), inkludert fra NICE (2) og CADTH (9).
- Det er også identifisert en pågående systematisk oversikt (10).

Publisert forskning

Våren 2015 omfattet relevante publiserte resultater fire randomiserte kontrollerte studier (2) hvorav den viktigste er den britiske CLOTS3 studien med 2876 deltakere.

Registrerte og pågående studier

Oppdatering 2019:

Det finnes flere studier som har undersøkt effekt og sikkerhet ved bruk av IPC. Det er identifisert én pågående studie (under):

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
≥18 år, hjerneblødning, sengeliggende pasienter, n=406	Enoxaparin	IPC/ Støttestrømper/ Tidlig mobilisering	Symptomatisk og asymptomatisk venøs tromboembolisme	NCT01573169	2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov, IPC = Intermittent pneumatic compression

Hvilke aspekter er relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒	Relevante utfallsmål omfatter død og DVT.
Sikkerhet/bivirkninger	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering er aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for hjerneslag [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2017. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag#>
2. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism [NICE guideline]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. NG89. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>
3. Folkehelseinstituttet. Fakta om hjerte- og karsykdommer Oslo: Folkehelseinstituttet [updated 04.11.2015; cited 24.09.2019]. Available from: <https://www.fhi.no/historisk-arkiv/artikler/faktaark/hjerte-og-karsykdommer--faktaark/>
4. Lauvrak V, Hafstad E, Fure B. Intermittierende pneumatisk kompresjon for å forebygge venøs tromboembolisme hos pasienter innlagt i sykehus Oslo: Folkehelseinstituttet; 2016. Available from: <https://www.fhi.no/publ/2016/intermitterende-pneumatisk-kompresjon-for-a-forebygge-venos-tromboembolisme/>
5. Khan MT, Ikram A, Saeed O, Afridi T, Sila CA, Smith MS, et al. Deep Vein Thrombosis in Acute Stroke - A Systemic Review of the Literature. Cureus 2017;9(12):e1982.
6. Greg Maynard. Preventing Hospital-Associated Venous Thromboembolism - A Guide for Effective Quality Improvement [AHRQ Publication]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. 16-0001-EF.
7. Zhang D, Li F, Li X, Du G. Effect of Intermittent Pneumatic Compression on Preventing Deep Vein Thrombosis Among Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Worldviews on evidence-based nursing 2018;15(3):189-96.
8. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, et al. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. The Journal of arthroplasty 2016;31(2):524-32.
9. Dave K. Marchand, Mary-Doug Wright. Sequential compression devices: clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines [CADTH rapid response report: summary of abstracts]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018. RB1266-000. Available from: <https://cadth.ca/sequential-compression-devices-clinical-effectiveness-cost-effectiveness-and-guidelines>
10. Yogendrakumar V, Lun R, Hutton B, Fergusson DA, Dowlatabadi D. Comparing pharmacological venous thromboembolism prophylaxis to intermittent pneumatic compression in acute intracerebral haemorrhage: protocol for a systematic review and network meta-analysis. BMJ open 2018;8(11):e024405.

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

Første varsel Mai 2016

Siste oppdatering 02.10.2019

Oppdatering per 02.10.2019 – oppsummert

Basert på det opprinnelige metodevarslet i 2016 ble Folkehelseinstituttet bedt av Bestillerforum RHF om å følge med på publisering av dokumentasjon på metoden og å melde saken inn på nytt etter et år.

- Metoden omhandler pneumatisk kompresjon for sengeliggende pasienter, som tiltak for å forebygge dyp venetrombose.
- Dette varselet har spesielt tatt for seg metoden brukt i pasienter som er sengeliggende/immobile som følge av slag, men metoden kan brukes på flere pasientgrupper som er sengeliggende/immobile av andre årsaker.
- Det finnes ulike produkter og flere produsenter/leverandører. Disse synes å inneha CE-merking og FDA-godkjenning.
- I desember 2016 publiserte FHI en kartleggingsoversikt over bruk av metoden i pasienter innlagt på sykehus (4). Oversikten konkluderte med at det er usikker dokumentasjon rundt enkeltgrupper av pasienter og at dokumentasjonen for kostnadseffektivitet er mangelfull. Det nevnes også at dokumentasjonen tyder på at det er liten/ingen forskjell i effekt mellom pneumatisk kompresjon og farmakologisk DVT-profylakse.
- Siden 2016 virker det som om det foreligger noe ny dokumentasjon på bruk av metoden, deriblant noen systematiske oversikter og rapporter.
- Metoden virker ikke å være i bruk i Norge i dag, men er nevnt som behandlingsalternativ i nasjonal faglig retningslinje for hjerneslag.

Det er lite trolig at de ulike produktene utviser vesentlige forskjeller mhp effekt og sikkerhet. Selv om det foreligger noe dokumentasjon generelt på bruk av IPC, er det tvilsomt om det er kommet vesentlig mer dokumentasjon i form av RCTer spesifikt på bruk av IPC for å forebygge DVT etter slag. Ettersom det allerede er gjennomført en kartleggingsoversikt på området (desember 2016), og fordi det virker som om det er kommet lite ny dokumentasjon siden 2016 virker det lite hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering på intermitterende pneumatisk kompresjon. Alternativt kan metoden være aktuell for vurdering lokalt i sykehusene (mini-metodevurdering).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2016_043

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonal faglig retningslinje for hjerneslag

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Se innspill fra Helse Midt; Bent Indredavik er klinisk ekspert for Helsedirektoratet på slagområdet.

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

Navn: Liv Hege Kateraas
E-post: liv.hege.kateraas@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 199-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (Organ Care System (OSC) Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød. Oppdatert metodevarsel.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden er CE-merket og markedsføres av TransMedics under navnet Organ Care System (OSC) Heart.
- Metoden er kommersielt tilgjengelig i Europa og Australia men kjenner ikke til bruk av metoden i Norge.
- En prosedyre hvor donorhjerter lagres ved kroppstemperatur i en perfusjonsmaskin som sørger for at hjertet fortsetter å slå og forsyner hjertet med varmt, oksygenrikt blod (fra donor).
- Med prosedyren har man lagret donorhjerter i opptil åtte timer før transplantasjon.
- Målet er å redusere omfang av vevsødeleggelsene sammenliknet med konvensjonell kald lagring og dermed bedre de kliniske utfallsmålene for pasientene.
- Metoden er en av flere nye og kommende metoder for bevaring av organer før transplantasjon.
- Det ble bestilt hurtig metodevurdering av metoden i 2016, men produsent har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke på tross av purring og at det var et møte i august 2017.
- Per september 2019 foreligger det noe ny dokumentasjon på bruk av metoden, men ikke systematiske oversikter eller HTA-er av vesentlig grad. I tillegg til NICE-rapporten fra sist søk er det kun funnet en teknologi prognose-rapport som omhandler metoden. Det pågår tre studier på metoden – studier uten kontrollgruppe.
- Det pågår en metodevurdering (ID2017_100) som tar for seg «normoterm regional perfusjon» som tilfører organet oksygenert blod mens det fremdeles befinner seg i organdonors kropp (in vivo) etter hjertestans, i motsetning til metoden i foreliggende varsel hvor organet tilføres oksygenert blod mens det er ute av donors kropp (ex vivo) ved hjernedød.
- Folkehelseinstituttet: Det bør først og fremst vurderes i hvilken grad det er et marked for OCS Heart i Norge.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill om at dette en metode som er tatt i bruk ved noen transplantasjonskirurgiske senter.
<https://www.transmedics.com/>

Hovedformålet er å kunne forlenge ischemitiden ved lang transportvei. Man kan også tenke seg at man kan vurdere organets kvalitet. Denne boksen kan også brukes for lunger og lever.

Ulempen er at man må anbringe og koble hjertet og/eller lungene til maskinen. Dette tar tid, og man må lykkes teknisk. De som henter organer vil da måtte erverve denne kompetansen, og det er større muligheter for feil. Forleden var det et tysk team her i Oslo for å hente organer med en slik boks, noe gikk galt, og organene måtte bringes tilbake på konvensjonell måte, med betydelige kostnader uten nytte. Dette et meget kostbart system, antydningssvis 450.000 kr pr gang, så vidt jeg har fått vite.

Vi har ikke vurdert dette som spesielt interessant i vår virksomhet i et kost /nytte perspektiv. Og det er bare vår avdeling her i Norge som er aktuell mht hjerte/lunger.

Vår transportvei/tid i Norge og i Scandiatransplant er ikke en kritisk faktor, da samlet reisevei sjelden er over 3 timer.

Helse Midt-Norge RHF:

Faglig innspill om at ikke kjenner til bruk av metoden i Norge.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjeseekretariatet:

Vår fagperson på området har hatt dialog med fagmiljøet på OUS Rikshospitalet.

- I Norden har Danmark begynt å bruke metoden ved organuttak av hjerte. Norge benytter det ved flere organsystemer som lever og nyre. Indikasjonen er ved marginale donorer og der det er lang transporttid fra donorsykehus til transplantasjonssenter.
- Normoterm ekstrakorporal bevaring kan benyttes både for hjerte og lunger og anses å være spesielt nyttig ved organbevarende behandling dersom cDCD (Death after Circulatory Death) blir en etablert metode for organuttak. Det avventes beslutning for bruk av cDCD i Norge.
- Kostnader ved å ta i bruk Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon er høy, og det diskuteres i fagmiljøene usikkerhet knyttet til marked og kost/nytte i denne sammenhengen.

ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte (Organ Care System (OSC) Heart) for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød

Type metode	Utstyr; andre metoder
Område	Hjerte og kar; kirurgi
Generisk navn	Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon
Produktnavn	Organ Care System™ (OSCTM Heart) "Heart-in-a-box"
Produsenter	TransMedics®
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er CE-merket og markedsføres av TransMedics under navnet Organ Care System (OSC) Heart. Metoden er kommersielt tilgjengelig i Europa og Australia. I USA er metoden ifølge produsentens hjemmesider under klinisk utprøving. Vi kjenner ikke til bruk av metoden i Norge.

Oppdatering per 03.09.2019:

I følge produsentens nettsider er OCS™ Heart under vurdering av FDA. Tilsvarende metode for lunger (OCS™ Lung) ble godkjent (pre-market approval) av FDA i 2018, som ble utvidet i 2019. Produsenten opplyser om følgende på sine nettsider: «The OCS Heart [and OCS Liver devices] are investigational devices and, therefore, are limited by federal law to investigational use in the US».

Beskrivelse av den nye metoden

Ved hjertetransplantasjon lagres donorhjerter vanligvis i en kald løsning inntil transplantasjon. I denne nye prosedyren lagres donorhjerter ved kroppstemperatur i en perfusjonsmaskin som sørger for at hjertet forsetter å slå og forsyner hjertet med varmt, oksygenrikt blod (fra donor) som er tilsatt katekolaminer, næringsstoffer og elektrolytter. Med denne prosedyren har man lagret donorhjerter i opptil åtte timer før transplantasjon (1). Målet er å redusere omfang av vevsødeleggelsene sammenlignet med konvensjonell kald lagring og dermed bedre de kliniske utfallsmålene for pasientene. Bedre bevaring av donorhjerter etter uttak vil også kunne føre til at flere av donorhjerter kan brukes til transplantasjon. Metoden er en av flere nye og kommende metoder for bevaring av organer før transplantasjon (2). Dette metodevarselet omhandler kun ekstrakorporal bevaring av hjerter som er donert etter hjernedød.

Oppdatering per 03.09.2019:

TransMedics® har også produkter spesialisert for transplantasjon av lunger (FDA-godkjent) og lever. Dette er ikke inkludert i det opprinnelige varselet eller i oppdateringssøket.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hjertetransplantasjon er i dag den foretrukne langtidsbehandlingen for pasienter med hjertesvikt i endestadiet med kort forventet levetid hvor konvensjonelle behandlingsstrategier ikke fungerer. Hjertesvikt betegner en tilstand der hjertet ikke klarer å pumpe blodet rundt i kroppen kraftig nok. Dette fører blant annet til at enkelte organer i kroppen får for dårlig blodtilførsel. Et anslag på forekomsten (prevalensen) av hjertesvikt i Norge ligger på mellom 50 000 til 100 000 (1 til 2 % av 5 millioner). Nye tilfeller (insidens) av hjertesvikt per år i Norge er omtrent 12 500 (2,5 per 1000) (3). Antall personer med hjertesvikt forventes å øke ytterligere etter hvert som befolkningen blir eldre. Antall hjertetransplantasjoner i Norge har ligget stabilt på 30-35 per år, men behovet er høyere. Tilbudet begrenses av tilgangen på donorhjerter. Fageksperter ved Oslo universitetssykehus (OUS) anslo i 2013 behovet for hjertetransplantasjoner i Norge med dagens kriterier til å være ca. 50 per år (3). Anslaget kan være noe lavt.

Dagens behandling

Ved alvorlig hjertesvikt, hvor konvensjonelle behandlingsformer har vist seg utilstrekkelige, vil det være behov for hjertetransplantasjon eller implantasjon av en hjertepumpe, enten som bro til transplantasjon eller som varig behandling. Hjerter som i henhold til gjeldende kriterier kan benyttes som donorhjerter, blir etter uttak kjølt ned og lagret i en avkjølt væske inntil de blir transplantert. For lang kald lagring av donorhjerter, kan føre til iskemiske skader og reperfusjonsskader som kan svekke hjertets funksjon etter transplantasjon. All hjertetransplantasjon i Norge gjennomføres ved OUS.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge. Det er påbegynt en mini-metodevurdering om organdonasjon ved bruk av normoterm regional perfusjon (se Databasen for mini-metodevurdering). Mini-metodevurderingen omfatter antakeligvis ikke denne metoden.

Oppdatering per 03.09.2019:

Metodevurdering (HTA): ID2017_100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon etter global sirkulasjonsstans er pågående ved FHI (4). Metoden som vurderes i HTAen er organdonasjon etter hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes (omtalt som controlled donation after circulatory death - cDCD) i motsetning til metode i dette varsel som er organdonasjon ved hjernedød (donation after brain death – DBD) (4). Metoden som vurderes i HTAen tar for seg «normoterm regional perfusjon» som tilfører organet oksygenert blod mens det fremdeles befinner seg i organdonors kropp (in vivo), i motsetning til metoden i dette varselet hvor organet tilføres oksygenert blod mens det er ute av donors kropp (ex vivo).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Vi har identifisert en relevant engelsk retningslinje med tilhørende oppsummering av kunnskapsgrunnlag (1).

Oppdatering 03.09.2019:

I tillegg til NICE-rapporten fra forrige søk (over), er det kun funnet en teknologi prognose-rapport som omhandler OCS™ Heart (5).

Metodevarsler

Oppdatering per 03.09.2019:

Dette metodevarselet (ID2016_060 Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon ved donasjon etter hjernedød) ble ferdigstilt i august 2016 og ble senere behandlet på Bestillerforum RHF møte 22.08.2016. Det ble der avgjort at FHI skulle gjennomføre en hurtig metodevurdering. FHI har vært i kontakt med firmaet TransMedics®, blant annet gjennom et møte 28.08.2017. Firmaet hadde planer om å sende dokumentasjonspakke som skal ligge til grunn for hurtig metodevurdering, men dette er ikke mottatt til tross for gjentatte purringer fra FHIs side. Det er funnet tre internasjonale varsel (6-8).

Kliniske studier

Engelske anbefalinger (1) er basert på fire studier med totalt 337 pasienter. En av studiene var en randomisert kontrollert studie (RCT) og en var en ikke-randomisert kontrollert studie sammenliknende studie med 159 deltakere. I tillegg var to pasientserier vurdert (ikke vist). Det er ytterligere minst en registrert pågående relevant pasientserie (ikke vist).

Oppdatering per 03.09.2019:

Det er identifisert flere kliniske studier på OCS™ Heart, både avsluttede og pågående (tabell under).

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Menn og kvinner, >18 år, n= 75, primær kandidat for hjertetransplantasjon	OCS™ Heart	Ingen	30 dagers overlevelse etter transplantasjon	NCT02323321	2019
Menn og kvinner, >18 år, n= 48, primær kandidat for hjertetransplantasjon	OCS™ Heart	Ingen	1) Overlevelse 2) Fravær av alvorlig primært graft dysfunksjon	NCT03835754	2020
Mottakere av hjertetransplantasjon med OCS™ Heart, n=60	OCS™ Heart	Ingen	12 måneder overlevelse etter transplantasjon	NCT03687723 Observasjonsstudie	2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Vi har ikke vurdert forskningen.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Det kan være organisatoriske konsekvenser knyttet til en potensiell økt tilgang av hjerter for transplantasjon.
Etikk	☒	Det kan være etiske konsekvenser knyttet til metoden som bør vurderes
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	En innføring av metoden vil kunne påvirke dagens kriterier for hjertetransplantasjon. Det finnes flere andre nye metoder som kan være relevante, metodene er sannsynligvis ikke direkte sammenliknet.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐

Hurtig metodevurdering	☒	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Det bør først og fremst vurderes i hvilken grad det er et marked for OCS™ Heart i Norge. Se oppsummert nedenfor.

Hovedkilder til informasjon

1. National Institute for Health and Care Excellence. Normothermic extracorporeal preservation of hearts for transplantation following donation after brainstem death [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. IPG549. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg549>
2. MedNytt. Nye og kommende perfusjonssystemer i forbindelse med organtransplantasjonOslo: Folkehelseinstituttet [cited 03.09.2019]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/mage-og-tarm/nye-og-kommende-perfusjonssystemer-i-forbindelse-med-organtransplantasjon>
3. Lauvrak V, Skår Å, Arentz-Hansen H, Hamidi V, Fure B. Hjertepumper (LVAD) som varig behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt [Health Technology Assessment]. Oslo: Kunnskapssenteret; 2013. 14-2013. Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2013/rapport_2013_14_hjertepumpe_lvad_metodevurdering.pdf
4. Giske L. Prosjektplan for: Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes [Prosjektplan]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019. Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/prosjekter/prosjektplan-organdonasjon-cdcd.pdf>
5. Hayes. Organ Care System (OCS) Heart [Technology prognosis]. 2016. Available from: <https://www.hayesinc.com/hayes/publications/technology-prognosis/pr-organheart/>
6. National Institute for Health and Care Excellence. OCS Heart system for heart transplant [Medtech innovation briefing]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. MIB86. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/mib86>
7. Syaharatul Patimah Kamarudin. Normothermic donor heart perfusion device [Horizon Scanning]. Malaysia: Malaysian Health Technology Assessment Section; 2017. 003/2017.
8. ECRI Institute. Top 10 Hospital C-suite watch list. USA: ECRI Institute; 2016. Available from: https://www.ecri.org/Resources/Whitepapers_and_reports/2016_Top_10_Hospital_C-Suite_Watch_List.pdf

Første varsel 17.06.2016

Siste oppdatering 12.09.2019

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

Oppdatering per 03.09.2019 – oppsummert

- Metoden hvor en metodevurdering er i gang på FHI (ID2017_100) tar for seg «normoterm regional perfusjon» som tilfører organet oksygenert blod mens det fremdeles befinner seg i organdonors kropp (in vivo) etter hjertestans, i motsetning til metoden i dette varselet hvor organet tilføres oksygenert blod mens det er ute av donors kropp (ex vivo) ved hjernedød.
- Metoden har CE-merking og er under vurdering hos FDA. (TransMedics® metode for normoterm ex vivo reperfusjon av lunger har fått FDA-godkjenning).
- Det ble bestilt hurtig metodevurdering i 2016, men produsent TransMedics® har ikke fremskaffet dokumentasjonspakke på tross av purring.
- Det foreligger noe ny dokumentasjon på bruk av metoden, men ikke systematiske oversikter eller HTAer av vesentlig grad.

Det er usikkert hvor mye tilgjengelig og relevant litteratur som foreligger på feltet. På produsentens egen nettside listes det 12 artikler, men flere av disse er (ikke-systematiske) oversiktsartikler og kasus-studier. Det bør først og fremst vurderes i hvilken grad det er et marked for OCS™ Heart i Norge.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2016_060

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Vår fagperson på området har hatt dialog med fagmiljøet på OUS Rikshospitalet.

- I Norden har Danmark begynt å bruke metoden ved organuttak av hjerte. Norge benytter det ved flere organsystemer som lever og nyre. Indikasjonen er ved marginale donorer og der det er lang transporttid fra donorsykehus til transplantasjonssenter.
- Normoterm ekstrakorporal bevaring kan benyttes både for hjerte og lunger og anses å være spesielt nyttig ved organbevarende behandling dersom cDCD (Death after Circulatory Death) blir en etablert metode for organuttak. Det avventes beslutning for bruk av cDCD i Norge.
- Kostnader ved å ta i bruk Normoterm ekstrakorporal bevaring av hjerte for transplantasjon er høy, og det diskuteres i fagmiljøene usikkerhet knyttet til marked og kost/nytte i denne sammenhengen.

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

Navn: Jorunn Svendsen

E-post: jorunn.svendsen@helsedir.no

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 200-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_110_ Treprostinilnatrium til behandling av kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Administreres enten som subkutan eller intravenøs infusjon.
- Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon er en undergruppe av tilstander som gir høyt trykk i lungekretsløpet, og henger sammen med lungeembolisme. Det er en alvorlig tilstand med høy risiko for hjertesvikt ved ineffektiv behandling.
- Usikker insidens, antatt ca. 5 pasienter per million per år.
- Det er identifisert en fase III-studie, estimert ferdig i desember 2020 og det foreligger en publikasjon.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Det foreligger publisert kunnskap. Førstehåndsbehandling er Kirurgi. Hvis det ikke er mulig er perkutant ballongdilatasjon neste alternativ. Pasienter som ikke er tilgjengelig for begge eller ikke blir bra, kan behandles med medikamenter. Først Adempas, eventuell kombinasjon med Opsumit eller her nevnte metode.

Samlet vurdering / prioritering: Støtter SLVs anbefaling om en forenklet vurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er hos RHF-ene fra 1.1.2017. Legemidlet ble overført fra folketrygden, hovedindikasjon PAH er ikke metodevurdert, bør ses på igjen? Ny indikasjon er definert som "orphan".



Treprostinilnatrium til behandling av kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon

Type metode: Legemiddel

Område: Hjerte og kar; Luftveier

Virkestoffnavn: Treprostinilnatrium

Handelsnavn:

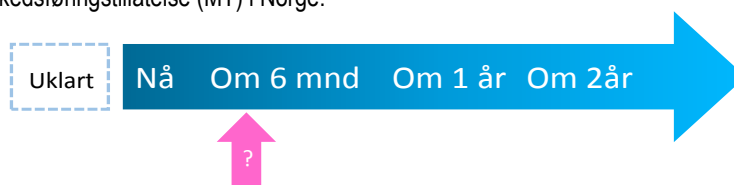
ATC-kode: B01AC21

MT-søker/-innehaver: SciPharm Sarl (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Det foreligger på markedet i dag et preparat med treprostinilnatrium (Remodulin®), godkjent til behandling av idiopatisk eller arvelig pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) for å forbedre treningskapasitet og symptomer på sykdommen hos pasienter klassifisert etter New York Heart Association (NYHA) funksjonsklasse III (2). Den aktuelle metoden i dette metodevarselet omfatter en ny MT av det samme virkestoffet, men for en annen indikasjon.

Treprostinilnatrium er en prostasyklinanalog som utøver en direkte vasodilaterende effekt på den pulmonale og systemiske arterielle sirkulasjonen, og hemmer blodplateaggregasjon (2). Det antas at det aktuelle treprostinilnatrium-preparatet vil bli brukt til behandling av kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (CTEPH) (1).

Treprostinilnatrium administreres enten som subkutan eller intravenøs infusjon.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pulmonal hypertensjon, dvs. høyt trykk i lungekretsløpet, er en tilstand som kan ha mange årsaker, og som kan deles inn i fem undergrupper, hvor kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (CTEPH) utgjør én av disse (3). CTEPH er definert som et middeltrykk i pulmonalarterien som er ≥ 25 mm Hg, og innkilt lungearterietrykk under 15 mm Hg som vedvarer i 6 måneder etter påvisning av lungeembolisme. Det antas at CTEPH skyldes et enkelt tilfelle eller tilbakevendende tilfeller av lungeembolisme. Typiske symptomer ved CTEPH inkluderer tung pust ved anstrengelse og intoleranse overfor fysisk aktivitet, samt brystmerter under aktivitet, svimmelhet og bevissthetstap som følge av oksygenmangel i hjernen. Pasienter med CTEPH opplever vanligvis progressiv forverring, til tross for behandling med blodfortynnende legemidler, med høy risiko for å dø av høyresidig hjertesvikt ved mangelfull/ineffektiv behandling. Insidensen av CTEPH er svært usikker, men det er estimert at tilstanden forekommer hos om lag 5 pasienter per million per år (4).

Dagens behandling

Behandling av CTEPH består vanligvis av at lungeembolismene fjernes kirurgisk ved pulmonal endarterektomi (PEA). Dette inngrepet kan potensielt kurere pasienten. Behandling med blodfortynnende legemidler anbefales til alle pasienter med CTEPH, også dem som gjennomgår vellykket operasjon. Riociguat (Adempas®) er eneste godkjente preparat per i dag til behandling av pasienter med enten inoperabel CTEPH eller vedvarende/tilbakevendende CTEPH etter kirurgi (4), (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det er bestilt én relevant norsk pågående metodevurdering med samme indikasjon (se Nye metoder [ID2018_127](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter er identifisert.

Metodevarsler

Det foreligger minst ett relevant 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 med CTEPH, som ikke er aktuelle for PEA ¹ (n=105).	<u>To grupper:</u> -Høydosegruppe: Treprostinilnatrium titrert opp til et mål på 30 ng/kg/min etter 12 uker, deretter stabil dose i ytterligere 12 uker. -Lavdosegruppe: Treprostinilnatrium titrert opp til et mål på 3 ng/kg/min etter 12 uker, deretter stabil dose i ytterligere 12 uker.	Ingen.	Endring fra baseline i 6-minutters gangtest etter 24 uker.	CTREPH, NCT01416636 , Fase III-studie.	Estimert desember 2020. Publikasjon foreligger.

¹ Pulmonal endarterektomi

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- (1) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/treprostinil-sodium/>
- (2) https://www.legemiddelbok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/05-3456.pdf
- (3) <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/ulike-sykdommer/hoyt-blodtrykk-i-lungekretslopet/>
- (4) <https://beta.legeforeningen.no/contentassets/1f202f6c716b43769dcb4f1674d4c701/hjerteforum-3-2016-4-kronisk-tromboembolisk-pulmonal-hypertensjon.pdf>
- (5) <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T8.7>

Dato for første publisering 25.10.2019
Siste oppdatering 25.10.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_110

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2017 NEI ☐

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

Legemidlet ble overført fra folketrygden, hovedindikasjon PAH er ikke metodevurdert, bør ses på igjen? Ny indikasjon er definert som "orphan"

Saksnummer 201-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_111_ Fenfluramin til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en ny formulering av et kjent virkestoff, men er ikke markedsført i Norge.
- Har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Fenfluramin antas å virke gjennom stimulering av serotonin-reseptorer som fører til økning av serotonin i sentralnervesystemet.
- Administreres peroralt (mikstur).
- Dravets syndrom (DS) er en svært sjelden, alvorlig og genetisk betinget epileptisk encefalopati. Anslått forekomst er ca 1 per 20.000-40.000.
- Det er identifisert fire fase III-studier, en avsluttet og tre som forventes avsluttet i desember 2019-januar 2020.
- Statens legemiddelverk foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglige innspill:

1. Klinisk behov: Jeg leser ut fra vedlegget at det pågår flere studier på Fenfluramin – og at disse avsluttes i des-19 delvis jan-20. Så må vel disse studiene oppsummeres mtp sikkerhet og effekt før man kan gå videre? Hvis jeg skal si noe generelt er dette en pasientgruppe hvor det er stort behov for å finne effektiv antiepileptisk behandling. Forløpet er ofte vanskelig med utvikling av terapieresistens og ofte en ubønhørlig regresjon i spesielt kognitive ferdigheter. Pasientgruppen har hyppige innleggelser grunnet sin epilepsi og krever som sådan mye i helsevesenet. Dersom man kan vise til effekt av Fenfluramin ved Dravet er det meget interessant og ønskelig å få preparatet godkjent.
2. Det er klinisk behov for metoden. Fenfluramin ble presentert på EPNS kongressen i Athen i høst (gode resultater på vanskelig epilepsi-form). Familier har allerede hørt om preparatet. Vi har diskutert dette i gruppen og ønsker metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Få pasienter totalt med Dravet syndrom, men svært alvorlig epilepsiform hvor det er vanskelig å få anfallskontroll og dette påvirker livskvalitet betydelig for pasientene. Definitivt behov for flere behandlingsvalg, og særlig gunstig med miksturformular.

Kunnskapsgrunnlag: Viser til studier som pågår, og Ceulemans artikkel i Epilepsia 2012 (få pasienter) som viser effekt ved Dravet syndrom. Valproat, klobazam, stiripentol, topiramat, klonazepam, evt også levetiracetam og zonisamid, samt ketogen diett er anbefalt/etablert behandling, men ofte ikke god nok effekt.

Samlet vurdering / prioritering: Støtter SLVs anbefaling om en kost-nytte vurdering

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene, men nytt virkestoff som ikke er i forskrift ennå. Cannabidiol med samme indikasjon er allerede plassert hos RHF-ene og metodevurdering er bestilt.

Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.



Fenfluramin til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år

Type metode: Legemiddel

Område: Barn og unge; Nevrologi

Virkestoffnavn: Fenfluramin

Handelsnavn: -

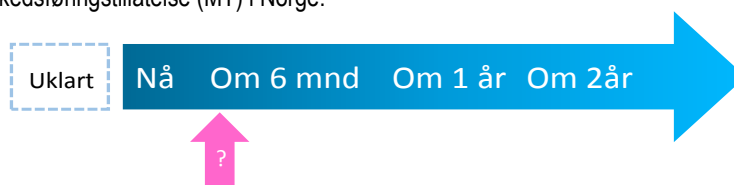
ATC-kode: A08AA02

MT søker/innehaver: Zogenix GmbH (1,2)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et historisk kjent virkestoff, men er ikke markedsført i Norge. Metoden er for øvrig en annen formulering enn den som tidligere var tilgjengelig. 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

Den eksakte virkningsmekanismen bak fenfluramins antiepileptiske effekter hos mennesker er ennå ikke klarlagte, men det antas at det virker gjennom stimulering av serotonin (5-HT) reseptorer (agonist-aktivitet) som fører til en økning av serotonin i sentralnervesystemet. Dette kan ha en rolle i å forhindre epileptiske anfall knyttet til Dravets syndrom. Fenfluramin har vist anfallsreduksjon i eksperimentelle modeller (1,3). Det aktuelle fenfluramin-preparatet som omtales i dette metodevarslet er formulert som en mikstur og administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Dravets syndrom (DS) er en svært sjelden, alvorlig og genetisk betinget epileptisk encefalopati som debuterer i første leveår hos et tidligere friskt barn. Ved epileptiske encefalopatier ses progredierende cerebrale skader, primært på grunn av den epileptiske aktiviteten, men også på grunn av hyppige og langvarige epileptiske anfall. De første anfallene utløses som regel av feber eller overoppheting og kommer til uttrykk i form av langtrukne, generaliserte eller unilaterale (rammer én side av kroppen) tonisk-kloniske anfall. Fra 2. eller 3. leveår dukker det opp flere nye anfallstyper, og kognitiv og motorisk utvikling stagnerer. Ufrivillige muskelrykninger (myoklonier), kortvarige fjernhetsepisoder med øyedreining, grimaser og/eller små rykninger (atypiske absenser), plutselig reduksjon i muskelkraft (atoniske anfall) og lokaliserte symptomer med bevart eller redusert bevissthet (fokale anfall) er vanlig. Plutselig tilstivning (toniske anfall) kan forekomme, men er sjeldent. Langvarige anfall, inkludert status epilepticus, både av konvulsiv og ikke-konvulsiv type, ses hyppig. Fotosensitivitet forekommer hos opptil 42%. Både anfallsmønster og symptomforløp ved DS kan likne på Lennox-Gastauts syndrom, men EEG (elektroencefalografi)-funnene er forskjellige. Initialt kan det være vanskelig å skille disse barna fra barn med uskyldige feberkrampes, men ved Dravets syndrom er anfallene som oftest av lengre varighet, og krampene kan være både unilaterale og sideskiftende. I voksen alder er det kliniske bildet ofte uspesifikt, og voksne med DS mangler mange av de karakteristiske trekkene fra barnealderen. Nattlige krampeanfall er vanlig. Den kliniske diagnosen styrkes av funn ved genetisk testing, og 70-80% av pasientene har mutasjoner i natriumkanalgenet. Forekomsten av DS er anslått til ca. 1 per 20.000–40.000. Rundt 10-20% av barna som rammes av DS dør før voksen alder. Mange av dødsfallene er anfallsrelaterte, og det er høy forekomst av plutselig uventet død (4).

Dagens behandling

Det er vanskelig å oppnå anfallskontroll. Basert på klinisk erfaring mener man at valproat og benzodiazepiner har best anfallsdempende effekt. Det er også rapportert om bedring med topiramat og levetiracetam. Hvis kombinasjonen valproat og klobazam (et benzodiazepin uten MT i Norge) ikke gir tilstrekkelig anfallskontroll, kan tillegg av stiripentol (Diacomit®) vurderes. Muligens kan effekten avta etter småbarnsalder, men voksne kan også ha nytte av stiripentol (Diacomit®). Natriumkanal-blokkere som karbamazepin og lamotrigin kan gi paradokse effekter med økning av anfall, særlig av myktonier, men denne uheldige effekten av natriumkanal-blokkere vedvarer ikke alltid i voksen alder. Ketogen diett kan også ha en gunstig anfallsdempende effekt (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder ID2018_081).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (5-7).
- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (8).

Metodevarsler

- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,3,9).
- Det foreligger et relevant metodevarsel om indikasjonen (epilepsi), men med et annet virkestoff (10).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Barn (jenter og gutter) i alderen 2-18 år med Dravets syndrom, som ikke er tilfredsstillende behandlet med nåværende anti-epileptika (N=130)	Fenfluramin: - 0,2 mg/kg/dag - 0,8 mg/kg/dag (maksimal dose 30 mg/dag). Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID).	Placebo. Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID).	Primært utfallsmål: endringer i forekomst av epileptiske krampe-anfall fra uke 0 til uke 14 i dosegruppen 0,8 mg/kg/dag vs. placebo. En rekke sekundære effekt-endepunkter, samt sikkerhet og tolerabilitet.	NCT02682927 ZX008-1501 Fase III	Forventet avsluttet desember 2019.
Barn (jenter og gutter) i alderen 2-18 år med Dravets syndrom, som ikke er tilfredsstillende behandlet med nåværende anti-epileptika (N=130)	Fenfluramin: - 0,2 mg/kg/dag - 0,8 mg/kg/dag (maksimal dose 30 mg/dag). Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID).	Placebo. Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID).	Primært utfallsmål: endringer i forekomst av epileptiske krampe-anfall fra baseline til uke 14 i dosegruppen 0,8 mg/kg/dag vs. placebo. En rekke sekundære effekt-endepunkter, samt sikkerhet og tolerabilitet.	NCT02826863 ZX008-1502 EudraCTnr. 2015-004167-37 Fase III	Forventet avsluttet januar 2020.
Barn/unge med Dravets syndrom, som tidligere har deltatt i en av hovedstudiene nevnt over (ZX008-1501 og ZX008-1502) (N=340)	Fenfluramin: Startdose 0,2 mg/kg/dag, maksimal dose 30 mg/dag. Administreres peroralt. Behandlingstid 36 mnd.	Ingen	Langtidssikkerhet og tolerabilitet er primære utfallsmål. Sekundære endepunkt omfatter vurdering av effekt.	NCT02823145 ZX008-1503 EudraCTnr. 2016-002804-14 Fase III	Forventet avsluttet desember 2019.
Barn (jenter og gutter) i alderen 2-18 år med Dravets syndrom, som ikke er tilfredsstillende behandlet med	Kohort 1: Fenfluramin: - 0,2 mg/kg/dag - 0,4 mg/kg/dag En dose administreres	Kohort 1: ingen. Kohort 2: placebo. Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID). Gitt	Kohort 1: Farmakokinetikk og sikkerhet. Kohort 2: Primært utfallsmål: endringer i	NCT02926898 ZX008-1504 EudraCTnr. 2016-000474-38 Fase III	Avsluttet januar 2019.

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 Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

nåværende anti-epileptika (N=105)	peroralt 2 ganger daglig (BID). Kohort 2: Fenfluramin: Maksimal dose 20 mg/dag. Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID). Gitt som tillegg til behandling med stiripentol.	som tillegg til behandling med stiripentol.	forekomst av epileptiske krampe-anfall fra baseline til uke 12 i dosegruppen 0,2 mg/kg/dag vs. placebo. En rekke sekundære effekt-enderpunkter, samt sikkerhet og tolerabilitet.		
-----------------------------------	--	---	--	--	--

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) Fenfluramine - Fintepla - Dravet syndrome - low-dose formulation. (12.07.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fenfluramine/>
- 2) Fenfluramine - Orphan - EMEA/H/C/003933. EMA. (24.06.2019). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-june-2019-meeting_en.pdf
- 3) Orientering om nyt lægemiddel: Fenfluramine. (10. januar 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros. Tilgjengelig fra: https://amgros.dk/media/1171/fenfluramine_seizures-associated-with-dravet-syndrome_nyt-lm.pdf
- 4) Caroline Lund, Anna Bremer, Morten I. Lossius, Kaja Kristine Selmer, Eyler Brodtkorb, Karl O. Nakken. Dravets syndrom som årsak til epilepsi og utviklingshemning. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 44-7 doi: 10.4045/tidsskr.11.0539. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2012/01/oversiktsartikkel/dravets-syndrom-som-arsak-til-epilepsi-og-utviklingshemning>
- 5) Schoonjans AS, et al. (2017). Cardiovascular safety of low-dose fenfluramine in Dravet syndrome: a review of its benefit-risk profile in a new patient population. Curr Med Res Opin. 33(10), 1773-1781. Tilgjengelig fra: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2017.1355781>
- 6) Brigo F, et al (2017). Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. (5), CD010483. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010483.pub4/full>
- 7) Diagnos och behandling av epilepsi: En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter. (2018). (SBU-rapport nr 281). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Tilgjengelig fra: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/1-diagnos-och-behandling-av-epilepsi/>
- 8) Fenfluramine for treating Dravet syndrome [ID1109]. (2019). (In development [GID-TA10373]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10373/documents>
- 9) Fenfluramine for Dravet syndrome – first line. (2016). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/fenfluramine-for-dravet-syndrome-first-line/>
- 10) Vigabatrin (Kigabeg) som monoterapi til behandling av infantile spasmer (Wests syndrom) og til kombinasjonsbehandling av resistent partiell epilepsi hos spedbarn og barn. (2018). (Metodevarsel LM nr 106_2018). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/vigabatrin-kigabeg-som-monoterapi-til-behandling-av-infantile-spasmer-wests-syndrom-og-til-kombinasjonsbehandling-av-resistent-partiell-epilepsi-hos-spedbarn-og-barn>

Dato for første publisering	25.10.2019
Siste oppdatering	25.10.2019

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 metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_111

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene, men nytt virkestoff som ikke er i forskrift ennå. Cannabidiol med samme indikasjon er allerede plassert hos RHF-ene og metodevurdering er bestilt

Saksnummer 202-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_112_ Ustekinumab (Stelara) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis hos barn i alderen 6 til 12 år (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering i EMA.
- Ustekinumab er et humant IgG1κ monoklonalt antistoff
- Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos 2-3% av befolkningen.
- Dagens behandling for moderat til alvorlig psoriasis der lokalbehandling ikke er tilstrekkelig er lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og biologiske betennelsesdempende legemidler.
- Administreres som intravenøs infusjon (induksjonsdose) eller subkutan injeksjon.
- Det er identifisert en fase III-studie som forventes avsluttet desember 2020.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Klinisk behov: Dette er en relativt liten subpopulasjon av psoriasis, og per i dag er det godkjent TNF-hemmere (adalimumab og etanercept) med indikasjon psoriasis i 6-12 års alder, disse brukes som standardbehandling når annen systemisk behandling feiler. Det er ingen hastesak p.t. En kan imidlertid se for seg at det vil kunne oppstå framtidig behandlingssvikt og resistens mot adalimumab og etanercept, f-eks. ved antistoffdannelse, slik at annet virkestoff (som ustekinumab - IL-12/23-hemmer) vil være alternativ. Kunnskapsgrunnlag: Det finnes rel. få studier, særlig få sammenliknende studier på effekt. Ønskelig med flere. Etanercept og adalimumab (TNF-hemmere) er etablert behandling i denne aldersgruppen med moderat til alvorlig psoriasis

Samlet vurdering / prioritering: Aktuell for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er hos RHF-ene fra 1.8.2009. Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar.



Ustekinumab (Stelara®) til behandling av moderat til alvorlig psoriasis hos barn i alderen 6 til 12 år

Type metode: Legemiddel

Område: Barn og unge; Hud

Virkestoffnavn: Ustekinumab

Handelsnavn: Stelara

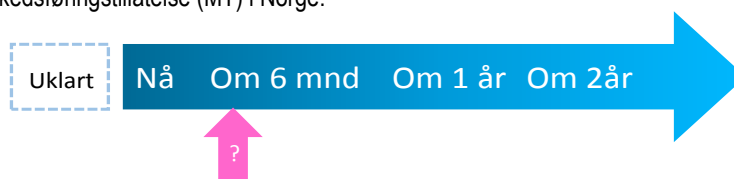
ATC-kode: L04AC05

MT søker/innehaver: Janssen-Cilag International N.V. (1,2)

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) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Ustekinumab er et humant IgG_{1k} monoklonalt antistoff som kan bidra til å oppnå en reduksjon i inflammatoriske markører som C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin ved hemming av bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 (3). Ustekinumab (Stelara®) er allerede markedsført i Norge og EU til behandling av psoriasisartritt (PsA), Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, samt til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som ikke responderer på, har en kontraindikasjon mot eller ikke tåler annen systemisk behandling inkludert ciklosporin, metotreksat (MTX) eller PUVA (psoralen og ultrafiolett A). Det er også markedsført til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos ungdom fra 12 års alder som ikke kontrolleres tilstrekkelig, eller som ikke tåler, annen systemisk behandling eller fototerapi (3). Indikasjonsutvidelsen gjelder behandling av moderat til alvorlig psoriasis hos barn i alderen 6-12 år (2). Ustekinumab (Stelara®) administreres som intravenøs infusjon (kun som induksjonsdose) og subkutan injeksjon ved behandling av plakkpsoriasis (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasis er en kronisk, residiverende, inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos ca. 2-3 % av befolkningen i vestlige land. Sykdommen kan debutere i alle aldre, og gjennomsnittsalder for debut er 28 år. Det er ingen kjønnsforskjell når det gjelder forekomst. Karakteristisk ved sykdommen er rødt, velavgrensede utslett med skjellende skorper (plakk) på strekkesiden av ekstremiteter (albuer, knær), på rygg og i hodebunn, men utslett kan forekomme overalt på huden, inkludert negler, ører, håndflater, fotsåler og kjønnsorganer. Mange opplever også kløe. Psoriasis på hender mangler ofte skjelling og har et mer eksemliknende bilde. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør mellom 75-90 % av tilfellene. Psoriasis kan også ses i forbindelse med artritt, og det anslås at mellom 10-40 % av pasienter som lider av sykdommen utvikler psoriasisartritt. Ved psoriasis er celledelingen hos keratinocytene 10-20 ganger raskere enn i normal hud, og celledelingen er forstyrret. Psoriasiselementene inneholder store mengder aktiverte T-lymfocytter, og sentralt i sykdomsutviklingen er økt produksjon av betennelsesfremmende signalstoffer (cytokiner). Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, klorokin og litium) kan utløse sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress (4,5).

Det er anslått at om lag 11 000 psoriasispatienter får behandling med lokal/topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler hvert år i Norge (6).

Dagens behandling

For mild psoriasis anbefales i første rekke lokalbehandling, som retter seg mot avskjelling og demping av inflammasjon ved bruk av henholdsvis oppbløtende fuktighetskremer, skjellfjerning med salisylsyre, topikale kortikosteroider [gruppe III-IV], vitamin D-analoger, tjære og ditranol. Lokalbehandling er tilstrekkelig for de fleste. For moderat til alvorlig psoriasis hvor lokalbehandling ikke er tilstrekkelig, anbefales det å benytte lysbehandling (UVB, PUVA, grensestråler), konvensjonell systemisk behandling (metotreksat, acitretin, ciklosporin) og biologiske betennelsesdempende legemidler (adalimumab, etanercept, infliximab, sekukinumab og ustekinumab). Biologiske betennelsesdempende legemidler er godkjent til behandling av moderat til alvorlig psoriasis som ikke har respondert på annen systemisk behandling. Dimetylfumarat er et alternativ til voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som har behov for systemisk behandling og som ikke har respons på, er intolerante mot eller er uegnet for behandling med biologiske legemidler. Metotreksat, adalimumab, etanercept og ustekinumab er også godkjent til bruk på barn med psoriasis (4,6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert to norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder ID2016_064, ID2019_037).
- Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om behandling av psoriasis hos voksne, men med andre virkestoffer (se Nye metoder ID2015_002, ID2015_004, ID2015_055, ID2016_051, ID2016_056, ID2017_065, ID2017_102, ID2018_068, ID2018_130). Ingen for behandling av psoriasis hos barn.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7-9).

Metodevarsler

- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,10).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (jenter og gutter) i alderen ≥6 år til <12 år med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis, med eller uten psoriasis-artritt (PsA) (N=44).	Ustekinumab: - 0,75 mg/kg (pasienter <60 kg) - 45 mg (pasienter ≥60 kg til ≤100 kg) - 90 mg (pasienter >100 kg) Administreres subkutan ved uke 0 og 4, deretter hver 12. uke. Total behandlingstid er 52 uker i hovedstudien, med mulighet for videre deltakelse i en forlengelsesstudie (inntil uke 264).	Ingen	Primært utfallsmål er andel pasienter med PGA-skår lik 0 («cleared») eller 1 («minimal») ved uke 12. Sekundære utfallsmål inkluderer bl.a. PASI-75 og PASI-90 skår ved uke 12, samt farmakokinetiske målinger.	NCT02698475 EudraCTnr 2016-000121-40 CNT01275PSO3013 (CADMUS Junior) Fase III	Forventet avsluttet desember 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov, PASI: Psoriasis Area and Severity Index Score; PGA: Physician's Global Assessment

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

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](#).

Hurtig metodevurdering ☒ Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) Ustekinumab: Stelara - Psoriasis in children. (16.09.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ustekinumab/>
- 2) Stelara - ustekinumab - EMEA/H/C/000958/II/0073. EMA. (22.07.2019). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-july-2019-meeting_en.pdf
- 3) Preparatomtale (SPC): ustekinumab (Stelara). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_no.pdf
- 4) Psoriasis (T16.4). Norsk legemiddelhåndbok. (Oppdatert 06.03.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T16.4>
- 5) Psoriasis. Norsk elektronisk legehåndbok. (Oppdatert 13.05.2019). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/psoriasis/>
- 6) Hurtig metodevurdering - Dimetylfumarat (Skilarence) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Vurdering av innsendt dokumentasjon. (08.01.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Skilarence_%20plakkpsoriasis_2018.pdf
- 7) Duarte A, et al. (2017). Adalimumab, etanercept and ustekinumab for treating plaque psoriasis in children and young people: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 21(64), 1-244. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29105621>
- 8) D'Adamo S, et al. (2019). Pharmacotherapeutic management of psoriasis in adolescents and children. Expert Opin Pharmacother, doi: 10.1080/14656566.2019.1636032. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31271541>
- 9) Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis: en systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska och etiska aspekter. (2018). (SBU Utvärderar Rapport nr. 278/2018). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Tilgjengelig fra: <https://www.sbu.se/contentassets/e6a1437e286c46f69abbea0914e2847f/ljusbehandling-och-systematisk-behandling-av-psoriasis2.pdf>
- 10) Ustekinumab (Stelara) for plaque psoriasis in adolescents. (2013). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Centre. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/ustekinumab-stelara-for-plaque-psoriasis-in-adolescents/>

Dato for første publisering 25.10.2019
Siste oppdatering 25.10.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_112

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.8.2009 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar

Saksnummer 203-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_113 Apalutamid (Erleada) i kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakraft.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Har ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. MT i USA.
- I forbindelse med en tidligere metodevurdering gjennomført av Legemiddelverket (publisert i 2018) ble det opplyst at etablert standardbehandling for pasienter med metastatisk hormonfølsom prostatakraft i norsk klinisk praksis er off label-behandling med docetaxel i kombinasjon med ADT i en begrenset periode tidlig i behandlingsforløpet.
- To andre norske metodevurderinger med overlappende indikasjon; ID2019_064 docetaxel (Taxotere) og ID2017_054 - abirateron (Zytiga).
- Resultater fra den antatt viktigste studien (fase III) for vurdering av metoden estimeres foreligge i juli 2022.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Metoden brukes ikke i dag. Det er et klinisk behov for metoden. Har erfaring med metoden til pasientpopulasjonen, men ikke så tidlig i behandlingsforløpet. Metodevurderingen bør gjennomføres innen rimelig tid, det foreligger tilstrekkelig publisert kunnskap for dette. Det finnes etablerte alternativer til metoden: Kjemoterapi i tillegg til ADT er standard. enzalutamide og abiraterone kommer inn i samme kategori som apalutamide. Andre ARATS som f.eks enzalutamide har omtrent tilsvarende effekt ved denne indikasjonen.

Samlet vurdering/prioritering: Aktuell for nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Metoden benyttes ikke i dag. Det er et klinisk behov for metoden. Har ingen erfaringen med metoden til aktuell pasient populasjon.

Det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon til en metodevurdering. Haster moderat å få gjennomført en metodevurderingen, pasientpopulasjonene har andre behandlingsmuligheter i dag.

Har nå tre ulike alternativer av hormonbehandling som gir like god effekt som kjemoterapi (Docetaxel). Godt grunnlag for anbudskonkurranser i LIS-samarbeidet.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter SLVs anbefaling om en forenklet vurdering

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Handlingsprogram for prostatakreft kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering. Tatt i bruk i flere europeiske land, samt i USA.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene siden 01.06.2018.

Indikasjonsutvidelse påvirker ikke finansieringsansvaret



Apalutamid (Erleada) i kombinasjon med androgensuppressiv terapi til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakreft

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft; Nyrer og urinveier

Virkestoffnavn: apalutamid

Handelsnavn: Erleada®

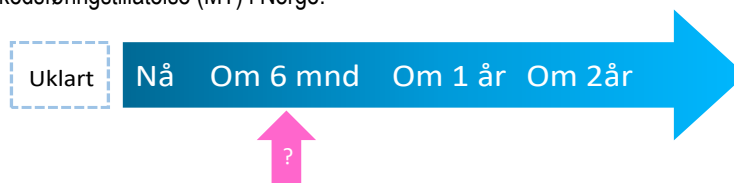
ATC-kode: L02BB05 (Anti-androgens)

MT søker/innehaver: Janssen-Cilag International N.V. (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). Metoden er godkjent i US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Apalutamid er en oralt administrert, selektiv androgenreseptor (AR)-hemmer som bindes direkte til det ligandbindende domenet til AR (2). Apalutamid hindrer nukleær translokasjon av AR samt hemmer DNA binding og AR-mediert transkripsjon. Apalutamidbehandling reduserer tumorcelleproliferasjon og øker apoptose, noe som medfører potent antitumoraktivitet. I den aktuelle metoden skal apalutamid gis i kombinasjon med testosteronsenkende behandling (LHRH- analog, LHRH-antagonist eller kirurgisk kastrasjon) (1).

Erleada® er indisert hos voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nm-CRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom (2). Den aktuelle metoden er antatt å omhandle følgende utvidelse av indikasjonen: *treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (ADT)* (1).

Apalutamid administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Prostatakreft er den mest vanlige kreftformen hos menn i Norge med 4983 nye tilfeller i 2017 (3). Omtrent 10-15% av pasientene har fjernmetastaser ved diagnosetidspunkt. Det er et økende behandlingstilbud til disse pasientene, og stadig færre dør av prostatakreft hvert år. I 2017 var omtrent 50 000 pasienter i live med prostatakreft i Norge (3).

Pasienter med påvist fjernspredning har en median overlevelse på 2-3 år, mens 5 og 10 års overlevelse er på henholdsvis 20% og 10% (4).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft, sist oppdatert juli 2015 (4). Behandlingsmålet ved metastaserende prostatakreft er livsforlengelse og symptomlindring med best mulig livskvalitet. Prognosen er avhengig av metastasebyrde, allmenntilstand og respons på behandling utover kastrasjon. Tumorvevet er vanligvis avhengig av testosteron for vekst og metastasering. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakreft begynner i de fleste tilfeller med en kastrasjonsfølsom fase, som varer i gjennomsnitt i tre år. I denne fasen kan sykdomsutviklingen hemmes ved å redusere mengden testosteron i kroppen, enten via kjemisk eller kirurgisk kastrering. Dette kalles gjerne hormonterapi eller androgensuppressiv behandling (ADT) (4). I forbindelse med en tidligere

metodevurdering gjennomført av Legemiddelverket ble det opplyst at etablert standardbehandling for pasienter med metastatisk hormonfølsom prostatakraft i norsk klinisk praksis er off label-behandling med docetaxel i kombinasjon med ADT i en begrenset periode tidlig i behandlingsforløpet (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert to norske metodevurderinger med overlappende indikasjon, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2019_064](#) og [ID2017_054](#)). I tillegg er det identifisert en metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder [ID2018_014](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (6).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,7)

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 med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (N=1052)	Apalutamid (260 mg daglig i 28 dager syklus) pluss ADT	Placebo pluss ADT	Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) Total overlevelse (OS)	NCT02489318 , Fase 3	Estimert fullført Juli 2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. *Apalutamide: Erleada · Prostate cancer, metastatic, castration-sensitive - in adult men, in combination with androgen deprivation therapy (ADT)*. (1. juli 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 16. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/apalutamide/>
2. Statens Legemiddelverk; Preparatomtale apalutamide (Erleada). Hentet 26. september fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_no.pdf
3. Cancer in Norway 2017, Kreftregisteret. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
4. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft*. (2015). (Nasjonal faglig retningslinje IS-2358). Oslo: Helsedirektoratet.
5. *Hurtig Metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten – ID2017_054 Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen depravasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi*, Statens legemiddelverk [publisert 18. desember 2018]. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zytiga_prostatakraft_2018.pdf
6. *Apalutamide for treating metastatic hormone-sensitive prostate cancer [ID1534]*. (2019). (In development [GID-TA10423]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 16. august 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10423/documents>
7. *Apalutamide in addition to androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer*. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 25.10.2019
Siste oppdatering 03.12.2019

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](#).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_113

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Handlingsprogram for prostatakreft

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Apalutamid er nå tatt i bruk i flere europeiske land, samt i USA.

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.: 97969309

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse påvirker ikke finansieringsansvaret

Saksnummer 204-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019__114 Brentuksimabvedotin (Adcetris) til førstelinjebehandling av CD30+ perifert T-cellelymfom

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Kjent virkemekanisme og bivirkningsprofil
- Tilkjent orphan drug designation i USA
- Har ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Har MT i USA.
- Den antatt viktigste studien (fase III) for vurdering av metoden er estimert ferdig nå i desember 2019. Publikasjon foreligger; ("Front-line treatment with A+CHP is superior to CHOP for patients with CD30-positive peripheral T-cell lymphomas as shown by a significant improvement in progression-free survival and overall survival with a manageable safety profile.»)
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Metoden er benyttet i kliniske studier, ikke etablert standard i Norge.

Det er et behov for metoden, behandlingen av perifert T-celle lymfom har vært suboptimal, med klart behov for bedre terapeutiske alternativ. Har erfaring med Brentuximab vedotin til CD30+ anaplastisk storcellet lymfom og til Hodgkin lymfom, foreløpig ikke erfaring til CD30+ perifere T-cellelymfom. Haster å få gjennomført metodevurdering: Vi mener foreliggende data (randomisert fase-III studie, Lancet, Januar 2019) som viser gevinst for progresjons-fri overlevelse og for totaloverlevelse, bør føre til at behandlingen vurderes for implementering i første-linje ved behandling av CD30+ perifere T-cellelymfom.

Samlet vurdering/prioritering: Aktuelt for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Metoden brukes ikke i dag, brukes slik den er godkjent. Det er stort behov for bedret behandling til gruppen med Perifere T celle lymfomer som er en liten undergruppe av Non Hodgkin lymfomer og som har betydelig dårligere prognose enn for eksempel B celle lymfomene. Første gang en fase III studie /nytt medikament viser overlevelsesgevinst i denne populasjonen.

Har god erfaring med bruk av Adcetris både som monoterapi på godkjente indikasjoner og i kombinasjon med annen kjemoterapi i residiv/refraktær CD30+ perifert T celle lymfom. Erfaringen er at gir lite tilleggstoksisitet i tillegg til standard kjemoterapi.

Det haster med å gjennomføre en metodevurdering; viktig med overlevelsesgevinst for en liten pasientgruppe.

NYE METODER

Det foreligger tilstrekkelig med dokumentasjon for en metodevurdering. Dette er en stor randomisert, vel gjennomført studie for en liten pasientgruppe hvor det er vist overlevelsesforskjell. Uten tilleggstoksisitet vil det være mulig å bedre prognosen ved å legge Adcetris til allerede etablert standardbehandling. Kjenner ellers ikke til at det finnes etablerte behandlingsalternativer til metoden utover det som er standardbehandling i dag (dvs. CHOP/CHOEP +/-HMAS).
Samlet vurdering/prioritering: SLVs anbefaling om kost-nytte analyse støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne lymfomer, (oppdatert i januar 2019) kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017 (ble overført fra Folketrygden). Ny indikasjon definert som orphan.



Brentuksimabvedotin (Adcetris®) til førstelinjebehandling av CD30+ perifert T-cellelymfom

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Brentuksimabvedotin

Handelsnavn: Adcetris®

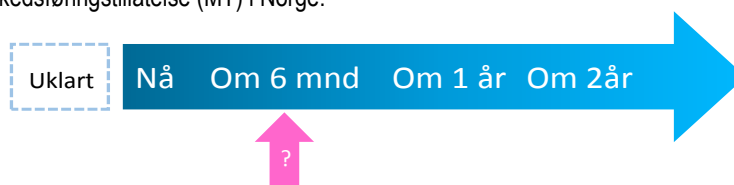
ATC-kode: L01XC12

MT-søker/-innehaver: Takeda Pharma A/S (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). Metoden er tilkjent *orphan drug designation* (legemiddel for en sjelden sykdom) i USA og fått innvilget MT av US Food and Drug Administration (FDA) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Brentuksimabvedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC). Antistoffet er bundet til et annet molekyl, monometylauristatin E (MMAE), som er et cytotoxisk molekyl. Brentuksimabvedotin utøver effekt ved å bindes til molekylet CD30, som uttrykkes på overflaten til flere typer kreftceller. Dette fører til at virkestoffet tas opp i cellen, hvor MMAE deretter hindrer cellen fra å dele seg, som igjen fører til at kreftcellen dør.

Brentuksimabvedotin er i dag godkjent til førstelinjebehandling av CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IV i kombinasjon med doksorubicin, vinblastin og dakarbazin hos voksne med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), voksne med residiverende eller refraktær CD30+ HL etter ASCT eller etter minst 2 tidligere behandlinger når ASCT eller kjemoterapi med flere legemidler ikke er et behandlingsalternativ, voksne med residiverende eller refraktær systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL), og voksne med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst 1 tidligere systemisk behandling (1). Det antas at den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter brentuksimabvedotin i kombinasjon med syklofosamid, doksorubicin og prednisolon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med CD30+ perifert T-cellelymfom (4).

Brentuksimabvedotin administreres som en intravenøs infusjon (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfom (lymfekreft) er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet. Lymfom oppstår i kroppens lymfeceller og kan forekomme overalt i kroppen. Lymfom deles inn i to hovedgrupper: Hodgkins lymfom (HL) og non-Hodgkins lymfom (NHL). Disse kan igjen deles inn i en rekke undergrupper, med variasjon i behandling og prognose. Perifert T-cellelymfom er en variant av modne T-cellelymfomer, som igjen er en undergruppe av NHL (5). Perifert T-cellelymfom er en aggressiv og hurtigvoksende form for lymfom, som utvikles i modne T-celler og natural killer (NK)-celler. Hvis kreftcellene ved perifert T-cellelymfom uttrykker CD30-molekyler på celleoverflaten beskrives sykdommen som CD30+ (6).

Perifert T-cellelymfom er en histologisk heterogen gruppe. Klinisk presenterer den seg oftest med nodal sykdom, men affeksjon av milt, lever og benmarg med et leukemisk blodbilde. Sykdommen har vanligvis et aggressivt forløp (7). I perioden

2013–2017 var medianalder ved diagnosetidspunktet for NHL i Norge 69 år. I 2017 var det 927 som fikk diagnosen non-Hodgkins lymfom (8), og det anslås at perifert T-cellelymfom utgjør om lag 4 % av alle disse tilfellene (9). Legemiddelverket har ikke identifisert estimater på hvor stor andel av den aktuelle pasientpopulasjonen som har CD30+ sykdom.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer, utgitt i 2019 (9). I følge handlingsprogrammet bør førstelinjebehandling av pasienter under 65 år bestå av 6 kurer med en kombinasjon av syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon, med eventuelt tillegg av etoposid og/eller rituksimab, etterfulgt av høydosebehandling med autolog stamcelletransplantasjon. Eldre pasienter bør generelt få samme kombinasjon av kjemoterapi, uten at dette etterfølges av autolog stamcelletransplantasjon (9).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det foreligger flere fullførte norske metodevurderinger av virkestoffet, men med andre metodevurderinger (se Nye metoder [ID2014_002](#), [ID2017_003](#), [ID2017_075](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er identifisert én pågående relevant internasjonal metodevurdering (10).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (4).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med nydiagnostisert CD30+ modent T-cellelymfom (n=452).	Brentuksimab-vedotin, doksorubicin og syklofosamid administrert IV hver 3. uke + prednisolon administrert peroralt på dag 1–5 av hver 3-ukerssyklus. Behandlingen ble gitt i 6–8 sykluser.	Doksorubicin, syklofosamid og vinkristin administrert IV hver 3. uke + prednisolon administrert peroralt på dag 1–5 av hver 3-ukerssyklus. Behandlingen ble gitt i 6–8 sykluser.	Progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse.	ECHELON-2, NCT01777152 , Fase III-studie.	Estimert desember 2019. Publikasjon foreligger.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

- (1) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_no.pdf
- (2) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/brentuximab-vedotin/>
- (3) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris>
- (4) <http://www.io.nihr.ac.uk/report/brentuximab-vedotin-in-addition-to-cyclophosphamide-doxorubicin-and-prednisolone-chp-for-cd30-mature-t-cell-lymphoma/>
- (5) <https://kreftlex.no/Lymfom%20Non%20Hodgkin?lg=ksprint>
- (6) <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/12/8929-Brentuximab-vedotin-for-CD30MTCL-V1.0-DEC2018-NON-CONF.pdf>
- (7) <http://oncolex.no/Lymfom/Diagnoser/Non-Hodgkin-lymfom/Diagnoser/T-NK-celle-lymfomer/Bakgrunn/Perifer-tcelle>
- (8) <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
- (9) https://www.helsedirektoratet.no/produkter/_attachment/inline/f6bd4849-1599-4b14-ad65-e1b0e2fa4ba9:998b557284fd4f32668946fec550784aa9c03191/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf
- (10) <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10514/documents>

Dato for første publisering	25.10.2019
Siste oppdatering	25.10.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_114

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne lymfomer, oppdatert januar 2019

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@elsedir.no
Tlf.: 92823841

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017.... NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, ny indikasjon definert som orphan

Saksnummer 205-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_115_Entrectinib til behandling av lokal avansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCL)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Omfatter et nytt virkestoff
- Entrectinib er antatt indisert for: "Locally advanced or metastatic, ROS-1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)"
- Administreres peroralt
- Har ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Fikk nylig MT i USA.
- Entrectinib er en ROS1-hemmer. (proteinkinashemmer)
- ROS1 mutasjoner forekommer nærmest utelukkende i adenokarsinomer og pasienter med ROS1 utgjør trolig 1-2% av NSCLC adenokarsinom tilfellene, som tilsvarer knapt 10 pasienter per år.
- De antatt viktigste studiene (fase II og fase I/II, mot placebo) estimeres ferdige i henholdsvis oktober 2020 og desember 2019.
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Metoden benyttes ikke i dag. Det er et klinisk behov for metoden. Avvente ytterligere resultat- haster ikke å gjennomføre metodevurdering. Lite publisert data på effekten av dette medikamentet til nå, men man ser preliminaire publikasjoner som viser gode positive effekter. Resultatene på de få første pasientene ligger i samme størrelsesorden som med etablert behandling/cizotinib.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter SLVs anbefaling om en forenklet vurdering

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, oppdatert sist: 25.10.19. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff som fyller kriteriene for RHF-finansiering, men er ikke i forskrift ennå. Kombineres med test.



Entrectinib til behandling av ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft; luftveier

Virkestoffnavn: Entrectinib

Handelsnavn:

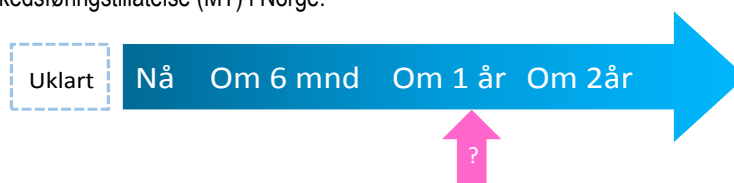
ATC-kode: L01XE56 (proteinkinasehemmer)

MT søker/innehaver: Roche (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 nylig MT i US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Uttrykking av proto-onkogenet tyrosin-proteinkinase ROS1 fusjonsprotein kan føre til hyperaktivering av nedstrøms signalveier som leder til ukontrollert celledeling og økt overlevelse av tumorvev. Entrectinib binder til og hemmer aktiviteten av ROS1 (2).

Entrectinib er antatt indisert for: *Locally advanced or metastatic, ROS-1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)* (1).

Entrectinib administreres peroralt (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller (3). I vestlige land har andelen adenokarsinomer økt, og er nå den vanligste subtypen hos begge kjønn; omlag 50% i 2016 (3). ROS1 mutasjoner forekommer nærmest utelukkende i adenokarsinomer og pasienter med ROS1 utgjør trolig 1-2% av NSCLC adenokarsinom tilfellene, som tilsvarer knapt 10 pasienter per år (4).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, utgitt september 2019 (3). Testing for ROS1 gjøres nå rutinemessig av alle med NSCLC av ikke-plateepitelkarsinomtype, altså samme populasjon som testes for ALK- og EGFR-mutasjoner (3). Ved påvist ROS1-positivitet bør TKI-behandling med crizotinib gis i førstelinje inntil progresjon (3). Inklusjon i kliniske studier kan være aktuelt.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder [ID2017_091](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert en pågående relevant internasjonal metodevurdering (5)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,6,7)

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
Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NTRK, ROS1 eller ALK gene rearrangering (estimert N = 300)†	Entrectinib	placebo	Total respons rate (ORR)	NCT02568267 Fase 2 (basket trial)	Estimert avslutningsmåned oktober 2020
Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NTRK, ROS1 eller ALK gene rearrangering (estimert N = 125)†	Entrectinib	placebo	Dose toleranse Total respons rate (ORR)	NCT02097810 Fase 1/2	Estimert avslutningsmåned desember 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

† inkluderer også sub-grupper som ikke er relevante for den søkte indikasjonen

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. *Entrectinib*. (4. juni 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12. juni 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/entrectinib/>
2. *Rozlytrek (entrectinib) Label*. Hentet 08. september 2019, fra https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf
3. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom*. (2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2787). Oslo: Helsedirektoratet.
4. *Notat: Behandling av pasienter med ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft: Bestilling: ID2017_091*. (2018). Oslo: Statens legemiddelverk.
5. *Entrectinib for treating ROS1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID1541]*. (2019). (In development [GID-TA10415]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 12. juni 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10415/documents>
6. *Orientering om nyt legemiddel: Entrectinib*. (hentet 08. september 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros.
7. *Entrectinib for ROS1 fusion positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer*. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 25.10.2019
Siste oppdatering 25.10.2019

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 metodevarslers om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslers. For mer informasjon om metodevarslers, se [Om MedNytt](#).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_115

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oppdatert sist: 25.10.19.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 988 22 164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff som fyller kriteriene for RHF-finansiering, men er ikke i forskrift ennå. Kombineres med test

Saksnummer 206-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_117 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) (metodevarslet)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til og hemmer det terminale komplementproteinet C5.
- Hemolytisk uremisk syndrom (HUS) er en form for trombotisk mikroangiopati (TMA).
- Årlig insidens 0,3 tilfeller per million mennesker. Det europeiske registeret for aHUS indikerer at 167 pasienter i Europa har fått diagnosen aHUS.
- Dagens behandling er symptomatisk.
- Identifisert to kliniske studier, den ene er estimert ferdig november 2020 og den andre november 2023.
- Legemiddelverket forslår en kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Barnelegeforeningen (hele vedlegget vedlagt):

- Behandlingsalternativet er eculizumab (Soliris), men med betydelig kortere halveringstid og behandling hver 2. uke.
- Metoden er aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten da den har rask effekt på akutt nyresvikt og kan reversere dette.
- Metoden har endret forløpet og prognosen betydelig til pasienter med komplement utløst aHUS.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og fordelen med dette legemidlet er at man gir sjeldnere infusjoner. FDA har godkjent metoden oktober 2019.

Samlet vurdering/prioritering: Aktuell for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.04.2019.

Ravulizumab er tidligere bestilt med indikasjon for behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) ([ID2019_012](#)), det samme er eculizumab ([ID2019_061](#)). Eculizumab ble overført den 01.02.2019 og har også indikasjon aHUS. Bør det foreslås en metodevurdering av denne også?

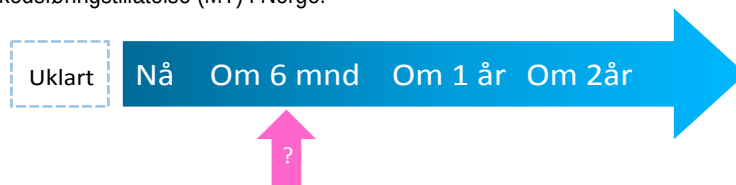


Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Nyrer og urinveier
Virkestoffnavn: Ravulizumab
Handelsnavn: Ultomiris
ATC-kode: L04AA43
MT søker/innehaver: Alexion Europe SAS (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff som binder til og hemmer det terminale komplementprotein C5 (2). Behandling med ravulizumab hos pasienter med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (HUS) blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og påfølgende komplementmediert trombotisk mikroangiopati (TMA).

Ultomiris er fra før godkjent for behandling av voksne pasienter med paroksysisk nattlig hemoglobinuri (PNH) (2). Dette varselet omhandler en indikasjonsutvidelse for Ultomiris til behandling av pasienter med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

Legemiddelet administreres intravenøst (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

HUS er en form for TMA som rammer voksne og barn, og er karakterisert av trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi, redusert nyrefunksjon samt andre iskemiske komplikasjoner. Omtrent 90% av HUS tilfellene er diaré-assosiert (D+HUS eller typisk) HUS, induert av infeksjoner hos pasienter som allerede har en sykdom som kan knyttes til HUS, for eksempel autoimmun sykdom eller visse maligniteter. De resterende tilfellene betegnes atypisk HUS (aHUS), og er assosiert med dysregulering av proteiner i komplement signalveiene noe som fører til ukontrollert komplement aktivering. aHUS er en svært sjelden, men livstruende sykdom og risiko for nyresvikt, dialysebehov og/eller død et år etter diagnose er høy.

Den årlige insidensen av aHUS er omtrent 0.3 tilfeller per million mennesker. 35%-42% av tilfellene oppstår hos barn under 18 år. Det europeiske registeret for aHUS indikerer at 167 pasienter i Europa har fått diagnosen aHUS (4-6).

Dagens behandling

Symptomatisk behandling som regulerer/bedrer væskebalanse, nyrefunksjon, blodtrykk gis etter indikasjon. Blod- og/eller trombocyttransfusjoner kan evt. også gis. (Barne)nefrolog bør bistå i utredning og behandling av aHUS. Ved mistanke om komplementutløst aHUS skal det tas spesialprøver for å evt. bekrefte diagnosen. Ved utvikling av nyresvikt bør det foretas dialyse/plasmaferese. Ved sterk mistanke om aHUS kan støttebehandling med C5a inhibitoren eculizumab være aktuelt (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en pågående norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder [ID2019_012](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (4).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,3).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Barn og ungdom med aHUS som ikke tidligere har mottatt en komplement-inhibitor, samt ungdom som tidligere har mottatt komplement-inhibitor (Estimert N=28)	Ravulizumab i.v. 1 x per mnd, (med ekstra loading dose første mnd). Doseres etter kroppsvekt	N/A	Komplett trombotisk mikroangiopati (TMA) respons	NCT03131219 Åpen, enarmet fase III studie	November 2020
Ungdommer over 12 år og voksne med aHUS som ikke tidligere har mottatt en komplement-inhibitor (N=58)	Ravulizumab i.v. 1 x hver 8 uke, (med ekstra loading dose første mnd). Doseres etter kroppsvekt	N/A	Komplett trombotisk mikroangiopati (TMA) respons	NCT02949128 Åpen, enarmet studie	November 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

1. *Ravulizumab: Ultomiris - Atypical haemolytic uraemic syndrome in adults and children - first-line.* (17. juli 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 16. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ravulizumab/>
2. Statens legemiddelverk; Preparatomtale ravulizumab (Ultomiris). Hentet 09. oktober fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_no.pdf
3. *Ravulizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome in adults and children – first line.* (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
4. Pugh D, et al. (2017). Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. (11), CD012862.
5. Pediatriveileder for Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), Norsk Barnelegeforening. Hentet 30. september 2019 fra <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=151022&menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6567>
6. EMA. Variation assessment report for eculizumab. Hentet 01.oktober 2019 fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Dato for første publisering 25.10.2019
Siste oppdatering 25.10.2019

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID 2019 117
Metodens tittel:	Ravulizimab (Ultomiris) til behandling av Hemolytisk uremisk syndrom

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Bjerre Anna
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Barnelegeforeningen/OUS
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	abjerre@ous-hf.no / 23 07 5 96

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Nei
Hvis metoden er 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: I øyeblikket er det eculizumab som er en analog men med betydelig kortere halveringstid og behandling hver 2 uke.

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Ja. Denne medisinen er livreddende for pasienter med atypisk Hemolytisk syndrom (komplement utløst). Det har rask effekt på akutt oppstått nyresvikt og kan reverseres dette umiddelbart eller i rask tilslutning til oppstått nyresvikt. Det er og case-reports at nyresvikt er reversert hos pasienter i dialyse. Disse pasientene gikk tidligere til dialyse og transplantasjon, denne indikasjonen er nå ikke lengere tilstede.

4. Øvrige kommentarer

Inføring av monoklonalt antistoff mot C5 har endret forløp og prognosen betydelig til pasienter med komplement utløst a typisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

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:

Har ingen egne interesser i dette

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_117

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, NPH er bestilt fra før, begge defineres som orphan. Eculizumab ble overført 1.2.2019 og har indikasjon atypisk hemolytisk uremisk syndrom (AHUS) også. Bør det foreslås metodevurdering av denne også?

Saksnummer 207-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_118 Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) $\geq 0,1\%$ (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse godkjent i Norge 18.01.2019. Den endelige indikasjonen godkjent i EU og Norge er videre enn den omsøkte metoden metodevarslet 19.05.2017 ([ID2017_067](#)), og begrenser ikke bruken som «bro til transplantasjon».
- Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Blinatumomab er et monoklonalt antistoff.
- MRD er en prognostisk biomarkør som antyder økt fare for tilbakefall av kreftsykdommen etter behandling.
- Det er cirka 60-70 nye tilfeller av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) i Norge hvert år, samlet 5-årsoverlevelse er på 40-60%.
- Dagens behandling er kompleks. Behandlingen kan både inkludere cytostatika og allogen stamcelletransplantasjon.
- Identifisert to fase II-studier hvor det foreligger resultater.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma Amgen (hele innspillet vedlagt):

- Metoden er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram for ALL 2019.
- Metoden er potensielt aktuell for 5-7 pasienter per år og derfor vil usikkerheten i en kostnadseffektivitetsanalyse være betydelig. Foreslår derfor en alternativ/ forenklet og midlertidig vurdering med påfølgende krav til innhenting av effektdokumentasjon i løpet av en tidsbegrenset periode.
- Amgen ønsker å levere dokumentasjonspakke.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og det finnes ingen etablerte alternativer. Det nærmeste er muligens CAR-T cellerapi og her vil blinatumomab brukes som bro til CAR-T for optimalisering av resultatet av CAR-T. Metoden bør derfor ha en plass. Metoden vil kunne føre til

NYE METODER

betydelig økning av utgifter da legemidlet gis som kontinuerlig infusjon. Bør se på mulighet for gå gi legemidlet på infusor og hjemmebehandling.

Samlet vurdering/prioritering: Anbefaler at det gjennomføres en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer fra sept. 2018 kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017, ble da overført fra Folketrygden.

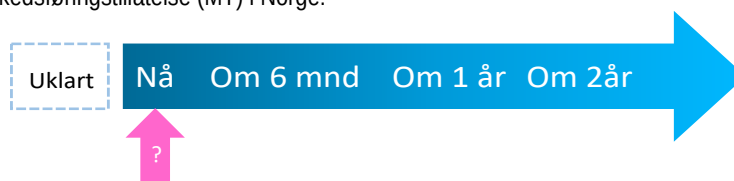


Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) $\geq 0,1\%$.

Type metode: Legemiddel;
Område: Blod; Kreft
Virkestoffnavn: Blinatumumab
Handelsnavn: Blincyto
ATC-kode: N05AX12
MT søker/innehaver: Amgen
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonutvidelse som ble godkjent i Norge 18.01.2019. Den endelige indikasjonen godkjent i EU og Norge er videre enn den omsøkte metoden metodevarslet 19.05.2017, og begrenser ikke bruken til bro til transplantasjon. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Blinatumomab er et monoklonalt antistoff som virker ved å kryssbinde seg spesifikt til overflatemolekylene CD3 på T-celler, og CD19 på B-celler. Denne kryssbindingen kobler sammen T- og B-celler slik at T-cellene kan utøve cytotoksisk aktivitet på den kryssbundne B-cellen og forårsake celledød (1). Blinatumomab er dermed målrettet mot kreftceller som er i et forstadie (prekursor) til B-celler.

Blinatumomab har følgende godkjente indikasjoner i Norge (2):

- Som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
- Som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) $\geq 0,1\%$.
- Som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 år med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B prekursor ALL etter å ha mottatt minst 2 tidligere behandlinger eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Dette metodevarselet omfatter blinatumomab som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) $\geq 0,1\%$.

Blinatumomab administreres som intravenøs infusjon.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Leukemi (blodkreft) kjennetegnes ved en ukontrollert vekst av hvite blodceller i beinmargen som fortrenger eller hemmer veksten av de normale beinmargscellene. Leukemi deles inn i akutte og kroniske former, etter modenhetsgraden av kreftcellene. Ved akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) oppstår det en hurtig, ukontrollert vekst av umodne, hvite blodceller kalt lymfoblaster, som vanligvis vil modnes videre til T- eller B-celler (3,4).

Minimal residualsykdom (MRD) er en betegnelse på et lite antall kreftceller som kan være igjen i en pasient etter behandling når pasienten er i remisjon. MRD er en prognostisk biomarkør som antyder økt fare for tilbakefall av kreftsykdommen etter behandling. Tilbakefall er den viktigste årsaken til tidlig død ved ALL.

ALL er den vanligste leukemiformen blant barn (6), men forekommer også hos voksne, spesielt de over 65 år (7). Totalt diagnostiseres omtrent 60-70 nye tilfeller av ALL hvert år i Norge, og samlet 5-årsoverlevelse er på 40-60% (7).

Dagens behandling

Dagens behandlingstilbud ved ALL er komplekst, og avhenger av blant annet pasientens alder, helsetilstand, sykdommens natur hos den enkelte og tidligere behandlinger. Behandlingstilbudet kan inkludere både cytostatika og allogen stamcelletransplantasjon.(5). Prinsippet for behandling av ALL er vanligvis å gi cytostatikaterapi som reduserer, og i beste fall utrydder kreftcellene (3). Pasienter over 65 år har høy risiko for behandlingsrelatert død, så behandling i denne gruppen tar vanligvis sikte på livsforlengelse uten for høy behandlingsrelatert toksisitet (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder ID2015_013) (8).

Vi har identifisert en norsk metodevurdering til beslektet indikasjon med et annet virkestoff (se Nye Metoder ID2016_087) (9).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (10, 11)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel per 2017 (12)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med B-prekursor ALL (N=21)	Blinatumomab	Ingen	Andel pasienter med MRD-respons innen 4 behandlings-sykluser med blinatumomab	NCT00560794 , fase II-studie	November 2014 (13)
Voksne pasienter med B-prekursor ALL med tilbakefall etter minst 3 behandlingsblokker med kjemoterapi (N=116)	Blinatumomab	Ingen	Andel pasienter med MRD-respons i første behandlings-syklus med blinatumomab	NCT01207388 , fase II-studie	Januar 2019 (14)

*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) Orphan designation – Blinatumumab: European Medicines Agency [Lest 05. April 2017]. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000637.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b
- 2) Preparatomtale – . Tilgjengelig fra: SPC-Blinicyto;European Medicines Agency [16.09.2019]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_no.pdf
- 3) Leukemi: Oncolox [Oppdatert 06. mai 2013]. Tilgjengelig fra: <http://oncolox.no/Leukemi>
- 4) Leukemi (blodkreft): Helsenorge. [Oppdatert 30.07.2019]Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/sykdom/kreft/leukemi-blodkreft>
- 5) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer: Helsedirektoratet [Oppdatert september 2018].<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- 6) Leukemi hos barn: Kreftforeningen [Oppdatert 28.08.2019]. Tilgjengelig fra: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/blodkreft-og-leukemi-hos-barn/>
- 7) Norge – Akutt lymfatisk leukemi: NORDCAN [Oppdatert 26.03.2019]. Tilgjengelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/StatsFact.asp?cancer=450&country=578>
- 8) Blinatumomab: Behandling av residiverende eller refraktær Philadelphia-negativ akutt B-lymfoblastisk leukemi: Helsedirektoratet [Hentet 09. oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/blinatumomab-blincyto>
- 9) Inotuzumab ozogamicin (Besponsa) Behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi. [Hentet 23.september 2019] <https://nyemetoder.no/metoder/inotuzumab-ozogamicin-besponsa>
- 10) Blinatumomab for treating acute lymphoblastic leukaemia in remission with minimal residual disease activity [Publisert 24.07.2019] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta589/chapter/1-Recommendations>
- 11) Buie LW et al. (2015). Blinatumomab: A First-in-Class Bispecific T-Cell Engager for Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Ann Pharmacother. 49(9),1057-67. Sammendrag tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041811>
- 12) Blinatumomab (Blinicyto) for B-precursor acute lymphoblastic leukaemia minimal residual disease – patients in remission. (2016). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, NHS. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Blinatumomab-April-2016.pdf>
- 13) Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. J Clin Oncol.2011; 29(18):2493-2498 Tilgjengelig fra: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2010.32.7270?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed
- 14) Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M et al. (2018) Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.Blood 131 (14):1522-1531 Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027091/>

Dato for første publisering
Siste oppdatering

19.05.2017
27.11.2019

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2019_118
Metodens tittel:	Blinatumomab (Blincyto)- Indikasjon III

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Amgen
Organisasjonsnummer:	
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Thomas Hansen, thansen@amgen.com

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

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Ja
Hvis legemidlet er i bruk:
Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: 2017
Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk:

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?
I så fall beskriv:
Ja- ALL handlingsprogram 2019

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?
I så fall hvilke(n):

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

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?
I så fall beskriv kortfattet:

Øvrige kommentarer
Metodevarselet indikerer at en ber om en hurtig metodevurdering av Blincyto med tilhørende kostnadseffektivitets vurdering. Ettersom det potensielle pasientantallet er svært begrenset, 5-7 per år, vil usikkerheten i en kostnadseffektivitetsanalyse være betydelig. Amgen stiller seg derfor positiv til en alternativ/ forenklet og midlertidig vurdering med påfølgende krav til innhenting av effektdokumentasjon i løpet av en tidsbegrenset periode.

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

Interesser og eventuelle interessekonflikter -til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)
Beskriv kortfattet: Amgen er MT innehaver av Blincyto

Oslo/ 3. desember
Amgen Norge

Thomas Hansen

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_118

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, utgitt sept. 2018

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, indikasjonsutvidelse definert som orphan, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 208-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_119 Entrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft. Metodevarsel.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Fikk nylig MT i FDA.
- En tropomyosin reseptor tyrosinkinase (TRK) hemmer.
- NTRK fusjonspositiv kreft er antatt histologiuavhengig og kun definert av NTRK fusjoner i solide svulster.
- Solide tumorer med NTRK genfusjoner inkluderer tarm, papillær skjoldbruskkjertel karsinom, sekretorisk bryst karsinom og glioblastom.
- Pasientgrunnet er ikke kjent, men krefttilfeller av NTRK genfusjoner antas å være sjeldne
- Pågår to studier (fase I/II og fase II) som er estimert avsluttet i desember 2019 og oktober 2020.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill om at når det gjelder NTRK fusjonspositive kreftformer hos barn, er det svært sjeldent. Det vises til i skrevet fra SLV at i sjeldne tumores som f.eks. glioblastomer hos voksne, kan NTRK fusjon finnes i inntil 30-50%. Hos barn derimot finnes denne fusjonen svært sjeldent, i lavgradige gliomer (LGG) kanskje bare et par prosent og i høygradige gliomer (HGG) enda sjeldnere. Det er ikke klinisk behov for metoden til barn.

Per i dag er det 2 tidlig fase studier åpne i København – som tester ut medikamenter (proteinkinasehemmer) knyttet til NTRK-fusjonspositive solide tumores, både i og utenfor CNS. For evn. våre barn ville disse studiene være å foretrekke, da kunne vi samtidig samle kunnskap om toleranse og effekt av medikamentene.

Tenker at dette medikamentet ikke bør vurderes til metodevurdering, da denne fusjonen er såpass sjeldent hos barn med kreft.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

NYE METODER

Helse Midt-Norge RHF:

Faglig innspill om at NTRKi er i bruk som eksperimentell behandling i barneonkologien i dag. Det er behov for en NTRKi til klinisk bruk. Behovet vil øke fremover når flere analyser av tumorvev blir vanlig rutine, vi identifiserer dermed targets (NTRKfusion) og har mulighet for å gi inhibitorer (NTRKi).

Samlet vurdering/prioritering: SLVs anbefaling om en kost/nytte analyse støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker flere retningslinjer. Ser behov for en hurtig metodevurdering. Er det en spesifikk testmetode koblet til aktuelle behandling? Vurdere kost/nytte.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff som fyller kriteriene for RHF-finansiering, men er ikke i forskrift ennå. Kombineres med test.



Entrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft

Type metode: Legemiddel

Område: Barn og unge; Kreft

Virkestoffnavn: Entrectinib

Handelsnavn:

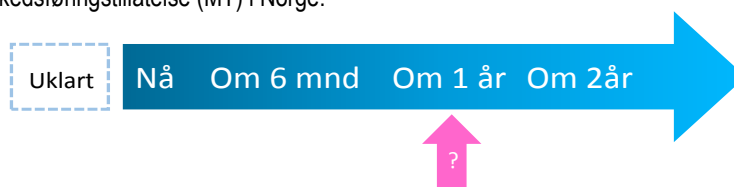
ATC-kode: L01XE56 (Proteinkinasehemmer)

MT søker/innehaver: Roche (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 nylig MT i US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Entrectinib er en tropomyosin reseptor tyrosinkinase (TRK) hemmer. TRK familien består av tre proteiner (TRK A, B og C) som uttrykkes av genene NTRK1, NTRK2 og NTRK3. Genfusjoner som involverer NTRK kan føre til hyperaktivering av nedadstrømmende signalveier som resulterer i ukontrollert celledeling og økt overlevelse av tumorvev (2). Solide tumorer med NTRK genfusjoner inkluderer tarm, papillær skjoldbruskkjertel karsinom, sekretorisk bryst karsinom og glioblastom (1).

Entrectinib er antatt indisert for: *Treatment of adult and paediatric patients with neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) fusion-positive locally advanced or metastatic solid tumours* (1).

Entrectinib administreres peroralt (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

NTRK fusjonspositiv kreft er antatt histologiuavhengig og kun definert av NTRK fusjoner i solide svulster. Pasientgrunnlag er ikke kjent, men krefttilfeller av NTRK genfusjoner antas å være sjeldne. Insidensen varierer fra lav i vanlige kreftformer som lunge og tarm til høy i sjeldne tumorer som for eksempel sekretorisk bryst karsinom og inntil 30-50 % i glioblastomer (3).

Dagens behandling

Det er i dag ingen godkjent behandling spesielt rettet mot pasienter med NTRK fusjonskreft. Dagens behandling for solide svulster inkluderer generelt operasjon, kjemoterapi, radioterapi, hormonterapi, immunoterapi og eller/måltrettet medikamentell behandling.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder [ID2018_114](#) [ID2019_029](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (3)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,4,5)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N = antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NTRK, ROS1 eller ALK gene rearrangering (estimert N = 300)†	Entrectinib	ingen	Total respons rate (ORR)	NCT02568267 Fase 2 (basket trial)	Estimert avslutningsmåned oktober 2020
Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NTRK, ROS1 eller ALK gene rearrangering (estimert N = 125)†	Entrectinib	ingen	Dose toleranse Total respons rate (ORR)	NCT02097810 Fase 1/2	Estimert avslutningsmåned desember 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

† inkluderer også sub-grupper som ikke er relevante for den søkte indikasjonen

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Histologi agnostisk indikasjon basert på en «basket trial»
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

1. *Entrectinib*. (4. juni 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12. juni 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/entrectinib/>
2. *Rozlytrek (entrectinib) Label*. Hentet 08. september 2019, fra https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf
3. *Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours ID1512*. (2019). (In development [GID-TA10414]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 12. juni 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10414/documents>
4. *Orientering om nyt lægemiddel: Entrectinib*. (hentet 08. september 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros.
5. *Entrectinib for the Treatment of NTRK-fusion Positive Solid Tumours in Adult and Paediatric Patients*. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 25.10.2019
Siste oppdatering 25.10.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_119

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Flere

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Er det en spesifikk testmetode koblet til aktuelle behandling? Vurdere kost/nytte.

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

Navn: Sissi Espetvedt
E-post: sissi.espetvedt@helsedir.no
Tlf.: 41220891

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, fyller kriteriene for RHF finansieringsansvar, se ID 115.

Saksnummer 209-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_120 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. Metodevarsel.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Sekukinumab er fra tidligere godkjent til behandling av en rekke autoimmune sykdommer, inkludert plakkpsoriasis, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt.
- Pågår en fase III-studie som er estimert fullført i desember 2020
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill om at benyttes allerede ved ankyloserende spondylitt/radiografisk aksial spondyloartritt, nærliggende å forvente samme effekt/kostnadseffektivitet. anbefaler metodevurdering.

Samlet vurdering/prioritering: Aktuell for hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt-Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene siden 01.04.2015.

Indikasjonsutvidelse, ingen endring av finansieringsansvar.

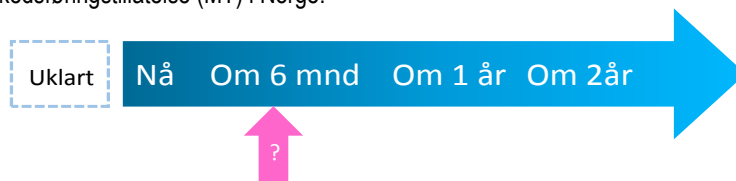


Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt

Type metode: Legemiddel
Område: Muskel og skjelett; Revmatologi
Virkestoffnavn: Sekukinumab
Handelsnavn: Cosentyx
ATC-kode: L04A C10
MT-søker/-innehaver: Novartis (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

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til et signalstoff i kroppen som kalles interleukin 17A. Dette signalstoffet er involvert i betennelser og andre prosesser i kroppen ved flere autoimmune sykdomstilstander. Ved å binde seg til interleukin 17A, hindrer sekukinumab signalstoffet fra å utøve sin vanlige effekt. Dette bidrar til å redusere aktiviteten i immunsystemet, som igjen reduserer sykdomssymptomer (2).

Sekukinumab er fra tidligere godkjent til behandling av en rekke autoimmune sykdommer, inkludert plakkpsoriasis, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt (dvs. radiografisk aksial spondyloartritt) (3). Den aktuelle indikasjons utvidelsen antas å omfatte bruk av sekukinumab til behandling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (1). Sekukinumab administreres som subkutane injeksjoner (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Spondyloartritter er en gruppe med autoimmune revmatiske sykdommer som kjennetegnes av betennelse i rygg- og bekkenledd (aksial spondyloartritt) eller betennelse i ledd og sener i armer og ben (perifer spondyloartritt). Aksial spondyloartritt kjennetegnes vanligvis av smerter og stivhet i rygg og rundt korsben. Smertene tiltar ofte på natta, slik at søvnen forstyrres. Stivhet og smerter blir vanligvis bedre ved aktivitet. Ved typiske symptomer på aksial spondyloartritt, uten at det kan påvises synlige forandringer på røntgen, blir sykdommen kalt for ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. Denne sykdommen kan gå tilbake av seg selv, men hos en andel av pasientene vil den over tid utvikle seg til radiografisk aksial spondyloartritt (tidligere kalt Bekhterevs sykdom), dvs at sykdommen kan påvises vha røntgenbilder. Det anslås at ca. 0.3–0.7 % av Norges befolkning er diagnostisert med radiografisk aksial spondyloartritt; størrelsen på pasientpopulasjonen med den ikke-radiografiske varianten er ikke kjent (4), (5).

Dagens behandling

Pasienter med aksial spondyloartritt anbefales kondisjons- og styrketrening for å lindre symptomer og forbedre funksjon. Medikamentell behandling kan gi god symptomlindring, men ser ikke ut til å hindre utvikling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt til radiografisk spondyloartritt. Symptomlindrende behandling med NSAIDs gir ofte god effekt, men enkelte kan ha behov for andre legemidler som salazopyrin, metotreksat, eller kortisonsprøyter. Noen pasienter har behov for behandling med biologiske legemidler (4). I gjeldende anbefalinger fra LIS TNF BIO er aktuelle biologiske legemidler ved ikke-radiografisk aksial spondyloartritt adalimumab, etanercept, certolizumab og golimumab (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

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

Det foreligger to fullførte norske hurtige metodevurderinger av virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2015_024](#), [ID2015_004](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

Det er identifisert en relevant, pågående internasjonal metodevurdering ((10).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (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
Voksne med ikke radiografisk aksial spondyloartritt, Pasientene må ha blitt behandlet med minst 2 ulike NSAIDs uten adekvat respons. Pasienter som er tidligere behandlet med TNF-alfa-hemmer må ha opplevd inadekvat respons (N=555).	To grupper: -Sekukunimab 150 mg subkutant administrert hver uke i 4 uker, etterfulgt av 150 mg administrert subkutant hver måned. -Sekukinumab 150mg administrert subkutant hver måned.	Placebo 150 mg subkutant administrert hver uke i 4 uker, etterfulgt av 150 mg administrert subkutant hver måned.	Andel TNF-naive pasienter som når ASAS40 ¹ -respons etter 16 og 40 uker.	NCT02696031 , Fase III-studie.	Estimert fullført desember 2020.

¹ASAS40: 40 % eller høyere forbedring i 3 av 4 sykdomsdomener ved ankyloserende spondyliitt.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- (1) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/secukinumab/>
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>
- (3) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_no.pdf
- (4) <https://helse-bergen.no/behandlinger/bekhterevs-sjukdom-og-andre-spondyloartrittar>
- (5) <https://www.spondyliitten.no/om-spondyloartritt/aksial-spondyloartritt-bekhterevs-sykdom-ikke-radiografisk-spondyloartritt/>
- (6) <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/TNF%20BIO-anbefaling%202019.pdf>
- (7) Ashany D, et al. (2019). The Effect of TNF Inhibition on Bone Density and Fracture Risk and of IL17 Inhibition on Radiographic Progression and Bone Density in Patients with Axial Spondyloarthritis: a Systematic Literature Review. Curr Rheumatol Rep. 21(5), 20.
- (8) Wang S, et al. (2018). Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 37(2), 439-450.
- (9) Cantini F, et al. (2017). Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 47(2), 183-192.
- (10) Secukinumab for treating non-radiographic axial spondyloarthritis [ID1419]. (2019). (Proposed [GID-TA10457]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 06. september 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10457/documents>
- (11) <http://www.io.nihr.ac.uk/report/secukinumab-for-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-second-or-subsequent-line/>

Dato for første publisering 25.10.2019

Siste oppdatering 25.10.2019

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. 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](#).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_120

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2015. NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 210-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_121 Ramucirumab (Cyramza) til førstelinjebehandling av metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med erlotinib. Metodevarsel.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Erlotinib er standard førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft med EGFR-mutasjon. Det er antatt at tillegg av ramucirumab til erlotinib kan forbedre effekten av erlotinib ved å utsette eller undertrykke forekomsten av resistens-mutasjoner i EGFR.
- Pågår en fase III studie med publiserte resultater i Lancet Oncol desember 2019.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill om at det er klinisk behov for metoden. Dacomitinib er nylig besluttet innført. Siden dacomitinib gir omtrent samme forbedring av PFS så vil det være mer interessant å se på denne metoden når langtidsdata foreligger fra de aktuelle studiene.

Samlet vurdering/prioritering: Aktuell for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt-Norge RHF:

Faglig innspill om at i prinsippet ja mht klinisk behov for metoden, der ulike behandlinger kan gis som persontilpasset terapi ved lungekreft. Det eksisterer kun en fase III studie som er publisert nå, med positivt resultat vedr progresjonsfri overlevelse. Det eksisterer andre medikamenter for samme indikasjon som har tilsvarende effekt i monoterapi (eksempelvis osimertinib).

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metode i tråd med SLVS anbefaling støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

NYE METODER

Retningslinjesekretariatet: Påvirker Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oppdatert sist: 25.10.19. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene siden 01.07.2015.

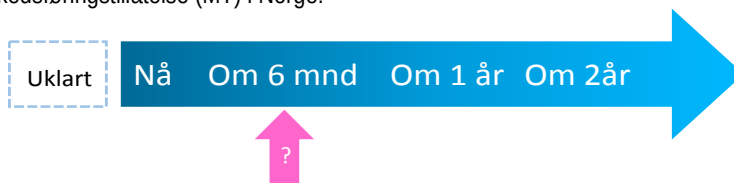


Ramucirumab (Cyramza) til førstelinjebehandling av metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med erlotinib

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Luftveier
Virkestoffnavn: ramucirumab
Handelsnavn: Cyramza
ATC-kode: L01XC21 (monoklonale antistoffer)
MT søker/innehaver: Eli Lilly Netherlands B.V. (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (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

Ramucirumab er et humant IgG1 monoklonalt antistoff, som spesifikt binder og blokkerer vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-reseptor 2. Tumorer kan produsere vekstfaktorer som aktiverer VEGF-reseptorer. Dette gir økt blodtilførsel (økt vaskularisering), tumorvekst og spredning. Legemidler som blokkerer VEGF-reseptorer kan motvirke effekten av vekstfaktorene (anti-angiogen effekt) og dermed gi reduksjon av tumorvekst og spredning (2). Cyramza er fra før godkjent for behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i kombinasjon med docetaxel etter platinabasert kjemoterapi, ventrikkeltkreft/adenokarsinom i gastroøsofagal overgang, og kolorektalkreft (2). Dette varselet omhandler en indikasjonsutvidelse for ramucirumab i kombinasjon med erlotinib til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC med aktiverende mutasjon i epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Erlotinib er standard førstelinjebehandling av NSCLC med EGFR-mutasjon. Det er antatt at tillegg av ramucirumab til erlotinib kan forbedre effekten av erlotinib ved å utsette eller undertrykke forekomsten av resistens-mutasjoner i EGFR (3). Ramucirumab gis intravenøst, mens erlotinib administreres peroralt.

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 2017 ble 3214 nye tilfeller registrert (4). Av disse har omtrent 7.5% EGFR aktiverende mutasjon (5). Median alder ved diagnose var 71 år for begge kjønn (perioden 2012-2016). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk (4).

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i 2018, beskriver norske retningslinjer for behandling av NSCLC (5). Førstelinjebehandling ved NSCLC med EGFR-mutasjon er erlotinib, gefitinib eller afatinib.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2015_012](#), [ID2017_099](#), [ID2015_031](#), [ID2015_036](#), [ID2018_132](#))

Vi har identifisert norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2018_005](#), [ID2018_094](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 3)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med EGFR- mutert ikke-småcellet lungecancer (estimert N = 543)	Ramucirumab 10 mg/kg intravenøst hver andre uke i kombinasjon med 150 mg erlotinib daglig.	Placebo intravenøst hver andre uke i kombinasjon med 150 mg erlotinib daglig.	Progresjonsfri overlevelse	NCT02411448 Fase 3	Januar 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

1. Cyramza - Non-small cell lung cancer (NSCLC), EGFR mutation-positive metastatic - first-line in combination with erlotinib. (16. juli 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 01. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ramucirumab/>
2. Cyramza: European public assessment report, European Medicines Agency. Hentet 26. september 2019, fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf
3. [Ramucirumab in addition to erlotinib for EGFR mutation-positive metastatic non-small-cell lung cancer](#). (2019). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
4. Kreftregisteret. Fakta om kreft – lungekreft: Kreftregisteret. Hentet 18. februar 2019, 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](#). (2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2787). Oslo: Helsedirektoratet.

Dato for første publisering 25.10.2019

Siste oppdatering 25.10.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_121

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oppdatert sist: 25.10.19.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 988 22 164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, indikasjonsutvidelse endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer: 211-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	FHI v/ Martin Lerner
Dato:	02.12.2019

Sak 135-19. ID2016_080

MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi

Hva saken omhandler i korte trekk

Denne metoden ble presentert som et metodevarsel 14.11.2016 (sak 135-16), oppdrag om hurtig metodevurdering ble gitt, men dokumentasjonspakke ble aldri levert.

Metodevarselet ble oppdatert juni 2019. I dette ble det beskrevet at dokumentasjonsgrunnlaget for metoden nå er større enn da varselet først ble laget i 2016, men uklar regulatorisk status for den ene metoden (Visualase Thermal Therapy System (Medtronic)) og den andre metoden (NeuroBlate System (Monteris Medical)) har ingen CE-merking og produsenten har for tiden ingen planer for lansering i Norden.

Beslutning i Bestillerforum RHF (26.08.2019) var:

Oppdraget om hurtig metodevurdering er avsluttet da firma ikke har levert dokumentasjon.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Etter ovennevnte beslutning kontaktet Hjernesvulstforeningen Sekretariatet for Nye Metoder og informerte om at Visualase Thermal Therapy System (Medtronic) har CE-merking og henviste til en pressemelding om at Karolinska Universitetssykehuset i Sverige har startet å ta i bruk metoden. Hjernesvulstforeningen ønsket videre at saken skulle tas opp igjen.

Etter et fornyet forsøk til å kontakte Medtronic, er det nå bekreftet at produktet har CE-merking og at behandlingen tilbys i Sverige, i Hellas og på 3 sentre i Sveits (se svar fra Medtronic som vedlegg).

På bakgrunn av disse tilkomne opplysninger ønsker vi å få avsjekket påny med Bestillerforu RHF om metoden likevel burde vurderes? Alternativt, kan det gjøres en oppsummering av de tidligere identifiserte 4 systematiske oversiktene (fra 2016-2019) og Rapid Review fra Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2019) som et første skritt før videre håndtering av saken.

VISUALASE MR vägled laserablation

Medtronic

Stockholm den 17 oktober 2019

Härmed önskar Medtronic besvara Folkinstitutets frågor.

Medtronic har ett FDA godkännande sedan flera år tillbaka för produkten Visualase, dvs. MR-vägled laserablation. Det är en minimalinvasiv metod istället för öppen kirurgi, och är en etablerad metod på flera sjukhus i USA vid behandling av hjärntumörer och epilepsi som kräver kirurgiskt ingrepp.

Visualase fick CE-märkning i april 2018.

Visualase är anskaffat till Karolinska Universitetssjukhus för att kunna erbjudas som en behandling inom tumörkirurgin när det bedöms aktuellt för patienten. Således är det inte inom ramen för klinisk forskning. Vi har fått godkänt av överläkaren, Dr. Margret Jensdottir att lämna ut hennes kontaktuppgifter om ni önskar dialog, gällande etableringen av Visualase på Karolinska universitetssjukhuset. Kontaktuppgifter: margret.jensdottir@sll.se

Sedan CE-märkningen, är Visualase idag etablerat på ett antal centra i Europa, och några av dem är följande sjukhus;
CHUV, Lausanne i Schweiz
Lugano Hospital i Schweiz
University hospital of Zurich i Schweiz
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm i Sverige
Metropolitan, Aten i Grekland

Grunderna för bedömning och introduktion av Visualase har varit att den nya minimalinvasiva operationstekniken gör att det är möjligt att behandla tumörer som är otillgängliga för öppen kirurgi på grund av djup eller känslig lokalisering. Eftersom Visualase-procedurer styrs av MRI bilder genom att patienten ligger i en MR-kamera som övervakar patienten under hela proceduren, kan proceduren ge exakt och kontrollerad ablation. Referenser 1-10 enligt nedan.

Vi hoppas kunna erbjuda denna teknologi till patienter i Norge i framtiden, och för diskussioner med relevanta vårdgivare.

Med vänliga hälsningar,

Anne-Lie Öberg,
Government affairs manager
anne-lie.oberg@medtronic.com
+46 70 431 00 17

Astrid Holm
Sr Reimbursement Analyst
astrid.l.holm@medtronic.com

Sören Foxmar
Nordisk försäljningschef
soren.foxmar@medtronic.com

- 1 Carpentier, A., et. al. Real-time magnetic resonance-guided laser thermal therapy for focal metastatic brain tumors. Neurosurgery July 2008; 63:521-529.
- 2 Carpentier, A., et. al. MR-guided laser-induced thermal therapy (LITT) for recurrent glioblastomas. Lasers in Surgery and Medicine 2012; 44:361-368.
- 3 Curry, D., et. al. MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. Epilepsy & Behavior 2012; 24:408-414.
- 4 Esquanazi, Y., et. al. Stereotactic laser ablation of epileptogenic periventricular nodular heterotopia. Epilepsy Research 2014; 108:547-554.
- 5 Fabiano, A. and Alberico, R. Laser-interstitial thermal therapy for refractory edema from post-radiosurgery metastasis. World Neurosurgery 2014; 1.E1-1.E4; www.worldneurosurgery.org.
- 6 Gonzalez-Martinez, J., et. al. Robot-assisted stereotactic laser ablation in medically intractable epilepsy: operative technique. Neurosurgery Publish Ahead of Print 2014; DOI: 10.1227/NEU.0000000000000286.
- 7 Jethwa, P., et. al. Treatment of a supratentorial primitive neuroectodermal tumor using magnetic resonance-guided laser-induced thermal therapy. J Neurosurg Pediatrics 2011; 8:468-475.
- 8 Rao, M., et. al. Magnetic resonance-guided laser ablation improves local control for post-radiosurgery recurrence and/or radiation necrosis. Neurosurgery Publish Ahead of Print 2014; DOI: 10.1227/NEU.0000000000000332.
- 9 Torres-Reveron, J., et. al. Stereotactic laser induced thermotherapy (LITT): a novel treatment for brain lesions regrowing after radiosurgery. J Neurocol 2013; 113:495-503.
- 10 Wilfong, A. and Curry, D. Hypothalamic hamartomas: Optimal approach to clinical evaluation and diagnosis. Epilepsia 2013; 54(Suppl. 9): 109-114.

Fra: Hjernesvulstforeningen
Til: [HSORHF PB Nye Metoder](#)
Kopi: [Rolf J. Ledal](#); [styret](#); [Vigdis Amundsen](#)
Emne: Re: Metodevarsel ID2016_080, oppfølging av prosessen
Dato: 18. november 2019 13:05:34

Takk skal du ha. Her er ingen tid å miste. Vi har pasienter som etter det vi kan se vil være avhengige av et slikt behandlingstilbud, spesielt de med høygradige gliomer og gjenvekst etter stråling og hvor kjemoterapi har mindre nytte.

Mvh
Rolf J. Ledal
Generalsekretær

18. nov. 2019 kl. 10:39 skrev HSORHF PB Nye Metoder
<nyemetoder@helse-sorost.no>:

Hei,

Henviser til mail under.

Tusen takk for informasjonen. Folkehelseinstituttet har undersøkt mer rundt saken og også kontaktet firmaet Medtronic.

Vi tar denne saken opp igjen i Bestillerforum RHF sitt møte 16. desember – da tar vi med mailen deres under.

Vi holder dere oppdatert om beslutningen etter møtet 16. desember.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

<[image001.jpg](#)>

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Fra: Rolf J. Ledal <rolf.ledal@hjernesvulst.no>

Sendt: 4. oktober 2019 11:34

Til: folkehelseinstituttet@fhi.no; HSORHF PB Nye Metoder <nyemetoder@helse-sorost.no>

Kopi: post@hjernesvulst.no; 'styret' <styret@hjernesvulst.no>; 'Vigdis Amundsen' <vigdisa@hjernesvulst.no>

Emne: Metodevarsel ID2016_080, oppfølging av prosessen

God formiddag!

Hjernesvulstforeningen har registrert at det nå ved Karolinska sjukhuset har blitt tatt i bruk en ny metode som FHI opprinnelig metodevarslet i 2016 og som Bestillerforum hadde som sak 135-16 og senere sak 135-19. Vi leser i oppdatert metodevarsel fra 27.06.2019 følgende:

Oppdatering per 27.06.2019: Visualase Thermal Therapy System (Medtronic) har en registrert klasse 2 recall i september 2018 på grunn av risikoen for å spre varmeenergi til omgivende vev. Forsøk på å kontakte produsenten for å få klarlagt statusen til dette problemet, samt eventuell markedstilgjengelighet, er gjort uten å lykkes. NeuroBlate System (Monteris Medical) fikk en tilbakekalling (class 1 recall) i mars 2018 på grunn av uventet varmeutvikling. En ny, tilpasset, probe ble lansert oktober 2018 og denne har fått FDA godkjenning. Metoden har ingen CE-merking og produsenten har for tiden ingen planer for lansering i Norden.

I artikkelen som er lenket under vises det til at CE-merking nå er gjennomført og at utstyret og metoden nå er tilgjengelig for bruk i Europa.

<https://news.cision.com/se/karolinska-universitetssjukhuset/r/karolinska-universitetssjukhuset-forst-i-norden-med-att-anvanda-laserbehandling-av-hjartumor.c2923542>

Hjernesvulstforeningen vil med dette etterspørre videre prosess og ønsker selvsagt også en rask saksgang frem til en positiv beslutning i Beslutningsforum. Vi blir noe bekymret for at prosessen har stoppet opp når vi leser i protokollen fra Bestillerforum for sak 135-19 følgende:

Sak 135-19. ID2016_080_MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi. Oppdatert metodevarsel. Til drøfting. Beslutning: Oppdraget om hurtig metodevurdering er avsluttet da firma ikke har levert dokumentasjon.

Denne metoden representerer etter det vi kan se en unik mulighet for å foreta kirurgiske inngrep på pasienter som i dag står uten reelle alternativer og vil med dette kreve at saken tas opp til fornyet behandling og føres frem til en snarlig positiv beslutning.

Vi imøteser en snarlig bekreftelse på at vår henvendelse tas til følge.

Mvh
Rolf J. Ledal
Generalsekretær

Hjernesvulstforeningen

Tlf: +47 459 07 412

E-post: rolf.ledal@hjernesvulst.no

Saksnummer: 215

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	FHI v/ Martin Lerner
Dato:	03.12.2019

Sak 153-19. ID2019_086

Intrakoronar litotripsi

Hva saken omhandler i korte trekk

Videreutvikling av konvensjonell perkutan koronar intervensjon (PCI) hvor integrerte elektroder i ballongkateter gir sjokkbølger (litotripsi) som bryter ned kalkavleiringer på innsiden av blodkaret. Denne metoden ble presentert som et metodevarsel 21.10.2019 (sak 153-19). Oppdrag om metodevurdering ble gitt, men Folkehelseinstituttet ble bedt om å komme tilbake med nivå for vurdering.

Tidligere oversiktlig litteratursøk viser at dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset til en systematisk oversikt over litotripsi som inkluderer koronararteriesykdom (publisert i mai 2019 med søk opp til juli 2018). Nå for tiden finnes det bare noen case reports/series, men resultatene fra en multicenter RCT er forventet i desember 2021. Alle disse er finansiert av produsenten.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Det foreligger informasjon om at metoden på kort tid fått en bred nasjonal etablering i Norge. Gitt det begrensede dokumentasjonsgrunnlaget burde nivå for å løse oppdraget være at FHI gjør en forenklet metodevurdering med et litteratursøk fokusert mot primærstudier utført etter juli 2018 og raskt oppsummerer funnene med hensyn til effekt og sikkerhet inkludert den publiserte systematiske oversikten. Det er ønskelig med innspill fra Bestillerforum RHF om det er behov for å involvere kliniske eksperter og / eller leverandører i arbeidet med prosjektet.

Saksnummer: 216-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	06.12.2019

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.

Beslutning i Bestillerforum RHF (22.10.2018):

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for 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.

Innspill fra firma (utdrag) – hele innspillet vedlagt:

Metodevarselet omhandler en svært begrenset endring i den allerede godkjente indikasjonen for behandling av pasienter med Glanzmanns trombasteni. Lidelsen er særdeles sjelden, anslagsvis prevalens er 1:1 000 000. Dokumentasjonsgrunnlaget er basert på et prospektivt observasjonsregister og litteratur referanser og utgjør således ikke et egnet dokumentasjon for en metodevurdering som etterspurt.

Metodevarselet er basert på en meget begrenset endringen i en av indikasjonene for NovoSeven og Novo Nordisk er av den oppfatning at dette ikke utgjør et hensiktsmessig grunnlag for en metodevurdering.

Vedlegg:

1. Innspill fra firma.

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2018_091
Metodens tittel:	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

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Novo Nordisk Scandinavia AS
Organisasjonsnummer:	
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Novo Seven®
Kontaktperson med kontakthinformatjon:	Jan Marcus Sverre Mail: jns@novonordisk.com Tlf: 41471828

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja
I så fall: Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: 2001 Godkjente indikasjoner fra 2018: NovoSeven er indisert for behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos følgende pasientgrupper: • hos pasienter med medfødt hemofili med inhibitorer mot koagulasjonsfaktor VIII eller IX > 5 "Bethesda Units" (BU) • hos pasienter med medfødt hemofili som forventes å ha høy anamnestic respons på administrasjon av faktor VIII eller faktor IX • hos pasienter med ervervet hemofili • hos pasienter med medfødt mangel på faktor VII 3 • hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodpladettransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig.

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Ja
Hvis legemidlet er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Novo Seven har hatt markedsføringstillatelse fra 2001 og indisert for behandling av pasienter med Glanzmanns trombasteni fra 2004. Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk: OUS initierer og monitorerer behandling med NovoSeven på landsbasis

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?
I så fall beskriv: NovoSeven er rangert som 1.valg i LIS anbud 1912 Blodkoagulasjonsfaktorer

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?
I så fall hvilke(n): Nei

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?
Det henvises til metodevarselet for NovoSeven med ID2018_091 Novo Nordisk gjør oppmerksom på at dette metodevarselet er basert på en begrenset indikasjonssendring i en allerede godkjent indikasjon. <i>NovoSeven® (rFVIIa) fikk i 2004 godkjent følgende indikasjoner:</i> «NovoSeven er indisert for behandling av blødningsepisoder og for å forhindre blødninger ved kirurgi eller invasiv undersøkelse hos følgende pasientgrupper • hos pasienter med medfødt hemofili med inhibitorer mot koagulasjonsfaktor VIII eller IX > 5 BU • hos pasienter med medfødt hemofili som forventes å ha høy anamnestic respons på administrasjon av faktor VIII eller faktor IX • hos pasienter med ervervet hemofili • hos pasienter med medfødt mangel på faktor VII • hos pasienter med Glanzmanns trombasteni med antistoffer mot GP IIb-IIIa og/eller HLA, og som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon». I 2018 godkjente EMA en indikasjonssendring som omhandler behandling av pasienter med Glanzmanns trombasteni. Indikasjonen ble endret til følgende: • hos pasienter med Glanzmanns trombasteni som har vært eller er refraktær mot blodplatetransfusjon, eller hvor blodplater ikke er tilgjengelig Grunnlaget for EMAs godkjenning av denne Type 2 variasjonen (indikasjonssendringen) fremkommer i «Assessment report NovoSeven International non-proprietary name: eptacog alfa (activated) Procedure No. EMEA/H/C/000074/II/0104”: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/novoseven-h-c-000074-ii-0104-epar-assessment-report-variation_en.pdf) “Extension of Indication to include patients with Glanzmann’s thrombasthenia without antibodies to platelets, or where platelets are not readily available, is based on a prospective observational registry and literature references”.

Som det fremkommer av det aktuelle metodevarselet og beskrivelsen av medfødte blodplatedefekter (Trombocyttdefekter) fra Senter for sjeldne sykdommer (<https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Trombocytt sykdommer/8563>) er Glanzmanns trombasteni en arvelig og meget sjelden lidelse. Det er estimert at prevalens av (ikke insidens slik det anføres i metodevarselet) er ca 1: 1 000 000 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501245/>

Metodevarselet omhandler således en svært begrenset endring i den allerede godkjente indikasjonen for behandling av pasienter med Glanzmanns trombasteni. Lidelsen er særdeles sjelden, anslagsvis prevalens er 1:1 000 000. Dokumentasjonsgrunnlaget er basert på et prospektivt observasjonsregister og litteratur referanser og utgjør således ikke et egnet dokumentasjon for en metodevurdering som etterspurt.

Metodevarselet er basert på en meget begrenset endringen i en av indikasjonene for NovoSeven og Novo Nordisk er av den oppfatning at dette ikke utgjør et hensiktsmessig grunnlag for en metodevurdering.

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

I så fall beskriv kortfattet:

Som det fremkommer av metodevarselet finnes det alternativer til behandling av blødninger hos pasienter med Glanzmanns, man er imidlertid tilbakeholden med å gi blodpladetranfusjoner fordi pasientene lett kan danne antistoffer mot blodplatene.

Øvrige kommentarer

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

Nei, dokumentasjonen for indikasjonsendringen utgjør ikke grunnlag for en hensiktsmessig metodevurdering.

Interesser og eventuelle interessekonflikter

-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

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

Beskriv kortfattet:

Jan Marcus Sverre er ansatt i firmaet Novo Nordisk som er leverandør av Novo Seven®

Sted, dato

Oslo, 19/11-2019

Firmanavn

Novo Nordisk

Navn

Jan Marcus Sverre

Tlf 41 47 18 28

Mail: jnsv@novonordisk.com

Saksnummer: 217-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sykehusinnkjøp, LIS
Dato:	06.12.2019

ID2019_010 Avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk Merkelcellekarsinom.

Anbefaling om revurdering fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vi viser til flg. beslutning i Bestillerforum RHF (ID2019_010):

Beslutning i Bestillerforum RHF (25.02.2019)

Forslag om revurdering av avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellecarcinom blir tatt opp igjen i Bestillerforum RHF dersom det blir gitt en betydelig prisrabatt som vil gjøre det formålstjenelig å gjøre en hurtig metodevurdering.

Merck AB/ Pfizer har kommet med et pristilbud som tilsier en ny metodevurdering, og det foreligger kliniske data med lengre oppfølgingstid. Forutsatt at leverandøren er i stand til å levere dokumentasjon som er nødvendig for at Legemiddelverket kan gjøre en vurdering av relativ effekt og kostnadseffektivitet, anbefaler vi en revurdering av ID2019_010 ref. ID2017_057.

Vedlegg:

- Forslag (datert 16.01.2019)
- Oppsummering til Bestillerforum RHF 25.02.2019

Saksnummer 22-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_010_ Avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellecarcinom. Revurdering (forslagsskjema)

Kort om metoden fra forlagsskjemaet:

- Forslagsstiller: Merck og Pfizer
- Avelumab er indisert som monoterapi hos voksne med metastatisk merkelcellekarsinom (mMCC), dvs. ingen avgrensning på behandlingslinjene.
- Nytt behandlingsprinsipp for indikasjonen
- I den første metodevurderingen mottok SLV dokumentasjonen som dekket hele indikasjonen [ID2017_057](#) (link).
- SLV anbefalte forslagsstillerne å innsnevre pasientgrunnlaget til kun 2. linje behandling av mMCC. Kravene til oppdatert dokumentasjon ble presisert og akseptert av forslagsstillere.
- Per i dag finnes det ikke nasjonale faglige retningslinjer for MCC. Dagens behandling består av kjemoterapi.
- Ønsker en vurdering av hvorvidt Avelumab representerer et kostnadseffektivt alternativ til behandling av mMMC sammenlignet med kjemoterapi.
- Estimert pasientpopulasjon i Norge: ca. 8 personer.
- Estimert budsjettkonsekvens: ca. 9 mill NOK i merutgifter i det 5. året.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering: (Hele vurderingen vedlagt)

- Per dag i dag finnes det ingen kurativ behandling for mMMC. Trippelbehandlingen av syklofosamid, epirubisin og vinkristin er ansett som 2. linjebehandling i norsk klinisk praksis.
- Legemiddelkostnad: se vedlagt egnethetsvurdering
- Leveranse av oppdatert dokumentasjon er estimert til mars 2019.
- I tillegg til eksisterende dokumentasjon, skal det leveres inn: oppdatert litteratursøk, justering av parametriseringsfunksjon i den helseøkonomiske modellen, samt en tilleggsanalyse som viser en justert sammenligning mellom behandlingsarmene (også sendt til NICE).

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering:

Revurdering av hurtig metodevurdering støttes.

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:

Inge faglige innspill

Samlet vurdering/prioritering:

Revurdering av hurtig metodevurdering støttes.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Nytt handlingsprogram for hode-halskreft. (Ikke publisert. Sendes ut på høring februar/mars 2019).

Nåværende handlingsprogram for nevroendokrine svulster utgår kun fra fordøyelsessystemet, og omfattes ikke per i dag.

Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 15.07.2017. Forslag påvirker ikke plassering av 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 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):

Merck AB, som i forbindelse med dette legemidlet har inngått et samarbeid med Pfizer

Navn på kontaktperson:

Helen Løwig (Merck) og Jens Torup Østby (Pfizer)

Telefonnummer:

Helen Løwig, 909 28 910
 Jens Torup Østby, 971 29 378

E-postadresse:

Helen.lowig@merckgroup.com
 Jens.TorupOstby@pfizer.com

Dato og sted:

Oslo, 16. januar 2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Bavencio i behandling av metastatisk merkelcellecarcinom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Refusjon av 2. linjebehandling med Bavencio ved metastatisk merkelcellekarsinom.

Basert på tilbakemelding fra Legemiddelverket ønsker vi å supplere eksisterende dokumentasjon med en tilleggsanalyse (også sendt til NICE) slik at Bavencio kan vurderes som 2. linjebehandling for mMCC. Analysen vurderes av SLV å være mer i tråd med deres retningslinjer for dokumentasjon til metodevurderinger. Ved forrige metodevurdering ble det søkt om godkjenning for både 1. og 2. linjebehandling, samt gjort en naiv direkte sammenligning av to behandlingsarmer fra ulike studier, mens tilleggsanalysen nå vil gjøre en justert sammenligning av de samme behandlingsarmene for å tilfredsstille Legemiddelverket sine retningslinjekrav. Justeringen vil gjøres ved en Weibull-regresjon basert på inklusjonskriteriene i studien. I tillegg skal det sendes inn et oppdatert litteratursøk som skal bidra til en mer presis fremvisning av tilgjengelig publisert dokumentasjon for kjemoterapi som komparator.

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?)

For metastatisk MCC (mMCC), som Bavencio er indisert for, finnes det ingen etablerte kurative behandlinger, og det finnes heller ingen etablerte retningslinjer. Varierende kjemoterapautiske behandlingsregimer ment for småcellet lungekreft (SCLC), som er ansett som en nevroendokrin krefttype, er blitt evaluert og inkluderer i varierende grad cisplatin, carboplatin og etoposid. Disse regimene har gjerne en høy responsrate (opptil 75%) og kort varighet. I tillegg til høy toksisitet for eldre pasienter. I NCCN (2016) blir det fremhevet at det ikke finnes tilstrekkelig data som kan vise at kjemoterapeutiske behandlingsregimer forbedrer tilbakefalls- og overlevelsessjansen for MCC-pasienter med fjerntliggende metastaser. Trippelbehandlingen cyclophosphamide, epirubicin og vincristin, ofte referert til som ECO, er ansett som andrelinjebehandling (2L) i Norge, og pasienter som har progrediert på 1L blir satt på dette behandlingsregimet.

For pasienter med mMCC representerer Bavencio et nytt terapeutisk behandlingsalternativ, som kan vise til god responsvarighet (OS = 36,1% og PFS = 26%, se utfyllende tekst under punkt 14), med få alvorlige bivirkninger. Delvis- (partial) eller komplett respons ble oppnådd hos rundt 1/3 av pasientene, ved at Bavencio reduserte størrelsen på tumor.

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

Er metoden relevant for utfasing?

☐
☒

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

☒

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

☐

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

☐

Prosedyre

☐

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

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

6. Metodens bruksområde:

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

Godkjent indikasjon: Bavencio er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC). Denne metodevurderingen gjelder kun 2. linjebehandling.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

Dersom Beslutningsforum godkjenner metoden, vil spesialisthelsetjenesten få finansieringsansvaret når Bavencio benyttes i 2. linjebehandling av mMCC.

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

Ja Nei
☐ ☒

Se punkt 14.

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?))

Merkelcellekarsinom er en sjelden, aggressiv nevroendokrin hudkrefttype som er forbundet med en høy tilbakefalls- og mortalitetsrate. MCC blir ansett som en sjelden sykdom med en årlig estimert insidens i Europa på 0.2 – 0.4 per 100 000. Median alder ved diagnostisering er omtrent 75 år, og det er estimert at ved diagnostisering har mellom 5%-12% av pasientpopulasjonen metastatisk sykdom (Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374–85). Når det blir tatt prøver og diagnose for MCC er stilt, blir pasienter i Norge henvist til spesialist (onkolog). Det er ikke antatt at innføringen av Bavencio vil føre til merkbare endringer i infrastruktur, ettersom dette er et injiserende legemiddel i likhet med den vanligste behandlingsmetoden for kjemoterapi.

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.

Hovedproblemstillingen for metodevurderingen bør være følgende: «Er bavencio å anse som kostnadseffektiv monoterapi til 2. linjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom hos voksne, gitt sykdommens absolutte prognosetap?» Se punkt 10 for beskrivelse av pasientpopulasjonen. Komparator vil, som beskrevet under tidligere punkter, være kjemoterapi.

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

Merkelcellekarsinom er en sjelden, og aggressiv nevroendokrin hudkrefttype som er forbundet med en høy tilbakefalls- og mortalitetsrate. Prognosene for mMCC er fortsatt veldig dårlig, og det er registrert en fem års overlevelse på 0- 18% (Schadendorf D, et al. Eur J Cancer. 2017; 71:53-69). I Norge utgjør pasientpopulasjonen (mMCC) omtrent 8 personer, og behandlingspraksisen er basert på forskjellige kjemoterapiregimer. Disse kjemoterapiregimene har gjerne en høy responsrate og kort varighet, i tillegg til en høy toksitet for eldre pasienter. Utover kjemoterapi finnes det ingen godkjente, alternative legemidler.

Responsraten til Bavencio er vist hos ca 33% av pasientene, og varigheten av respons er svært viktig hos disse pasientene, da responsen vist ved behandling av kjemoterapi er kortvarig. Sikkerheten ved bruk av Bavencio er vurdert å være akseptabel og bivirkninger kan håndteres.

EMA (European Medicines Agency) har vurdert at fordelene med Bavenciobehandling er større enn ulempene, og anbefalte derfor at Bavencio ble godkjent for bruk i Europa.

Totalt fem norske pasienter diagnostisert med mMCC har blitt behandlet med Bavencio de siste to årene, i Norge. Før norsk MT ble gitt fikk pasienter mulighet til å motta behandling gratis gjennom et globalt «Extended Access» program. Etter norsk MT donerte Merck/Pfizer legemiddelet til pasienter i påvente av avgjøresle i Beslutningsforum. Tre av pasientene responderte på behandlingen, der en av disse hadde vedvarende respons i ca 18 måneder. 2 pasienter står fortsatt i behandling.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MCC er en sjelden og aggressiv type hudkreft, hvor prognosen for pasienten er avhengig av stadiet på kreften og lokasjon, i tillegg til pasientens alder og generell helsetilstand. For personer diagnostisert med fase IV, metastatisk sykdom er det observert fem års overlevelse på opptil 18% MCC (Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374–85).

Forventet effekt

I hovedstudien som ligger til grunn for søknaden viste 33% av 88 pasienter med mMCC, som tidligere hadde mottatt kjemoterapi, komplett- eller delvis respons på behandlingen med Bavencio.

Hos majoriteten av pasientene var responsen vedvarende (durable). De nyeste data (≥ 2 års oppfølging) viste at responsen var pågående hos alle pasientene ved analysetidspunktet (estimert 67% DOR ≥ 2 -års (95% CI: 46-81). Progresjonsfri overlevelse (PFS) og økt overlevelse (OS) kan indikere langsiktige fordeler ved behandling med Bavencio (1-års PFS rate = 29%, 2-års PFS rate = 26%; 1-års OS rate = 50%, 2-års OS rate = 36%). (Nghiem P, et al. J Clin Oncol. 2018; 36(Suppl 15): Abstract 9507. Data cutoff: 26. september 2017).

Sikkerhet

Sikkerheten til Bavencio ble evaluert hos 1 738 pasienter fra studie JAVELIN Merkel 200, og en fase I-studie (EMR100070-001). I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene fatigue (32,4 %), kvalme (25,1 %), diaré (18,9 %), nedsatt appetitt (18,4 %), forstoppelse (18,4 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (17,1 %), vekttap (16,6 %) og oppkast (16,2 %) (SPC, 2017). Ingen dødsfall relatert til behandling med Bavencio ble observert.

Det ble opprettet et globalt "Expanded Access program" (EAP) NCT03089658, for pasienter med mMCC stadie IV, og sykdomsprogresjon (PD) under eller etter kjemoterapi, eller at de ikke var passende kandidater for kliniske studier eller kjemoterapi. Fortsettelse av Bavenciobehandling ble akseptert for pasienter som hadde en komplett respons (CP), delvis respons (PR), stabil sykdom (SD), eller annen klinisk relevant forbedring, vurdert av behandlende lege.

I den globale EAP populasjonen var ORR (evaluert av behandlende lege) 52.5%, inkludert tre immunkomprimerte pasienter som oppnådde komplett respons (CR) og én som oppnådde delvis respons (PR).

I den europeiske populasjonen var ORR (evaluert av behandlende lege) 54.8%, inkludert to immunkomprimerte pasienter som oppnådde CR og én som oppnådde PR.

Behandlende lege var ansvarlig for å monitorere sikkerhet og effekt og ble bedt om å rapportere bivirkninger til den globale bivirkningsdatabasen. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert i EAP-populasjonen, og sikkerheten til Bavencio i en «real-world setting» er dermed antatt å være konsistente med JAVELIN Merkel 200, og fase I-studien EMR100070-001. (Nathan et al., Poster presented at the 2018 ESMO Congress, 19-23 October, 2018; Munich, Germany, No. 1290P.)

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Totalt gir det en estimert norsk pasientpopulasjon med mMCC på 7,65 (~8) personer.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

I den foreliggende metodevurderingen ble det estimert at Bavencio vil medføre rundt 9 millioner Norske Kroner i merutgifter for helsetjenesten i det femte fulle året med finansiering.

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

MCC vil trolig inngå i nasjonalt handlingsprogram for nevroendokrine svulster og muligens i handlingsprogram for hode-halskreft (ØNH) som begge er under utarbeidelse.

- 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.)

ID2017_057

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

Merck (i samarbeid med Pfizer)

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

18. September 2017

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

Vi skal supplere eksisterende dokumentasjon med en tilleggsanalyse. Det er Statens Legemiddelverk som oppfordrer oss til å fremme forslag om ny metodevurdering før vi sender inn denne tilleggsdokumentasjonen.

Kort forklart ønsker de å se en analyse vi har presentert for NICE i Storbritannia. I analysen vi sendte til SLV gjorde vi en naiv direkte sammenligning av to behandlingsarmer fra ulike studier, mens vi i den nye analysen vil gjøre en justert sammenligning av de samme behandlingsarmene for å tilfredsstille SLV sine retningslinjekrav. Justeringen vil gjøres ved en Weibull-regresjon basert på inklusjonskriteriene i studien.

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.)

Det finnes ingen interessekonflikter utover at vi er leverandører av medikamentet det søkes om.

Saksnummer: 218-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	05.12.2019

Møtereferat fra dialogmøte med Legemiddelindustrien, LMI og med.tek.industrien, Melanor i november 2019.

Sekretariatet for Nye metoder legger ved to møtereferat som orientering til Bestillerforum RHF.

Vedlegg:

1. Møtereferat fra dialogmøte mellom aktørene i Nye metoder og legemiddelindustrien (LMI) 07.11.2019.
2. Møtereferat fra dialogmøte mellom aktørene i Nye metoder og med.tek.industrien (Melanor) 07.11.2019.
3. Svar fra LMI ift. HTA dokumentasjon.

Fra: Line Walen
Til: [Helene Ørthagen](#); [HSORHF PB Nye Metoder](#)
Emne: SV: Bestillerforum RHF: 1. Referat til møtet 16. Desember 2. Informasjon om sak 190-19 fra novembermøtet.
Dato: 6. desember 2019 15:35:59

Hei, Helene

Takk for informasjon. Det passer fint å informere på den måten dere gjør.

Beklager sen tilbakemelding, og takk for påminnelsen.

Vi har en kommentar til sak 190-19 som vi gjerne vil at dere bringer videre til Bestillerforum:

Det er forståelig at Systemet for nye metoder og Legemiddelverket har behov for tilbakemelding om hvorfor HTA-dokumentasjon ikke blir levert. Legemiddelindustrien (LMI) som bransjeforening kjenner imidlertid ikke til hvorfor enkeltfirma ikke leverer dokumentasjon til metodevurderingsprosesser, og det er derfor vanskelig for LMI å svare for firmaene. Det er nok mer hensiktsmessig at Legemiddelverket kontakter aktuelle firma og ber om tilbakemelding. Det LMI gjerne kan bidra med, er på bakgrunn av en liste over aktuelle firma, å oppfordre våre medlemsfirma til å svare på henvendelsen fra Legemiddelverket. Parallelt med dette kan vi forsøke å få innblikk i årsakene våre medlemsfirma oppgir, og på bakgrunn av det undersøke om det er fellestrekk vi kan diskutere med Systemet for nye metoder for å forsøke å finne frem til løsninger, slik at flest mulig legemidler kan vurderes og gjøres tilgjengelige for norske pasienter. LMI fasiliteter gjerne et møte der vi på et overordnet nivå kan utforske hva grunner til manglende innsendelse kan være.

Legemiddelindustrien (LMI) har 63 medlemsfirma blant de nærmere 300 firma som selger legemidler i Norge. Mange av firmaene som ikke er medlemmer hos oss, har ikke kontor eller personell i Norge. Dette er firma vi har liten kjennskap til.

Det kan være flere grunner til at firma ikke leverer dokumentasjon, men generelt kan årsaken antagelig ofte være at firmaene ikke regner det som sannsynlig at deres legemiddel eller indikasjon vil få en positiv vurdering. Om firmaene vurderer denne sannsynligheten som liten, vil de vurdere det sammen med ressursene som kreves for å levere HTA-dokumentasjon. Av og til vil firma dermed mene at det ikke er hensiktsmessig å gjennomføre en metodevurderingsprosess.

Vi ser frem til videre dialog om dette tema.

God helg!

Hilsen Line

Fra: HSORHF PB Nye Metoder <nyemetoder@helse-sorost.no>
Sendt: torsdag 5. desember 2019 08.39
Til: Line Walen <line.walen@lmi.no>
Emne: SV: Bestillerforum RHF: 1. Referat til møtet 16. Desember 2. Informasjon om sak 190-19

fra novembermøtet.

Hei igjen Line,

Se e-post under. Ser at jeg/vi ikke fått noe svar på denne.

God start på dagen.

Med vennlig hilsen

Helene Örthagen

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Fra: HSORHF PB Nye Metoder

Sendt: 26. november 2019 15:12

Til: 'Line Walen' <line.walen@lmi.no>

Emne: Bestillerforum RHF: 1. Referat til møtet 16. Desember 2. Informasjon om sak 190-19 fra novembermøtet.

Hei igjen Line,

To ting:

1. Ref. kommunikasjonen under. Vi inkluderer, til info., referatet fra dialogmøtet 7.11.2019 med sakspapirene til Bestillerforum RHF 16. desember.

2. Sekretariatet ønsker også å informere LMI spesifikt om sak 190-19 fra Bestillerforum RHF 18. november. Protokollen er publisert [her](#) (link), og av protokollen fremgår at sekretariatet skal informere LMI.

Håper det går greit at informasjon om denne saken kommer på denne måten? Gi beskjed hvis ikke, og selvsagt tar dere kontakt hvis noe er uklart.

Med vennlig hilsen

Helene Örthagen

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Referat fra dialogmøte om medisinsk utstyr

Sted: Helse Sør-Øst, Grev Wedels plass 5, Oslo
Tidspunkt: 07.11.2019
Deltakere: Ellen Nilsen, Sekretariatet for Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet for Nye metoder
Barbra Frisvold, Sekretariatet for Nye metoder
Sabrina Johannesen, Helse Vest RHF
Ann Cecilie Sæther, Sykehusinnkjøp HF
Ajsela Imamovic, Helsedirektoratet
Henriette Jovik Ellefsen, Melanor
Tove Ofstad, Helseøkonomiutvalget Melanor / Roche
Vida Hamidi, Folkehelseinstituttet
Øyvind Melien, Folkehelseinstituttet
Michael Vester, Helse Sør-Øst RHF
Helene Örtthagen, Sekretariatet for Nye metoder
Referent: Barbra Frisvold

(Se også de enkelte presentasjonene som vedlegges)

1. Velkommen, presentasjonsrunde og status fra sekretariatet for Nye metoder

Ved spesialrådgiver Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet for Nye metoder

Sekretariatet presenterte sine fokusområder for 2020:

- Beslutningsforum for nye metoder har besluttet en kommunikasjonsstrategi for Nye metoder og det skal fremover utarbeides planer med konkrete tiltak. Dialogmøtene er en del av dette arbeidet, det er ikke planlagt endringer på de møteplassene som er etablert. I denne forbindelse ble det tatt opp om sekretariatet har noen kontakt med Norway Health Tech (NHT) og Oslo Cancer Cluster. Melanor har dialog med NHT om mulige samarbeidsområder hvorav metodevurdering/ Nye Metoder er ett. Melanor underretter gjerne sekretariatet om progresjonen på området.
- Det er i høst arrangert et seminar om brukermedvirkning for pasientorganisasjoner for å øke kunnskapen om systemet og å få innspill til forbedring av brukermedvirkningen. Sekretariatet jobber i samarbeid med Bestillerforum RHF om oppfølging og videre tiltak. Blant annet vil det bli arrangert et nytt seminar som oppfølging til dette.
- På oppdrag fra HOD har Helse Midt-Norge ledet et prosjekt om revurdering av metoder. Dette skal piloteres neste år, i første omgang for kirurgiske prosedyrer. Nye metoder er allerede rigget for revurderinger av metoder.
- Det er igangsatt et arbeid for å vurdere behov og mulige løsninger for ny verktøystøtte og nettløsning for Nye metoder.
- I november arrangeres en workshop for HF-ansatte om mini-metodevurdering som verktøy. Resultater herfra tas opp i Bestillerforum RHF. Sekretariatet vil gi en oppdatering om dette i referansegruppemøtet i januar. Det ble også kommentert at det hadde vært nyttig om konklusjonene og beslutningene til sykehusene hadde vært publisert sammen med mini-metodevurderingen. Per i dag gjøres ikke dette fordi vurderingene som enkeltsykehus gjør lokalt ikke nødvendigvis vil være relevante for alle, det kan også skape forvirring fordi slike beslutninger ikke vil ha status som nasjonale retningslinjer. FHI publiserer bare kunnskapsoppsummeringen og det som vil være felles for alle. Melanor støtter dagens praksis og begrunnelsen for denne. Dette er også et tema som kan løftes på workshopen i november. Det er bare nasjonale metodevurderinger som gir konsekvenser for nasjonale

faglige retningslinjer. En eventuell publisering av lokale beslutninger må i så fall følges av forklaringer. Det ble også påpekt forbedringsmuligheter på nettsiden, for eksempel at man burde ha mulighet til å søke på tema.

- Sekretariatet vil jobbe mer med monitorering fremover. For eksempel er det ønske om å følge med på bruken av metoder som besluttes. Dette kan være utfordrende når det gjelder medisinsk utstyr, men det er viktig at det følges opp. For medisinsk teknisk utstyr kan det være muligheter å få statistikk, for annet utstyr vil det kunne være nødvendig å undersøke med leverandører direkte. Melanor mener det er kritisk å utvikle en oppfølgingsfunksjon for systemet. Uten monitorering har beslutningstakerne ingen oversikt på hvordan avgjørelsene følges opp i praksis, eller grunnlag for å ta rede på hvorfor beslutningene eventuelt ikke følges opp.
- Persontilpasset medisin kommer i stadig større grad og stiller nye krav og utfordringer til Nye metoder. Sekretariatet bidrar med å øke kunnskapen hos aktørene, for eksempel ved å fasilitere møter og seminarer.

2. Hvordan arbeider sykehusinnkjøp HF inn mot Nye metoder

Ved Ann Cecilie Sæther, avdelingsdirektør, Sykehusinnkjøp HF

Sykehusinnkjøp HF presenterte sitt arbeid og fokusområder innen medisinsk utstyr. Organisasjonen er i omstilling og jobber for bedre samkjøring. Anskaffelser er en viktig del av arbeidet til Sykehusinnkjøp HF og det er en del forskjeller mellom hvordan dette foregår for legemidler og medisinsk utstyr. Noe av dette bidrar til utfordringer for anskaffelser av medisinsk utstyr. For legemidler gjøres det nasjonale anskaffelser og kostnadene går på et eget legemiddelbudsjett i HF-ene. For medisinsk utstyr gjøres det en anskaffelse per helseforetak (HF) og kostnadene går over investeringsbudsjettene. Alle avdelinger kan melde inn behov for nytt utstyr mot slutten av hvert år. Anskaffelser av legemidler starter etter at metodevurderingsarbeidet og beslutningsprosess er avsluttet, mens anskaffelser av utstyr først starter etter budsjetttrundene i sykehusene. Ulik praksis, funksjonsfordeling og kunnskap kan bidra til at sykehus har ulike behov for utstyr.

Sykehusinnkjøp HF, medisinsk utstyr har nå en fast dedikert person til stede på alle møtene i Bestillerforum RHF. De forventer at dette vil styrke arbeidet på området. Sykehusinnkjøp HF har også startet et internt arbeid på «Best value procurement» for å vurdere kvalitet og totalkostnad for HF.

Når det gjelder pris på medisinsk utstyr området så er dette utfordrende. Prisene ligger inne i systemene til HF-ene og disse har ikke alltid Sykehusinnkjøp HF tilgang til. Det kan derfor være utfordrende å få tak i pris, spesielt på komparator-utstyr.

Sykehusinnkjøp HF bidrar med veiledning, «best practice» og den merkantile biten av anskaffelser mot HF-ene. Det er fagsiden ved HF-ene som må gjøre kravspesifikasjonen, og det er fagavdelingen på sykehusene som til slutt bestemmer innkjøp.

Det påpekes at regelverket på medisinsk utstyr og IVDR må følges i anskaffelsesprosessen, men at kvalitetskriteriene kan variere. Anskaffelser skal alltid ha kvalitet som et kriterium, men det kan være stor variasjon mellom hva fagavdelinger oppfatter som kvalitet. Eventuelle beslutninger i Beslutningsforum om medisinsk utstyr må formidles ned i organisasjonene for å sikre at anbefalinger følges. En ja-beslutning i Beslutningsforum for nye metoder er ikke et «må-brukes» krav, men en «kan brukes». Det vil si at det er opp til sykehusene om de vil bruke metoden som en del av sin verktøykasse. Per i dag er det ikke slik at beslutninger i Nye metoder nødvendigvis fører til bestillinger og innkjøp. Først må det nå opp lokalt i budsjettprosessene.

Det ble også stilt spørsmål til FHI om arbeidet med arbeidsflyt og flaskehalser i systemet. Det er utarbeidet en rapport som brukes internt i FHI i forbedringsarbeidet.

Innspill fra Melanor:

Det bør være en fordel å gjøre metodevurderinger. I dag er det mye arbeid som følger med bl.a. dokumentasjonspakker, men lite resultater i og med at en ja-beslutning i Beslutningsforum ikke nødvendigvis fører til bestillinger hos leverandør. Det er utfordringer med systemet i dag når det gjelder medisinsk utstyr og det er ønske om å få til forbedringer her. Noe av problemene ligger på anskaffessiden. Det er også uklart hvilke produkter som skal vurderes i systemet, og det er ulik praksis når det gjelder mini-metodevurdering. Disse innspillene tas med tilbake til Bestillerforum RHF.

Etter flere års praktisk erfaring med Nye metoder, mener Melanor det bør foretas en evaluering av systemet. Systemet er svært ressurskrevende, og på bakgrunn av våre erfaringer fra «utstyrsmetodene» som har vært gjennom systemet hittil er det grunn til å vurdere samlet ressursbruk og oppnådde effekter mot mål med Nye metoder. Metodevurdering ansees som et viktig verktøy i helsetjenestens prioriteringsarbeid, og utvidet bruk av systemet ønskes av flere. Vi mener at god, kunnskapsbasert praksis bør legges til grunn i beslutninger om utvikling og bruk av Nye metoder.

3. Status og informasjon fra Folkehelseinstituttet

Ved Vida Hamidi og Øyvind Melien, FHI

- *Status videreutvikling av metodevurderinger*
- *Persontilpasset medisin:*
- *Hvordan løses Companion diagnostics (CDx) med hensyn til metodevurdering?*
- *Grunnleggende krav til utstyr for metodevurdering*

Folkehelseinstituttet la frem status om sitt omstillingsarbeid og arbeidet med videreutvikling av metodevurderinger. Vida Hamidi la frem FHI's erfaringer med oppdrag fra Bestillerforum RHF innenfor persontilpasset medisin og vurdering av diagnostiske tester. Bl.a. er de første oppdragene gitt der det gis oppdrag parallelt til FHI og SLV med å vurdere et legemiddel og tilhørende test. FHI er i dialog med ulike leverandører, det er også relevant å se på in-house tester. Det er også organisatoriske aspekter ved diagnostiske tester. Pris blir en påfølgende diskusjon.

Melanor etterspurte status på FHI's utviklingsarbeid. FHI jobber med arbeidsflyt og med videreutvikling av produktene de ferdigstiller. Metodevarslingsprosessen blir viktig fremover. Det blir også starten av metodevurderingsarbeidet med definisjon av PICO og avgrensning av oppdraget. FHI ønsker å få til en prosess der leverandørene, brukerne og andre aktører er mer involvert før man lager metodevarsler. FHI vil ta kontakt med Melanor og avtale et møte hvor Melanor kan komme med innspill til en slik prosess. Det er også diskutert å ta i bruk utenlandske metodevurderinger som utgangspunkt og å bygge på det nordiske samarbeidet. På vegne av leverandørene ønsker Melanor også å være involvert i dialog omkring utvikling av flere/ alternative produkter fra FHI på området.

4. Status fra Melanor

Ved Henriette Jovik Ellefsen, Melanor

Melanor har nå 4,5 årsverk og har tilknyttet leverandører som har salg til helseforetak og helseinstitusjoner. Totalt har de 150 medlemsbedrifter med 3000 ansatte. Melanor har omorganisert seg internt og endret arbeidsform det siste året, og er fortsatt i prosess med dette.

5. Eventuelt

- Internasjonalt samarbeid på utstyr og metodevurdering: FHI orienterte om internasjonale diskusjoner om metodevurderinger innen medisinsk teknologi og et prosjekt som akkurat er startet innenfor ISPOR.
- Spørsmål fra Roche om statusen for metoder tilknyttet screening og hvor vidt disse skal behandles i Nye metoder. Helsedirektoratet har spilt inn problemstillingen til HOD og vi avventer en tilbakemelding fra dem.
- Det ble avtalt nytt møte om et halvt års tid. Sekretariatet inviterer.

Referat

Sted: Helse Sør-Øst, Grev Wedels plass 5, Oslo
Tidspunkt: 07.11.2019 kl. 12.30 - 15.00
Deltakere: Helene Örthagen, Sekretariatet for Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet for Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet for Nye metoder
Barbra S. Frisvold, Sekretariatet for Nye metoder
Asbjørn Mack, Sykehusinnkjøp HF, LIS
Tommy Juhl Nielsen, Sykehusinnkjøp HF, LIS
Camilla Hjelm, Statens legemiddelverk
Elisabeth Bryn, Statens legemiddelverk
Line Walen, Legemiddelindustriforeningen (LMI)
Gry Stine Kopperud (AbbVie)
Richard Frostad (Celgene)
Jan Marcus Sverre (Novo Nordisk)
Fredrik Arneberg (UCB),
Pål Suseg (Janssen)
Kristin Svanqvist (Amgen)
Michael Vester, Helse Sør-Øst RHF
Sabrina Johannesen, Helse Vest RHF
Ingvild Grendstad, Helsedirektoratet
Vida Hamidi, Folkehelseinstituttet
Gunhild Hagen, Folkehelseinstituttet
Øyvind Melien, Folkehelseinstituttet

Referent: Helene Örthagen, Sekretariatet for Nye metoder

Se også de enkelte presentasjonene som sendes ut sammen med referatet.

1: Velkommen og presentasjonsrunde

2: Positive utviklingstrekk i systemet for nye metoder samt status og fokusområder til aktørene

Legemiddelindustriforeningen(LMI) presenterte eksempler på utviklingstrekk de oppfatter som positive. De trakk for eksempel frem at nyemetoder.no oppdateres raskt, og at det satses på en kommunikasjonsstrategi i Nye metoder. Videre er det positivt at Nye metoder har gått i retning av at det kan komme betingede beslutninger, at Statens legemiddelverk har fått flere stillinger og at differensierte metodevurderingsløp med ulike nivåer er etablert.

Sekretariatet for Nye metoder er nå fulltallig med fire stillinger. Sekretariatet presenterte sine fokusområder for kommende år.

Kommunikasjonsstrategien for Nye metoder er nylig besluttet i Beslutningsforum for nye metoder og publisert på nyemetoder.no. Strategien implementeres og vedlikeholdes av Sekretariatet Nye metoder i nært samarbeid med Sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder. I kommende år skal det utarbeides planer og tiltak. Brukermedvirkning står sentralt

NYE METODER

og i september ble det arrangert et seminar som hadde som formål å informere om Nye metoder og å få inn innspill på hvordan brukermedvirkning kan ivaretas ytterligere i Nye metoder. Det kom mange gode innspill på seminaret og disse følges nå opp. Sekretariatet har en koordineringsfunksjon og vil komme tilbake til hvilke konkrete tiltak som blir besluttet i Bestillerforum RHF.

Helse Midt- Norge RHF har etter oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartement ledet et prosjekt om revurdering av metoder på oppdrag fra departementet. Sekretariatet for Nye metoder og øvrige aktører er koblet på arbeidet.

Ny nettløsning og verktøystøtte. Sekretariatet for Nye metoder har sekretariatsfunksjonen for Nye metoder og drifter nyemetoder.no. Det er behov for å endre nåværende nettløsning. Samtlige aktører og Referansegruppen planlegges involvert i arbeidet.

Mini-metodevurdering er en forenklet type vurderinger som ikke skal brukes til legemidler. Bestillerforum RHF har gitt Sekretariatet og Folkehelseinstituttet i oppdrag å arrangere en workshop om nytten av mini-metodevurderinger for ansatte i helseforetakene. Resultatene fra workshopen vil tas opp i Bestillerforum RHF i januar 2020 samt i neste møte for Referansegruppen og videre oppfølging avklareres etter det.

Sekretariatet for Nye metoder har et monitoreringsansvar. I kommende år vil vi etterstrebe å ha et ekstra fokus her, bl.a. har vi en målsetning om å kunne tilby tall på tidsbruk regelmessig.

Persontilpasset medisin skaper noen nye utfordringer i Nye metoder. Sekretariatet vil i kommende år ha fokus på å bistå der med koordinering og opplæring internt for aktørene.

Statens legemiddelverk (SLV) orienterte om status for arbeidet med metodevurdering. De har hittil i år levert 50 metodevurderingsrapporter til Nye metoder og har 24 saker pågående. De har i tillegg 127 saker der de har bedt om dokumentasjon fra produsent, men ikke fått noe (51 av disse er saker fra 2019). Videre orienterte SLV om at de har ansatt / i gang med å ansette 10 nye medarbeidere.

SLV informerte om deltakelsen i International Horizon Scanning Initiative (IHSI). SLV mottar som regulatorisk myndighet informasjon de kan bruke i metodevarslingsarbeidet gjennom den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA). Metodevurderingsenheter/organer i andre europeisk land ofte ikke har anledning til å motta slik informasjon.

Folkehelseinstituttet (FHI) informerte om at de er varamedlem for SLV i IHSI arbeidet. FHI gjennomfører metodevurderinger av andre metoder enn legemiddel og håper medisinsk utstyr skal bli et prioritert område i IHSI i en nær fremtid, men p.t er legemidler i fokus.

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler(LIS) informerte om at de nå har seks stillinger i avdelingen som jobber opp mot Nye metoder. LIS peker på at en økende mengde metoder i Nye metoder samt mer forenklete vurderinger hos SLV har medført økt arbeidsmengde. LIS ønsker å synliggjøre det arbeid som gjøres med prisnotatene, og planlegger å få på plass et system for monitorering og en logg i prisnotatene tilsvarende den som SLV har. LIS bruker tid

på å gjennomgå foreslåtte prismodeller og utarbeidelse av notater, men også på å vente på etterspurt dokumentasjon fra firmaer.

3: Roller og ansvar i systemet

Sekretariatet for Nye metoder presenterte en kort oppsummering av sentrale roller i systemet. Prosesskartet i Nye metoder ble vist og sammensetningen av Bestillerforum RHF og Beslutningsforum for Nye metoder ble gjennomgått.

LMI begynte å presentere. LMI begynte med å peke på utfordringer som kommer av at legemiddelforvaltningen i løpet av de siste årene har flyttet fra byråkratiet (NAV, Helfo, osv.) til spesialisthelsetjenesten, og dermed fra en rettighetsbasert til et sørge-for-ansvar. Dette er en stor endring for aktørene, blant annet stiller LMI spørsmålstegn ved om kunnskapsoverføringen har vært tilstrekkelig.

LMI etterspør tydeligere mandater for alle aktørene i systemet. På nyemetoder.no er det ikke mandater, kun noen beskrivelser av aktørene og hva de gjør. Formålene er heller ikke med i tilstrekkelig grad, og legemiddelfirmaene er ikke, ifølge LMI, omtalt eksplisitt som aktører på lik linje med for eksempel SLV og FHI.

LMI peker på at firmaene ikke blir tilstrekkelig involvert i metodevarslingsarbeidet og utarbeidelsen av det foreslåtte nivået på metodevurderingen. Hvis ikke firmaene er med i denne prosessen er det ikke sikkert de har anledning til å levere dokumentasjon tilsvarende bestillingen, og LMI spør om dette kanskje kan være en av årsakene til at noen firmaer ikke leverer dokumentasjon.

LMI mener Nye metoder er uforutsigbart for firmaene. Det i sin tur gjør det også vanskelig for firmaene å komme med gode tilbud overfor beslutningstakerne. Iblant opplever firmaer at de får forskjellige svar avhengig av hvem de spør. Noen ganger kan det virke som om det gis oppdrag om en type vurdering først, og så etterspørres en annen type vurdering når metoden behandles i Beslutningsforum for nye metoder. Hvis det er vanskelig å bestemme hvilken type oppdrag som bør gis, eller hvis det ikke er noen dokumentasjon å levere, er det kanskje best ikke å gi et oppdrag i det hele tatt?

Diskusjon etter presentasjonene:

- LIS peker på at det er viktig med tidlig interaksjon mellom firma og både LIS og SLV. Når det er sagt så må det også brukes tid til å bli kjent med og gå i dybden av hver metode. Det er ikke alt det er mulig å vite tidlig i en prosess. LIS sitt syn er at de fleste firmaer har en god dialog med dem fra et tidlig tidspunkt i prosessen, men det varierer.

Usikkerheter noe som sannsynligvis vil øke med det økende antallet nye metoder som kommer, for eksempel innen persontilpasset medisin.

- SLV understreker at det er ønske om en klar beslutning om hvor vidt en metode kan tas i bruk eller ei. Det å utelate å gi et oppdrag er ikke nødvendigvis et godt alternativ da. Oppfylles prioriteringskriteriene så skal metoder gjøres tilgjengelige, det er den overordnede holdningen.
- LMI foreslår at SLV kan be firmaene om å utarbeide metodevarslene etter en etablert mal.

NYE METODER

Det ble delvis gjort tidligere og kan kanskje bidra til å redusere ressursbruken hos SLV. SLV skal se nærmere på dette innspillet.

-FHI informerer om prosessen de nå går igjennom hvor metodevarsler skal utarbeides i to trinn. Utstysleverandørene skal etter planen involveres i forkant av ferdigstillelsen av varsler som skal til Bestillerforum RHF.

4: Metodevurderinger hvor firma ikke leverer dokumentasjon

-SLV orienterte om beslutningen i Beslutningsforum for nye metoder 23.09.2019 hvor SLV blir bedt om å sette en tidsfrist for levering av dokumentasjon.

- Når et legemiddel i Nye metoder får MT, begynner fagdirektørene å motta unntakssøknader. Når firmaene ikke leverer dokumentasjon, kan ikke metodevurderingen påbegynnes.

Unntakssøknader må vurderes med utgangspunkt i dokumentasjon. I påvente av at firmaene leverer dokumentasjon ser fagdirektørene at det er mest hensiktsmessig at SLV foretar jobben med systematisk å innhente og sammenstille tilgjengelig informasjon.

- LMI ønsker å gjøre beslutningstakerne oppmerksomme på at det ikke alltid er enkelt for firmaer å levere en pris på bakgrunn av informasjon/dokumentasjon som er sammenstilt av SLV. Det at en myndighet har foretatt en vurdering kan på den annen side brukes som argument ovenfor selskapets hovedkontor. Det går altså i begge retninger.

5. Samkjøring av forslag og varsler

I en del tilfeller sender firma inn forslag til Nye metoder før SLV har utarbeidet et metodevarsel. Det medfører ekstraarbeid fordi SLV da må lage både en egnethetsvurdering og et eget metodevarsel. I stedet ønsker aktørene at forslaget ikke behandles i Bestillerforum separat, men avventer metodevarselet fra SLV. Det er utarbeidet en standardtekst om dette til nettsiden og i dialog med firmaer som foreslår metoder der det forventes et snarlig metodevarsel. Det understrekes at dette ikke betyr at det skal stenges for å sende inn forslag til metoder, men at det kun gjelder forslag fra firma der det uansett vil foreligge et metodevarsel.

Tekst som foreslås brukt i dialog med firma og på nettsidene:

«For å effektivisere saksbehandlingen i Nye metoder koordinerer sekretariatet for Bestillerforum RHF og Statens legemiddelverk arbeidet med metodevarsling og mottak av forslag på legemidler.

Hvis et legemidelfirma sender inn et forslag om en metode før Statens legemiddelverk har ferdigstilt et metodevarsel, så vil forslaget avvente metodevarselet. Forslag og metodevarsel vil bli lagt frem samlet i Bestillerforum RHF. Statens legemiddelverk vil ikke gjennomføre en egnethetsvurdering da det dekkes gjennom metodevarselet.

Ved å samordne prosessene sikres at alle sider ved saken kommer frem og vi unngår unødig dobbeltarbeid.»

6: Mulighet for nye pris- og betalingsløsninger

LMI presenterte det de oppfatter som trenden, nemlig at legemidler blir godkjent stadig tidligere og med stadig mindre dokumentasjon. Usikkerheten rundt nye legemidler blir dermed større og det må utarbeides pris og betalingsløsninger tilpasset den usikkerheten.

Det blir et gap mellom det de regulatoriske myndighetene trenger for å godkjenne, og det som beslutningstakerne trenger for å kunne fatte en beslutning om innføring. Det er behov for å tenke nytt for å kunne introdusere nye legemidler, ifølge LMI og påpeker videre at flat rabatt ikke er en egnet prismodell i alle tilfeller. Flat rabatt kan for eksempel i noen tilfeller bidra til at legemidler ikke blir tilgjengelige for små pasientgrupper. LMI skisserte ulike alternativer, bl.a. med utfallsbaserte avtaler, der man i større grad kan ta hensyn til usikkerhet. Vektete rabatter eller volumrabatter ble nevnt som alternative modeller.

I følge LIS er dette kjente problemstillinger. Diskusjonen i møtet dreide seg om at det må være en reell risikodeling. LIS går i dag igjennom forslag på modeller som kommer inn. Firmaene må presentere eksempelet på løsninger som er gunstige og fungerer i praksis for myndighetene. Er firmaene villige til å senke prisen når usikkerheten er høy? LMI mener ja, om myndighetene også er villige til å øke i de tilfeller dokumentasjonen viser seg som god etterhvert.

LMI ønsker møte med beslutningstakerne om pris- og betalingsløsninger. LMI oppfatter at de blir henvist til SLV og LIS av beslutningstakerne, og omvendt.

Oppsummering – Oppfølgingspunkter

Noen oppfølgingspunkter kan tas videre nokså direkte etter møtet, og noen punkter må vi komme tilbake til:

- ✓ SLV ser nærmere på hvordan firmaene eventuelt kan involveres ytterligere i metodevarslingsarbeidet. Kan firmaene i større grad utarbeide varslene selv etter fastsatt mal?
- ✓ SLV ser på egnet format for ytterligere å spre informasjon om de forskjellige metodevurderingsløpene. Er tiden inne for å invitere til et seminar på tema?
- ✓ Sekretariatet for Nye metoder og SLV vil fremover samkjøre forslag fra firmaer med metodevarsler som er under utarbeidelse. Sekretariatet legger ut informasjon om dette på nettsidene.
- ✓ LMI ønsker at sekretariatet for Nye metoder videreformidler et ønske om et møte med beslutningstakerne i Nye metoder hvor pris- og betalingsløsninger diskuteres. LMI oppfordres til å skissere utfordringene i et notat. Notatet kan sendes til Sekretariatet for Nye metoder som et utgangspunkt for en videre dialog, eventuelt et møte.
- ✓ LMI utarbeider og sender sekretariatet for Nye metoder et notat med beskrivelser av utfordringer og resultater av dagens system/prismodeller.
- ✓ LMI sender inn de presentasjoner som er holdt i dette dialogmøte til sek. for Nye metoder slik at de, sammen med referatet, kan deles med medlemmene av Bestillerforum RHF.
- ✓ Sek. for Nye metoder og LMI holder kontakt for å fastsette dato for et nytt dialogmøte i kommende halvår.

Saksnummer: 219-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v. Arna S. Desser og Øyvind Melien
Dato:	06.12.2019

Status for og avklaring av ID2019_072: fullstendig metodevurdering om behandling av myelomatose

Hva saken omhandler i korte trekk

Folkehelseinstituttet vil informere om status for prosjektet ID2019_072 fullstendig metodevurdering om behandling av myelomatose og få avklaring om videre framgangsmåte.

Bakgrunn for saken

- Etter møte i Bestillerforum 27.05.2019 ble det bestilt en fullstendig metodevurdering om behandling av myelomatose (ID2019_072) basert på et notat 'Forslag om fullstendige metodevurderinger' (13.06.2019) utarbeidet av Folkehelseinstituttet i samarbeid med Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF. Oppdraget inneholdt ikke en presisering i forhold til pasientpopulasjon (behandlingslinje).
- Folkehelseinstituttet (FHI) startet arbeidet internt august 2019. Vi har fått oppnevnt i alt 4 eksperter og en brukerrepresentant som var på plass i september 2019 og avtalte oppstartsmøte den 18.10.2019. I forberedelsen til oppstartsmøtet hadde vi hatt møter med Statens legemiddelverket (SLV) og Sykehusinnkjøp HF for informasjon og evt. innspill til arbeidet. SLV anbefalte fokus på behandling av nylig diagnostiserte pasienter som ikke er egnet for stamcelletransplantasjon. Sykehusinnkjøp HF anbefalte fokus på behandling av pasienter som har hatt minst en tidligere behandling. Vi tok videre kontakt med Helsedirektoratet med sikte på drøfting med relevant krefthandlingsprogram og ble henvist til ansvarlig for programmet som også er oppnevnt fagekspert i prosjektets fageekspertgruppe.
- Møtet med de oppnevnte fageekspertene og brukerrepresentanten avklarte en misforståelse om omfanget av en fullstendig metodevurdering, nemlig at det er mulig å utføre en fullstendig metodevurdering som dekker de ulike behandlingslinjer i en felles analyse. Etter diskusjon av det som er faglig mulig anbefalte ekspertene fokus på nylig diagnostiserte pasienter som kan få stamcelle-transplantasjon. Ekspertene

NYE METODER

mente at det var på denne gruppen at man kunne få svar på de viktigste behandlingsspørsmål.

- Gitt tre ulike anbefalinger for hvilken pasientpopulasjon en fullstendig metodevurdering bør ha fokus på, er det ønskelig å få bedre oversikt over kliniske studier som finnes for de relevante legemidler, evt. kombinasjoner av legemidler, innenfor de tre anbefalte pasientpopulasjoner for å kunne vurdere hvilke(n) som har tilstrekkelig nok data på klinisk effekt for å støtte en fullstendig metodevurdering. Vanligvis er det randomiserte kontrollerte studier som tolkes som 'tilstrekkelig nok'. Vi har påbegynt et «scopingsøk» for systematiske oversikter av myelomatose-behandlinger publisert fra 2017 tom 2019 for å kunne kartlegge omfang av evidens i forhold til ulike legemidler og ulike pasientpopulasjoner. Søket viser at det finnes 189 systematiske oversikter som må kartlegges og gjennomgås.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Som det fremgår av ovennevnte innspill, er det ulike vurderinger om hvilken pasientpopulasjon som bør metodevurderes. Det er også usikkerhet om det finnes tilstrekkelig nok dokumentasjon på klinisk effekt for at en metodevurdering kan bidra med et relevant kunnskapsgrunnlag. På denne bakgrunn er det ønskelig med en avklaring fra Bestillerforum RHF på hva som bør være foretrukket leveranse(r) blant følgende fire alternativer:

1. **Kartleggingsrapport** over systematiske oversikter for behandling av myelomatose. En kartleggingsrapport kan forhindre at FHI begynner å arbeide med en fullstendig metodevurdering av en utpekt pasientpopulasjon hvor det ikke finnes nok data på klinisk effekt til å støtte en beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder, samt evt. understøtte innkjøpsprosesser. FHI mener at en kartleggingsrapport kan gjennomføres innen første kvartal i 2020.
2. **Fullstendig metodevurdering** av behandling av myelomatose blant **nylig diagnostiserte (1. linje)** pasienter som **ikke er egnet for stamcelletransplantasjon** (anbefalt av SLV). Forventet leveringstid avhenger av hvor mange ulike behandlinger det finnes dokumentasjon for og kompleksiteten av evidensen.
3. **Fullstendig metodevurdering** av behandling av myelomatose blant **nylig diagnostiserte (1. linje)** pasienter som **kan få stamcelletransplantasjon** (anbefalt av fagekspertene). Forventet leveringstid avhenger hvor mange ulike behandlinger det finnes dokumentasjon for og kompleksiteten av evidensen.
4. **Fullstendig metodevurdering** av behandling av myelomatose blant pasienter som har hatt **minst en tidligere behandling** (anbefalt av Sykehusinnkjøp HF). Forventet leveringstid avhenger av hvor mange ulike behandlinger det finnes dokumentasjon for og kompleksiteten av evidensen.

Vurdering

FHI anbefaler at det utføres en kartleggingsrapport før det gis en spesifisering av oppdrag om hvilken av de tre mulige fullstendige metodevurderingene som skal gjennomføres først.