

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

- Sted:** Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen
- Tidspunkt:** Mandag 17. desember. Kl. 15:15-16:45
- Deltakere:** Helse Vest RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Nord RHF v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Rådgiver Camilla Hjelm,
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Spesialrådgiver Thomas Blix Grydeland,
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
Trygve Ottesen, Folkehelseinstituttet
Kåre Birger Hagen, Folkehelseinstituttet
Eva Friberg, Statens strålevern
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Ingrid Dirdal, fagdirektørsekretariatet, Helse Vest RHF
Randi Midtgard Spørck, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Hanna Eikås Klem, Sekretariatet Nye metoder
Lilly Shi, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

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

Sak 192-18 Protokoll fra møte 19. november 2018. *Til godkjenning.*

NYE METODER

- Sak 193-18 Forslag ID2018_113_Dupilumab (Dupixent) ved alvorlig atopisk dermatitt- revurdering.
Til drøfting.
- Sak 194-18 Forslag og metodevarsel ID2018_121_Olaparib (Lynparza) til behandling av kreft med BRCA-mutasjon i eggstokker, eggledere og bukhinne *Til drøfting.*
- Sak 195-18 Metodevarsel ID2018_116_Total kunstig hjerte (Syncardia TAH) som bro til transplantasjon ved dobbeltsidig hjertesvikt. *Til drøfting.*
- Sak 196-18 Metodevarsel ID2018_117_Videokamera sanntids overvåking (AlignRT) for presis intrakraniell stråleknivbehandling. *Til drøfting.*
- Sak 197-18 Metodevarsel ID2018_118_Molekylærprofilering (OncoDEEP) for persontilpasset kreftbehandling. *Til drøfting.*
- Sak 198-18 Metodevarsel ID2018_119_Molekylærprofilering (FoundationOne CDx) for persontilpasset kreftbehandling. *Til drøfting.*
- Sak 199-18 Metodevarsel ID2018_120_Molekylærprofilering (MSK-IMPACT) for persontilpasset kreftbehandling. *Til drøfting.*
- Sak 200-18 Metodevarsel ID2018_122_Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS). *Til drøfting.*
- Sak 201-18 Metodevarsel ID2018_123_Nalokson (VentiZolve) nesenspray til øyeblikkelig hjelp ved opioidoverdose. *Til drøfting.*
- Sak 202-18 Metodevarsel ID2018_124_Tocilizumab (RoActemra) til behandling av barneleddgikt. *Til drøfting.*
- Sak 203-18 Metodevarsel ID2018_125_Pembrolizumab (Keytruda) som kombinasjonsbehandling ved lungekreft. *Til drøfting.*
- Sak 204-18 Metodevarsel ID2018_126_Elotuzumab (Empliciti) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av relapserende eller refraktær myelomatose. *Til drøfting.*
- Sak 205-18 Metodevarsel ID2018_127_Macitentan (Opsumit) til behandling av inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon. *Til drøfting.*
- Sak 206-18 Metodevarsel ID2018_128_Golimumab (Simponi) til behandling av juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt). *Til drøfting.*
- Sak 207-18 Metodevarsel ID2018_129_Talazoparib til behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. *Til drøfting.*
- Sak 208-18 Metodevarsel ID2018_130_Risankizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. *Til drøfting.*
- Sak 209-18 Metodevarsel ID2018_131_Avatrombopag ved trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi. *Til drøfting.*
- Sak 210-18 Metodevarsel ID2018_132_Ramucirumab (Cyramza) som monoterapi til behandling av leverkreft hos pasienter med alfaføtoprotein ≥ 400 ng/ml, etter behandling med sorafenib. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 211-18 Oppdrag om hurtig metodevurdering på ID2018_103_Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. Notat med informasjon om avbestilling av oppdrag *Til informasjon.*
- Sak 212-18 Rapport ferdigstilt på ID2014_040_Panobinostat (Farydak) ved myelomatose i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel. *Rapport vedlagt i egen fil. Til drøfting.*
- Sak 213-18 Evaluering av mini-metodevurderinger som del av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. *Notat fra Oslo Universitetssykehus. Til drøfting.*
- Sak 214-18 Prioritering av metodevurderinger fra FHI. *Til drøfting.*
- Sak 215-18 ID2018_051_Fettsuging (lipektomi) ved kronisk lymfødem. Oppfølging av Sak 102-18 (Bestillerforum RHF 27.08.2018). *Notat fra FHI. Til drøfting.*
- Sak 216-18 ID2018_070_Triclosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon. Oppfølging av Sak 135-18 (Bestillerforum RHF 24.09.2018). *Notat fra FHI. Til drøfting.*
- Sak 217-18 Testing av tumor mutasjonsbyrde (TMB) ved utredning av ikke-småcellet lungekreft. Oppfølging av Sak 171-18 (Bestillerforum RHF 22.10.2018). *Notat / metodevarsel fra FHI. Til drøfting.*
- Sak 218-18 Overføring av legemidler for sjeldne sykdommer. Oppfølging av Sak 124-18 (Bestillerforum RHF 27.08.2018). *Til orientering.*
- Sak 219-18 Eventuelt

Protokoll fra møte i Bestillerforum RHF

Sted: Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen
Tidspunkt: Mandag 19. november kl. 15:40-16:50.
Deltagere: Helse Vest RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Nord RHF v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsleder Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Kåre Birger Hagen
Folkehelseinstituttet v/ Seniorforsker Liv Giske
Statens legemiddelverk v/ Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Rådgiver Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Helse Vest RHF v/ Spesialrådgiver Thomas Blix Grydeland
Helse Vest RHF v/ Seniorrådgiver Ingrid Dirdal
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Lilly Shi
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Karianne Mollan Tvedt
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Ellen Nilsen

Referent: Sekretariatet Nye metoder

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

Sak 175-18 Protokoll fra møte 22. oktober 2018 ble godkjent.

Sak 176-18 Forslag ID2018_107_Bevacizumab (Avastin) som tilleggsbehandling ved avansert livmorhalskreft - revurdering.

Legemiddelkostnadene er ikke lave nok til at bevacizumab (Avastin) kan anses som kostnadseffektivt i dag. Bestillerforum RHF ser ikke behov for å vurdere saken tatt i betraktning dagens prisnivå på legemiddelet.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering. Forumet ser ikke behov for å vurdere saken tatt i betraktning dagens prisnivå.

Sak 177-18 Forslag ID2018_108_Buprenorfin depotinjeksjon til behandling av opioid avhengighet

Beslutning:

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for buprenorfin depotinjeksjon til behandling av opioid avhengighet.

Sak 178-18 Forslag ID2018_114_Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft.

Forslaget foreligger svært tidlig i MT-prosessen. En eventuell bestilling av nasjonal metodevurdering kan vurderes på bakgrunn av metodevarselet som vil utarbeides av Statens legemiddelverk om få måneder.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering. En eventuell bestilling av nasjonal metodevurdering kan vurderes på bakgrunn av metodevarselet som vil utarbeides av Statens legemiddelverk om få måneder.

Sak 179-18 Forslag ID2018_115_Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF-divisjon legemidler (LIS) å utarbeide et kort prisnotat for lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Saken vurderes på nytt på bakgrunn av prisnotatet.

Sak 180-18 Metodevarsel ID2018_109_Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose.

Sak 181-18 Metodevarsel ID2018_110_Ivakaftor (Kalydeco) til behandling av barn, inkludert de under 24 måneder, og voksne med cystisk fibrose.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ivakaftor (Kalydeco) til behandling av barn, inkludert de under 24 måneder, og voksne med cystisk fibrose.

Sak 182-18 Metodevarsel ID2018_111_Lumakaftor/ivakaftor (Orkambi) til behandling av cystisk fibrose hos pasienter over to år som er homozygote for F508 delmutasjonen i CTFR-genet.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lumakaftor/ivakaftor (Orkambi) til behandling av cystisk fibrose hos pasienter over to år som er homozygote for F508 delmutasjonen i CTFR-genet.

- Sak 183-18 Metodevarsel ID2018_112_Kombinasjonsbehandling med tezakaftor/ivakaftor morgen og ivakaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med cystisk fibrose.
- Beslutning:**
Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kombinasjonsbehandling med tezakaftor/ivakaftor morgen og ivakaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med cystisk fibrose.
- Sak 184-18 ID2018_027_Abemaciclib til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.
- Statens legemiddelverk foreslår at bestillingen deles i to oppdrag da indikasjonen til legemiddelet inkluderer pasientpopulasjoner som har ulike komparatorer / standardbehandlinger:
- Beslutning:**
Oppdraget deles i to oppdrag da indikasjonen til legemiddelet inkluderer pasientpopulasjoner som har ulike komparatorer/standardbehandlinger:
1. ID2018_027_Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.
 2. ID2018_135_Abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.
- Sak 185-18 ID2017_054_Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko hormonfølsom prostatakreft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi.
- Innspill fra Statens legemiddelverk om å avgrense indikasjonen til bestillingen. I følge norske klinikere vil ca. 15–20 % av pasientpopulasjonen ikke være egnet for behandling med docetaxel, på grunn kontraindikasjoner, komorbiditet m.m. Statens legemiddelverk mener derfor det vil være aktuelt å undersøke om abirateron (Zytiga) i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi kan være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for de pasientene som ikke er aktuelle for behandling med kjemoterapi, dvs. de pasientene som i dag kun får behandling med androgen deprivasjonsterapi.
- Produsent er enig i at det er denne pasientpopulasjonen som er mest aktuell for behandling med abirateron (Zytiga) i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi. Statens legemiddelverk foreslår derfor å endre oppdraget i henhold til dette.
- Beslutning:**
Oppdraget endres til: Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko hormonfølsom prostatakreft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi.
- Sak 186-18 Rapport ferdigstilt på ID2017_079: Tivozanib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

Prisnotat til Sykehusinnkjøp HF-divisjon legemidler bør inkluderes gjelder også fremtidige rapporter av tilsvarende form.

Beslutning:

Rapporten ID2017_079_Tivozanib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom sendes til beslutning i RHFene.

Sak 187-18 ID2017_100_Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon.

Folkehelseinstituttet ga en orientering om status for arbeidet med metodevurderingen.

Bestillerforum RHF la vekt på at den opprinnelige bestillingen skal opprettholdes og oppdraget endres ikke. Pasientene som er relevante for cDCD er pasienter med alvorlig hjerneskade som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes.

Beslutning:

Bestillerforum RHF la vekt på at den opprinnelige bestillingen skal opprettholdes og oppdraget endres ikke. Pasientene som er relevante for cDCD er pasienter med alvorlig hjerneskade som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes.

Sak 188-18 Prioritering av metodevurderinger ved Folkehelseinstituttet.

Saken ble trukket av Folkehelseinstituttet og kommer opp i Bestillerforum RHF sitt møte 17. desember 2018.

Sak 189-18 ID2018_053_Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treatment Fields, TTF) til behandling av glioblastom.

Beslutning:

Notatet ID2018_053_Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treatment Fields, TTF) til behandling av glioblastom sendes til RHFene for beslutning.

Sak 190-18 Forslag til tiltak for mer effektive prosesser for metodevurdering av legemidler og ressursituasjonen ved Statens legemiddelverk.

Informasjon fra Statens legemiddelverk vedrørende tiltak for mer effektive prosesser for metodevurdering av legemidler og ressursituasjonen.

For tidlig å kunne identifisere ulike nivå for hurtig metodevurdering av legemidler, må det jobbes mer i forkant av Bestillerforum RHF med legemidlene.

Statens legemiddelverk har samhandlet med Sykehusinnkjøp HF, LIS i utarbeidelsen av en produktstrategi. Produktstrategi er et felles arbeidsdokument som på et tidlig tidspunkt skal avklare mest hensiktsmessig løp for bestilling, metodevurdering, beslutning, anskaffelse og implementering av den nye metoden. Produktstrategi er nyttig for å avklare ulike løp og nivåer for metodevurdering. Kriteriene for å definere type metodevurdering må være tydelige. Dette er svært viktig for å balansere faglig integritet og pragmatisme og for å oppnå legitimitet til sluttproduktet. De fire løpene er:

- a) Konkurransetsetting
- b) Relativ effektivitetvurdering
- c) Kostnad-nyttevurdering
- d) Andre forenklinger

Det er betydelige kapasitetsutfordringer knyttet til metodevurdering av nye legemidler og indikasjonutvidelser i Statens Legemiddelverk.

Selv med forenklete vurderingene estimerer Legemiddelverket at det er behov for å styrke kapasiteten vesentlig.

Beslutning:

Bestillerforum RHF tar informasjonen til etterretning.

Sak 191-18 Eventuelt
Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 193-18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_133_Dupilumab (Dupixent) ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over >18 år – Revurdering (Forslag)

Kort om metoden fra forslag

- Vennligst se vedlegg for hele forslaget
- Forslagsstiller er Sanofi-aventis Norge AS (Sanofi Genzyme)
- Første biologiske legemiddel til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD).
- Dupilumab er et humant rekombinant IgG4 monoklonalt antistoff
- Administreres subkutan, selvadministrering er mulig.
- MT i Norge 1. februar 2018
- Statens legemiddelverk har tidligere gjort en hurtig metodevurdering på dupilumab (ID2017_055) og metoden ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum for nye metoder sitt møte 24.09.2018
- Firma ønsker en revurdering av tidligere metodevurdering hvor waning-ratene oppdateres med waning-ratene brukt i NICE sin helseøkonomiske vurdering i England.
- Firma mener effektforskjellen mellom «Standard of Care»-armen og Dupixent-armen vil bli større over tid, da det er rimelig å anta at effekten i «Standard of care»-armen vil avta mye raskere enn i Dupixent-armen. ICER vil dermed reduseres. Denne effektforskjellen er ikke tatt med i forrige metodevurdering og fører til at ICER blir overestimert

Innspill fra Norges Astma- og Allergiforbund

- Vennligst se vedlegg for hele innspillet
- Forbundet spør seg om man har vurdert alle helseøkonomiske og menneskelige konsekvenser i denne saken. Forbundet mener det vil ha en særlig hardtslående effekt å avvise finansiering av denne nyvinnende behandlingen mot atopisk dermatitt når det per i dag ikke finnes fullgode alternativer.

Innspill fra Psoriasis- og eksemforbundet

- Vennligst se vedlegg for hele innspillet
- Forbundet krever at Dupixent umiddelbart innføres til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne

Innspill fra Norsk forening for dermatologi og venerologi

- Vennligst se vedlegg for hele innspillet
- Norsk forening for dermatologi og venerologi organiserer praktisk talt alle norske hudleger. Styret i foreningen ønsker å understreke at det er et stort udekket behov for nye og mer effektive legemidler for pasienter med alvorlig atopisk eksem. Dette dreier seg om relativt få pasienter, men som lider svært mye pga. uttalt kløe og kloring, kløende eksem over store deler av kroppen, sekundære bakterieinfeksjoner, fortykket hud, arrforandringer og redusert livskvalitet.

Innspill fra LHL Astma og Allergi

- Vennligst se vedlegg for hele innspillet
- Når en ny behandling med dokumentert effekt er tilgjengelig og godkjent for refusjon i andre land, stiller vi pasient og brukerorganisasjon spørsmål ved at dette ikke kan tilbys norske pasienter.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk

- Vennligst se vedlegg for hele egnethetsvurderingen
- Legemiddelverket mener at det kommer frem fra forslaget at dataene som Sanofi nå ønsker å levere inn var tilgjengelig da den norske metodevurderingen pågikk, og Legemiddelverket mener derfor at disse dataene ikke er nye med tanke på tid.
- Samtidig bekrefter Legemiddelverket at dataene ikke har vært presentert for Legemiddelverket mens den norske metodevurderingen pågikk, og at informasjonen dermed er ny for Legemiddelverket.
- Legemiddelverket vurderer videre at dersom saken gjenopptas, så bør det gjøres en ny fullstendig metodevurdering ettersom alle estimatene og dataene i den foreliggende metodevurderingen henger nøye sammen og påvirker hverandre. Legemiddelverket anbefaler ikke at nytteestimatene oppdateres uten at langtidsdataene fra OLE samtidig inngår i analysen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Tidligere gjennomført metodevurdering (ID2017_055): ikke innført. Nye data er presentert, kan prioriteres for ny vurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill. Lav APT (4 QALYs), Høy kostnad, og stor risiko for bruk på mer moderate former

Samlet vurdering / prioritering: Kan bestilles, men prioriteres lavt.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Det er ingen retningslinjer som påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: RHFene har hatt finansieringsansvar siden 01.02.2018. Det er også bestilt metodevurdering av indikasjonen moderat til alvorlig astma

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):

Sanofi-aventis Norge AS

Navn på kontaktperson:

Hege Kristin Hagen

Telefonnummer:

+47 908 81 473

E-postadresse:

hege.hagen@sanofi.com

Dato og sted:

Lysaker, 07. november 2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år (forslag 3)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Dupilumab er det første biologiske legemiddel til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD).

Dupilumab er et humant rekombinant IgG4 monoklonalt antistoff som selektivt er rettet mot interleukin-4 og -13 reseptorene. Dupilumab hemmer interleukin-4 og interleukin-13 signaler ved spesifikt å binde til IL-4R alpha sub-unit som deles av IL-4 og IL-13 reseptorkompleksene. Dupilumab hemmer IL-4 signalisering via Type I reseptor (IL-4R α / γ c), og både IL-4 og IL-13 signalisering via Type II reseptor (IL-4R α /IL-13R α).

Dupilumab administreres subkutant og selvadministrering er mulig.

Metoden ble godkjent i EMA 26. september 2017.

Markedsføringsføringsdato for metoden i Norge var 1. februar 2018.

Godkjent medisinsk indikasjon: Dupixent er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

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

Sykdomsbeskrivelse, pasientpopulasjon og dagens behandling:

AD er en kronisk inflammatorisk hudsykdom, som kjennetegnes ved utbrudd eller forverringer av eksem over flere år og karakterisert av utpreget kontinuerlig kløe. Sykdommen varierer mellom mild grad av skjelling/kløe og alvorligere grad av kløe og svie. Vanlige forverrende faktorer er varme, støv, såpe og stress. Infeksjoner gir ofte oppbluss av sykdommen, og over tid vil sykdommen redusere hudbarrierens evne til å beskytte mot infeksjoner. Kløen kan begynne før man kan se forandringer i huden. Etter hvert blir huden rød, det kan danne seg små nupper, sprekker og i verste fall væskende åpne eksemsår og skorper som er infiserte og smertefulle. Kløen er mest uttalt om natten. Smerte og kontinuerlig uttalt kløe er assosiert med redusert livskvalitet og sykemeldinger blant annet pga. søvnforstyrrelser, fatigue, stigma, angst, depresjon og selvmordstanker. De mest alvorlige AD pasientene har en sykdomsbyrde som fører til arbeidsuførhet og uføretrygd.

Den atopiske huden er tørr, har redusert barrierefunksjon og er ofte lokalisert til ansikt, hals, hender og på bøyeseiden av albuer, håndledd og knær. Kløen korrelerer med alvorlighetsgrad og det er den underliggende inflammasjonen som driver kløesyklusen.

Sykdommen kan ikke helbredes. Mål med behandling er symptomlindring. Pasienter med alvorlig AD har en høy grad av sykdomsbyrde, nedsatt livskvalitet og det er et betydelig udekket medisinsk behov.

Det finnes i dag ingen nasjonale behandlingsretningslinjer innen alvorlig AD. Behandlingen retter seg mot å fjerne kløe, dempe inflammasjon og normalisere hudbarrieren. Sykdomsforløpet veksler mellom kronisk, sub-akutt og akutt tilstand. Det må forventes at det er nødvendig med vedlikeholdsbehandling og behandling av tilbakefall over lang tid. Topikale kortikosteroider er førstevalgsbehandling. Alvorlighetsgrad av sykdommen, lokalisasjon på kroppen og pasientens alder vil virke inn på hvor sterke steroidkremer som brukes. Lokal behandling med kalcineurininhibitorer benyttes som korttidsbehandling av pasienter som ikke kan benytte steroider, og brukes ved moderat til alvorlig AD som ikke responderer tilstrekkelig på topikale kortikosteroider. Fototerapi bidrar til økt epidermistykkelse og er et nyttig supplement til topikal behandling.

Ved alvorlig behandlingsresistent AD kan forsøksvis kortvarig behandling med systemiske immunmodulerende legemidler være aktuelt gjennom spesialisthelsetjenesten. Hos voksne inkluderer dette behandling med systemiske kortikosteroider, azatioprin, ciklosporin, mycofenolat mofetil eller methotrexat.

Ciklosporin er det eneste systemiske behandlingsalternativet som har godkjent indikasjon for AD. Lokale midler brukes samtidig for å forhindre residiv etter at det immunmodulerende legemiddelet er blitt seponert. De systemiske behandlingene som benyttes til behandling av AD i dag er forbundet med alvorlige bivirkninger og kan derfor ofte kun benyttes i en begrenset periode.

Korte kurer med perorale steroider som prednisolon kan være aktuelt ved akutt forverring av atopisk eksem hos voksne mens man samtidig behandler med lokale midler, eller i oppstartsfasen av et annet systemisk immunmodulerende middel. Langvarig behandling bør unngås på grunn bivirkningsprofilen til systemiske kortikosteroider.

I Norge forventes dupilumab brukt til behandling av alvorlig AD hos voksne over 18 år, som ikke responderer tilstrekkelig på topikal behandling, fototerapi/systemisk immunsupprimerende behandling, eller der systemisk behandling er uegnet.

I praksis betyr dette at dupilumab vil bli benyttet etter at eksisterende behandlingstilbud er forsøkt eller funnet uhensiktsmessig.

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| 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? | ☐ | ☒ |

Metoden er ikke tatt i bruk i norsk klinisk praksis, og metoden er heller ikke tatt i bruk innen forskning/utprøving i Norge.

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 <u>ikke</u> er CE-merket | ☐ |
| Prosedyre | ☐ |
| Screening | ☐ |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | ☐ |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | ☐ |
| Annet (beskriv) | ☐ |

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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| 7. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | ☒ | ☐ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☒ | ☐ |

Spesialisthelsetjenesten fikk finansieringsansvaret for metoden 01.02.2018 ([se her](#))

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

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

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

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

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

Metoden er ny biologisk behandling innen dermatologi; atopisk dermatitt. ATC kode D11 AH05.

Pasientene (voksne >18 år) som berøres av den nye metoden har alvorlig AD og et svært begrenset behandlingstilbud i dag. Pasienter med alvorlig AD har en høy grad av sykdomsbyrde, nedsatt livskvalitet og det er et betydelig udekket medisinsk behov.

Prevalensen av atopisk dermatitt øker i den generelle befolkningen, og er i følge norsk legemiddelhåndbok på 10-15 % av norske barn. Man antar at 2 % av voksne har sykdommen. Av disse har majoriteten en mild til moderat sykdom. Antall voksne pasienter med alvorlig terapieresistent AD er forbundet med usikkerhet, men antas å være i området 750-1500 pasienter.

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.

Sanofi ønsker å foreslå en revurdering av Dupixent til voksne med alvorlig atopisk dermatitt hvor nivået på waning-ratene oppdateres med waning-ratene brukt i NICE¹ sin helseøkonomiske vurdering av Dupixent i England. Det foreligger allerede en metodevurdering for Dupixent til voksne med alvorlig atopisk dermatitt i Norge, vennligst se hurtig metodevurdering og kommentar fra firma [her](#).

Vi ønsker å presentere hvordan waning-ratene som er brukt i NICE sin positive FAD-rapport¹ er regnet ut for Statens legemiddelverk, slik at en oppdatert vurdering inkluderer NICE waning-ratene. NICE waning-ratene finnes i tabell 1 i endelig FAD-dokument (scenario 1) publisert 1. august 2018 ([se her](#)), og var derfor ikke tilgjengelig for oss før.

Avtakende helsenytte over tid (waning)

I løpet av studiene fra det kliniske studieprogrammet til Dupixent, spesielt i CHRONOS og CAFÉ, oppnådde flere av pasientene i SoC-armen¹ de primære endepunktene, noe som førte til en økning av nytteverdiene for pasienter behandlet med placebo. Sanofi er av den oppfatning at det er urimelig å forvente at denne placebo-effekten for pasienter på SoC alene vil vedvare når studiene er ferdigstilt og pasientene er utenfor protokollfestet klinisk utprøving hvor topikal smøring etc. blir monitorert.

Norske kliniske eksperter, som Sanofi har vært i kontakt med, mener det er rimelig å anta at helsenytten i SoC gruppen fra studiene vil avta mot baseline helsenytten etter at SoC gruppen har fullført den protokollfestede kliniske utprøvingen. Det er mulig det også vil være en liten reduksjon i helsenytten til Dupixent gruppen over tid. I forrige metodevurdering ble det presentert waning-rater basert på en undersøkelse i England, støttet av norske klinikere.

Statens legemiddelverk skriver i forrige metodevurdering av Dupixent at det er rimelig å anta avtakende helsenytte over tid (waning), men var ikke enig i nivået på waningen som var presentert, særlig ikke for SoC-armen. Her ønsker vi dermed å presentere en ny og mer detaljert måte å definere waning-ratene på, spesielt for SOC-armen, ved å presentere utregningen av NICE waning-ratene.

NICE waning-rater for Dupixent-armen i den norske helseøkonomiske vurderingen

Data som er brukt for å regne ut NICE waning-ratene i Dupixent-armen (se tabell 1 nedenfor) er fra undersøkelsen fra England (samme dokumentasjon som Sanofi Norge sendte inn i forbindelse med dokumentasjonspakken 17.12.2017). Waning-ratene er nå støttet opp videre med data fra langtidsstudien OLE for å vise at nytten ikke avtar betydelig over tid. OLE-studien pågår fortsatt, og er dermed ikke publisert. Sanofi Norge ettersender gjerne OLE-dokumentasjonen til Statens legemiddelverk. Data cut-off for OLE-dataene er April 2016.

Tabell 1: NICE waning-rater for Dupixent-arm

År	2	3	4	5+
Dupixent-arm	98%	95%	93%	92%

NICE waning-rater for SoC-armen i den norske helseøkonomiske vurderingen

Data som er brukt for å regne ut NICE waning-ratene i SoC-armen er hentet fra CHRONOS-studien som ble presentert i forrige dokumentasjonspakke. Metoden som er brukt for å regne ut waning-ratene er imidlertid ny og gir oss dermed andre waning-rater for SoC-armen sammenliknet med vår opprinnelige metodevurdering.

CHRONOS-studien er den studien med kontrollerte resultater fra fase 3 studieprogrammet til Dupixent som har pågått over lengst tid. Dataene fra CHRONOS-studien er dermed valgt til å informere “time to event” analysen beskrevet nedenfor.

Det er signifikante forskjeller mellom antall dager med «rescue therapy» og typen av «rescue» pasienter mottok i henholdsvis Dupixent- og SoC-armen i CHRONOS. Forskjellen indikerer at det er andre drivere for placebo responsen, og viser at pasienter i Dupixent-armen trenger mindre «rescue» og mye mindre tilleggsbehandling enn SoC-armen. Pasienter i SoC-armen rapporterte signifikant flere dager på «rescue therapy» sammenliknet med Dupixent-armen (tabell 2).

Tabell 2: Analyse av samlede antall dager på “Rescue therapy” i uke 52 i CHRONOS (fullt analysesett)

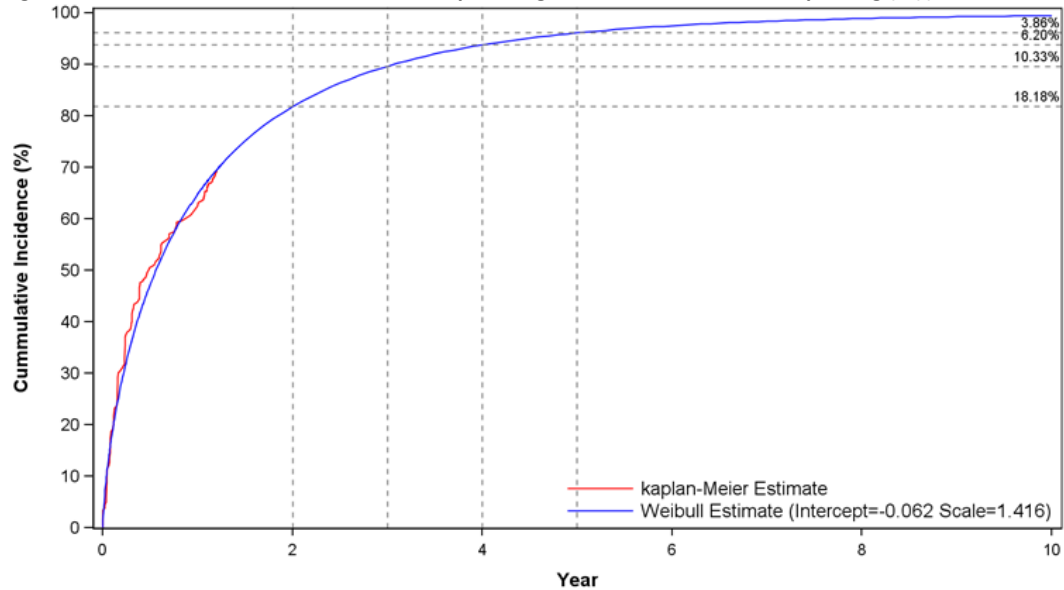
	Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
Occurrence rate per Patient-year (SE)	108.321 (0.617)	19.287 (0.442)	29.563 (0.314)
95% CI of Rate	(107.109, 109.532)	(18.419, 20.154)	(28.946, 30.180)
Rate Difference (SE)		-89.034 (0.759)	-78.757 (0.693)
95% CI of Rate Difference		(-90.524, -87.544)	(-80.117, -77.398)

Dette støttes videre av at pasienter som mottar Dupixent i OLE-studien bruker mye mindre orale kortikosteroider enn pasienter i SoC-armen i CHRONOS-studien. Sanofi Norge ettersender gjerne OLE-dokumentasjonen til Statens legemiddelverk.

Bruk av rescue treatment (eller seponering) i studiene indikerer tap av sykdomskontroll, og resultatene ovenfor viser at sykdomskontrollen hos pasienter i SoC-armen ikke var like god som hos pasienter i Dupixent-armen. Dermed antas det at tid til første rescue treatment eller seponering er en god tilnærming for å vise tap av effekt.

Informasjonen fra CHRONOS-studien gjør det mulig å sette opp en «time to event» analyse, ved hjelp av ekstrapolering og kurvetilpasning. Kaplan-Meier dataene for tid til første “rescue” eller seponering fra studie ble tilpasset med parametriske kurver. Weibull-tilpasning ble valgt på grunn av at det er usannsynlig at det vil være mange pasienter igjen uten «rescue» i SoC-armen etter fem år. De tilpassede dataene for hele SoC-armen er vist i figur 1 nedenfor.

Figur 1: Tid til første rescue treatment eller seponering fra studie med Weibull tilpasning (år)(SoC-arm; FAS)



Resultatet fra Weibull-tilpasningen ovenfor brukes videre til å dempe effekten i SoC-armen i henhold til sannsynligheten for vedvarende respons vist i tabell 3 nedenfor (NICE waning-rater for SoC-arm). På grunn av strukturen i modellen, blir disse dataene implementert som en årlig andel av pasientene som ikke trengte «rescue treatment» eller seponering i studiene, noe som antas å være en god tilnærming for opprettholdelse av effekt.

Table 3: NICE waning-rater for SoC-arm

År	2	3	4	5+
SoC-arm	18.2%	10.3%	6.2%	3.9%

Oppsummering

Sanofi ønsker å foreslå en revurdering av Dupixent hvor nivået på waning-ratene oppdateres med waning-ratene brukt i NICE¹ sin helseøkonomiske vurdering av Dupixent i England. Vi anbefaler dermed å bruke waning-ratene presentert i tabell 1 for Dupixent-armen og waning-ratene i tabell 3 for SoC-armen i metodevurderingen som allerede foreligger for Dupixent.

Effektforskjellen mellom SoC-armen og Dupixent-armen vil blir større over tid, da det er rimelig å anta at effekten i SoC-armen vil avta mye raskere enn i Dupixent-armen. ICER¹ vil dermed reduseres. Denne effektforskjellen er ikke tatt med i forrige metodevurdering og fører til at ICER blir overestimert.

Grunnen til at de endelige NICE waning-ratene ikke ble presentert tidligere var at Sanofi fikk endelig metodevurdering til gjennomgang 1. august 2018, samme dag som NICE publiserte sine waning-rater. Da vi mottok rapporten var det for sent å komme med ny dokumentasjon. Dermed ber vi nå om at det blir anledning for å sende over ny dokumentasjon som forklarer utregningen av waning-ratene som ble godtatt av NICE 1. august 2018 til Statens legemiddelverk, særlig for SoC-armen.

Med bakgrunn i dette, håper vi at det bestilles en revidert metodevurdering for Dupixent til voksne med alvorlig atopisk dermatitt, og at metodevurderingen prioriteres til beslutning, slik at pasienter med alvorlig atopisk dermatitt kan få tilgang til Dupixent i Norge.

¹ The National Institute for Health Care Excellence (UKs legemiddelmyndighet)

² Final Appraisal Document (NICE sin endelige rapport for beslutning om refusjon i England)

³ SoC-armen: pasienter som mottok Standard of Care (SoC) og placebo i løpet av studieprogrammet for Dupixent

⁴ ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio

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

Pasienter med alvorlig AD har en høy grad av sykdomsbyrde, nedsatt livskvalitet og det er et betydelig udekket medisinsk behov.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

For AD-pasienter hvor dupilumab vil kunne bli vurdert, er alvorlighetsgraden høy. Mangelen på godkjent behandlingstilbud gjør at det er et vesentlig medisinsk udekket behov for denne pasientgruppen.

Forventet effekt

Dupilumab brukt både som monoterapi og sammen med topikale kortikosteroider, har i kliniske studier vist å være en effektiv behandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig AD som ikke responderer på topikal behandling eller når denne behandling ikke lenger er tilrådelig.

Dupilumab har vist rask, robust og vedvarende forbedring på tvers av alle endepunkter, dvs. sykdomsaktivitetsmål som vurderer omfang og alvorlighetsgrad av AD og på helse relatert livskvalitet.

Forbedringene var konsistente på tvers av studier og de viktigste effektresultatene gjenspeilte alvorlighetsgraden av atopisk dermatitt og pasientens sykdomsbyrde i studiene.

Sikkerhet

Kliniske studier viser at dupilumab tolereres godt enten som monoterapi eller sammen med topikale kortikosteroider hos pasienter med moderat til alvorlig AD.

De vanligste bivirkningene er reaksjoner på injeksjonsstedet, konjunktivitt, blefaritt (inflammasjon i øyelokket), oral herpes utbrudd, keratitt, øye kløe, andre herpes simplex utbrudd og tørre øyne.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antall voksne pasienter med alvorlig terapiresistent AD er forbundet med usikkerhet, men antas å være i området 750-1500 pasienter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Dupilumab vil bli plassert øverst i den såkalte behandlingstrappen for AD, dvs. de mest alvorlige pasientene som ikke kommer til mål med dagens behandling. Denne behandlingen vil dermed komme etter og i tillegg til dagens behandlingsalternativer.

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

Behandlingsretningslinjer og klinisk relevante scoringskriterier må etableres.

De mest alvorlige tilfellene av AD behandles i dag i spesialisthelsetjenesten. Scoringssystemer for AD finnes, men brukes i liten grad i klinikken, og praksis rundt dette må etableres. Scoringssystemene brukes i kliniske studier.

Ved introduksjon av dupilumab som det første biologiske legemiddelet til behandling av alvorlig AD, er det viktig å sikre at legemiddelet kun vil bli brukt til de alvorlige tilfellene der man i dag ikke har fullverdig medisinsk behandling.

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

1. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N.Engl J Med. 2016 15;375(24):2335-2348. [10.1056/NEJMoa1610020](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020)
2. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 10;389(10086):2287–303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1)
3. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). BJD (2018)178, 1083–1101. <https://doi.org/10.1111/bjd.16156>
4. Dupixent European Public Assessment Report. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004390/WC500236509.pdf

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

Sanofi-aventis Norge AS

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

Markedsføringstillatelse (MT) ble gitt av European Medicines Agency (EMA) 26. september 2017. Norsk markedsføringsdato er 1. februar 2018 ([se her](#)).

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

Vennligst se punkt 12 ovenfor

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller er MT-innehaver

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2018_113
Metodens tittel:	Dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år - Revurdering

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norges Astma- og Allergiforbund
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	Hogne.skogesal@naaf.no

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

3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?
I så fall beskriv kortfattet: Nei

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
I så fall beskriv kortfattet: Ja

4. Øvrige kommentarer

Rådgivningstjenesten i Norges Astma- og Allergiforbund mottar ukentlig henvendelser fra fortvilede unge voksne med alvorlig atopisk dermatitt. De forteller at de har forsøkt all mulig tilgjengelig behandling, men at ingenting hjelper, eller de opplever for store bivirkninger av forskrevne systemiske eller immunmodulerende midler.

Vi har merket en stor interesse blant våre medlemmer etter at dupilumab ble godkjent av EUs legemiddelmyndigheter og fikk markedsføringstillatelse i Norge. Mange har hatt store forhåpninger til dette nye biologiske legemiddelet, spesielt etter at det er kjent at det er tatt i bruk i våre naboland. En ungt medlem forteller:

«Siden starten av 2017 har jeg ventet på at atopikere skal få starte opp med biologisk behandling i form av dupilumab, noe som har gitt meg et stort håp om en bedre hverdag.»

Det er snakk om en pasientgruppe der en alvorlig kronisk sykdom setter store begrensninger på daglig aktivitet og livskvalitet. De blir ikke kvitt kronisk kløe, opplever alvorlig eksemutbrudd, ofte med infeksjoner, og beskriver sin situasjon som til dels invalidiserende, med store psykiske belastninger. Det er mennesker som ikke vil vise seg ute, som kan gå glipp av skolegang og studier, og som føler seg frarøvet drømmer om en yrkeskarriere.

Det sier seg selv at hissig eksem i ansiktet eller på andre synlige kroppsdelar går utover et vanlig sosialt liv spesielt hos sårbare unge mennesker. Isolasjon og psykisk lidelse kan bli følger av å leve med alvorlig kronisk eksem.

Voksne med atopisk eksem som har kommet i jobb forteller oss at de har stort sykefravær på grunn av hyppige eksemforverringar og søvnangel. Enkelte ser seg også nødt til å bytte yrke. Resultatet kan bli at enkelte blir stående utenfor arbeidslivet i årevis.

NAAF mener det i denne saken ikke vektlegges tilstrekkelig hvor stor negativ effekt alvorlig atopisk dermatitt kan ha på denne pasientgruppens livskvalitet. Fra vårt naboland, Sverige har vi fått vite at pasienten skal kunne administrere legemiddelet på egenhånd. Det vil i så fall bety en betydelig innsparingsmulighet med tanke på reisevei til spesialistbehandling. Som eksempel kan nevnes lysterapi, som kun er tilgjengelig ved de store helseforetakene. Dette er aspekter som absolutt bør vektlegges i en helhetlig helseøkonomisk beregning.

Vi er kjent med at psoriasispatienter har fått tilgang på biologiske behandlingsalternativer, noe som har vist seg å ha svært god effekt på sykdomsbilde og livskvalitet. De samme hensyn vil i stor grad kunne gjøres gjeldende også for pasienter med alvorlig atopisk dermatitt. Vi er også kjent med studier som viser at dupilumab har få alvorlige bivirkninger, og at legemiddelet delvis kan erstatte systemisk kortisonbehandling.

Vi spør oss om man har vurdert alle helseøkonomiske og menneskelige konsekvenser i denne saken. Vi mener det vil ha en særlig hardtslående effekt å avvise finansiering av denne nyvinnende behandlingen mot atopisk dermatitt når det per i dag ikke finnes fullgode alternativer.

Referanser

Allergia. Astma- och Allergiförbundet. September 2018:

<https://www.allergia.se/tar-sprutor-mot-sitt-svara-eksem/>

Allergia. Astma- och Allergiförbundet. September 2018:

<https://www.allergia.se/forsta-biologiska-lakemedlet-mot-atopiskt-eksem/>

de Bruin-Weller M, [Thaçi D](#), Smith CH et. al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol. 2018 May;178(5):1083-1101. doi: 10.1111/bjd.16156. Epub 2018 Mar 25.

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:

Norges Astma- og Allergiforbund har i 2018 gjennomført et kveldsseminar om atopisk eksem, som var delfinansiert av Sanofi Genzyme. Forbundet har ingen økonomisk interesse i utfallet av saken.

Beslutningsforum for nye metoder
nyemetoder@helse-sorost.no

Innspill fra Psoriasis- og eksemforbundet til møtet 17. desember 2018.

VOKSNE MED ALVORLIG ATOPISK EKSEM MÅ FÅ TILGANG TIL NY BEHANDLING!

Vi henviser til protokoll fra møtet i Beslutningsforum for nye metoder mandag 24. september 2018, der det ble besluttet at **Dupilumab (Dupixent®) ikke innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt.**

Dupixent ble som første biologiske legemiddel, godkjent til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne tidlig i 2018. Dette skapte store forventninger hos denne pasientgruppen, som har behov for en mer effektiv behandling. Per i dag er behandlingen svært tidkrevende og for mange lite effektiv.

Psoriasis- og eksemforbundet (PEF) er derfor svært skuffet over beslutningen om at Dupixent ikke nå innføres til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne. Dette står i sterk kontrast til helseministerens nasjonale strategi som sier at pasienter raskt skal sikres nye og bedre behandlingsmetoder.

Den danske hudlegen Christian Vestergaard, ved Århus Universitetshospital, har kontakt med flere tyske leger som har tatt Dupixent i bruk. Ifølge disse legene har de gode erfaringer med medisinen.

– Forskjellsbehandling

– Vi opplever det som forskjellsbehandling at voksne med alvorlig atopisk eksem nektes tilgang til effektiv biologisk behandling, mens mange andre sykdomsgrupper får tilgang og har god effekt av slike legemidler. Vi opplever at vår diagnose ikke tas på alvor, sier Helle Vestby Talmo, leder av Psoriasis- og eksemforbundets eksemutvalg. Hun har hatt atopisk eksem hele livet og er i dag ufør.

– Det å ha alvorlig atopisk eksem er utrolig belastende, og det går mye tid med til behandling. Jeg bruker 30 min to ganger hver dag til å behandle huden med fuktighetskremer og kortison. I tillegg kommer oljebad og lysterapi som fort kan bli 4.5 time per uke.

– Kløen

Hun forteller at noe av det verste med atopisk eksem er kløen, som ofte er like sterk på dagen som på natten. – På grunn av kløen må jeg ofte bruke allergimedisin, og den gjør meg søvnig. Slik er det for mange, og noen har ikke krefter og energi til å gå på skolen eller være i arbeid fordi medisinen er så sløvende. Alvorlig atopisk eksem kan derfor føre til isolering og mangel på sosialt liv, da er det ofte kort vei til depresjon og angst. Biologisk legemiddel bør også gis til oss med alvorlig atopisk eksem, slik at vi kan fungere og være friske nok til både jobb og skole, sier hun.

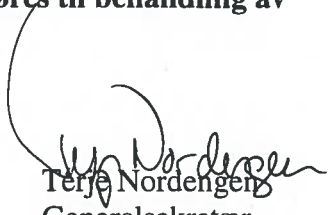
Konklusjon:

Psoriasis- og eksemforbundet krever at Dupixent umiddelbart innføres til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne.

Oslo, desember 2018

Helle V. Talmo(s)
Leder av Eksemutvalget i

Tord Johansen (s)
Forbundsleder


Terje Nordengen
Generalsekretær

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet og Stortingets Helse- og omsorgskomite

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*:	ID2018_113
Metodens tittel:	Dupiumab (Dupixent)

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Petter Gjersvik
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norsk forening for dermatologi og venerologi
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	petter.gjersvik@medisin.uio.no

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?
Nei.

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

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
Atopisk eksem er en hyppig forekommende, kronisk hudsykdom kjennetegnet av sterk kløe, tørr hud og redusert livskvalitet. Helbredende behandling finnes ikke. Milde tilfeller kan kontrolleres med smøring (særlig kortisonkremer) og regelmessig behandling med ultrafiolette stråler.
Dagens behandlingsmuligheter for pasienter med uttalt og utbredt atopisk eksem, derimot,

er utilfredsstillende pga. begrenset effekt og fare for bivirkninger, slik som ved bruk av ciklosporin, azatioprin og metotrexat. Pasienter med alvorlig atopisk eksem har betydelig redusert livskvalitet.

Nye monoklonale antistoffer har revolusjonert behandlingen av hudsykdommen psoriasis. Tilsvarende midler mot atopisk eksem har ikke kommet før dupilumab, et humant monoklonalt antistoff rettet mot en subenhet av IL-4-reseptor og som dermed hemmer IL-4 og IL-13, viste overbevisende resultater i randomiserte kontrollerte studier blant voksne pasienter med moderat til uttalt atopisk eksem (Thaci et al, Lancet 2016; Simpson et al, NEJM 2016; Blauvelt et al, Lancet 2017). **Dupilumab er nå godkjent av legemiddelmyndighetene i mange land, bl.a. USA, Storbritannia, Danmark og Sverige.**

Norsk forening for dermatologi og venerologi organiserer praktisk talt alle norske hudleger. Styret i foreningen ønsker å understreke at det er et stort udekket behov for nye og mer effektive legemidler for pasienter med alvorlig atopisk eksem. Dette dreier seg om relativt få pasienter, men som lider svært mye pga. uttalt kløe og kloring, kløende eksem over store deler av kroppen, sekundære bakterieinfeksjoner, fortykket hud, arrforandringer og redusert livskvalitet.

Vi håper derfor at dupilumab vil bli godkjent til klinisk bruk hos voksne pasienter med alvorlig atopisk eksem også i Norge i Beslutningsforums møte 17.12.2018.

4. Øvrige kommentarer

5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Norsk

Norsk forening for dermatologi og venerologi er en del av Den norske legeforening og organiserer praktisk talt alle norske hudleger. Foreningen selger plasser for informasjonsstands på sitt årlige høstmøte til alle landets legemiddelfirmaer, inkl. Sanofi.

Innspillskjema forslag/metodevarsler

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode	
Metodens ID nummer*:	ID2017_055
Metodens tittel:	Dupilumab ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne

*ID2016_XX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Fornavn, Etternavn	Mette Dønåsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	LHL Astma og allergi
Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)	Mette@lhl.no 900 75 931

3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?	Ja/Nei
Hvis metoden er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: 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:

4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?
Voksne med alvorlig atopisk dermatitt behandles i dag med topicale cortikosteroider (TCS) og lysbehandling. Tross optimal behandling og god compliance er det en liten gruppe som fortsatt ikke har tilstrekkelig effekt av denne behandlingen. Moderat til alvorlig atopisk dermatitt påvirker i stor grad livskvaliteten som medfører store plager i form av smerter, kløe, økt infeksjonsrisiko og forhøyet sykefravær. Det er flere studier som viser nedsatt selvbilde, søvnvansker, aktivitetsnivå, depresjon, relasjoner og

selvmordstanker. Høyt sykefravær medfører behov for å skifte yrke, noe som gir økte kostnader for pasient så vel som for samfunnet.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577800>

<https://bmcdermatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-5945-10-3>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27616422>

4. Øvrige kommentarer

Voksne med atopisk dermatitt er ikke inkludert i Statens behandlingsreisers tilbud om klimabehandling slik barn med atopisk eksem, voksne med psoriasis og revmatisme.

Effekt av klimabehandling hos barn med atopisk dermatitt er vist i en norsk studie.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073869>

De to sistnevnte grupper har tilgang på klimabehandling og biologiske legemidler, mens voksne med atopisk dermatitt ikke har noen av delene. Dette innebærer at voksne med alvorlig atopisk dermatitt som ikke oppnår forventet effekt av TCS, ikke har et tilbud om behandling. LHL Astma og allergi har gjennom kontakt med medlemmer og pasienter erfart at voksne med alvorlig atopisk eksem har sett frem til at biologiske legemidler skulle bli tilgjengelig som behandlingsform også i Norge.

Når en ny behandling med dokumentert effekt er tilgjengelig og godkjent for refusjon i andre land, stiller vi pasient og brukerorganisasjon spørsmål ved at dette ikke kan tilbys norske pasienter.

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.)

Ingen binding til Sanofi. LHL Astma og allergi vil ikke ha økonomisk gevinst av at Dupilumab blir godkjent



Bestilling nr ID2018_113

Tittel på bestillingen:

Dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne >18 år

Medisinsk effekt og nyhetsverdi: For Dupilumab til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne > 18 år, foreligger det en metodevurdering med ID2017_055. Det ble besluttet 24.09.2018 i Beslutningsforum at metoden ikke innføres. I protokollen fra møtet i Beslutningsforum står det at «<i>Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet og overlevelsestall m.m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt</i>». Det er sendt inn flere forslag og innspill med ønske om at denne metodevurderingen revurderes¹. Dupilumab er det første monoklonale antistoffet med godkjent indikasjon for atopisk dermatitt (AD). Ved finansiering for alvorlig AD vil aktuell populasjon bestå av voksne pasienter som har prøvd annen systemisk behandling slik som ciklosporin uten å oppleve adekvat effekt, eller som har kontraindikasjoner for de systemiske behandlingene som er tilgjengelig per i dag. Disse pasientene har i dag ingen behandlingsalternativer utover standardbehandling bestående av topikale legemidler, fuktighetskrem og eventuelt lysbehandling hvor dette er tilgjengelig.
Legemiddelkostnader (inkl. mva) Maks AUP (inkl. mva.) for dupilumab er per november 2018 på 7 929 NOK per dose. Det er også tilbudt en lavere LIS-pris som ikke er offentlig.
Finansieringsordning: Sykehus
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Dupilumab har MT
Leveringstid: Saksbehandlingstid for en ny hurtig metodevurdering (revurdering) vil være 180 dager

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

I Legemiddelverkets metodevurdering (ID2017_055) datert 17.08.2018² drøftes antagelser rundt effekt og nytte av dupilumab og standard støttebehandling alene for pasientene i studiene CAFÈ og CHRONOS.

Legemiddelverket hadde ikke tilgang på data etter uke 52, og det var derfor knyttet usikkerhet til langtidseffekten av både dupilumab og støttebehandling. Bla regnes en

¹ <https://nyemetoder.no/metoder/dupilumab-dupixent-revurdering>

² Statens Legemiddelverk, Hurtig metodevurdering ID2017_055, tilgjengelig fra https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dupillumab_%20Dupixent%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf



oppfølgingstid på 12 måneder som kort, ettersom det ved langvarig behandling med biologiske legemidler kan dannes nye nøytraliserende antistoffer mot legemidlene som kan svekke den kliniske responsen.

For studiepasientene som mottok standard støttebehandling skrev Legemiddelverket at det kunne være sannsynlig at pasientene ville oppleve noe lavere nytte av behandling etter at studien ble avsluttet, men det ble lagt inn vedvarende nytte i analysen ettersom langtidsdata og et estimat for mye nytten eventuelt ville reduseres over tid manglet. Sanofi hadde også valgt vedvarende nytte i analyseforslaget (basecase) som de sendte Legemiddelverket. Legemiddelverket anerkjenner at det er usikkerheter knyttet til analysen.

Legemiddelverket vil på generelt grunnlag påpeke at det er firmaene som «søker» finansiering for sitt legemiddel som har størst kjennskap til hvilke data som er tilgjengelig. Firma må dermed ta ansvar for å levere dokumentasjon som kan belyse metodevurderingen. I løpet av saksbehandlingstiden til en metodevurdering (180 dager) har firma mulighet til, og ansvar for å legge relevant dokumentasjon frem for Legemiddelverket.

I forbindelse med at den europeiske legemiddelmyndigheten EMA godkjente (dvs innvilget markedsføringstillatelse for) dupilumab 26.09.2017, ble det publisert en offentlig tilgjengelig rapport³ hvor det fremkommer hvilke effektdata som var vurdert. Legemiddelverket startet metodevurderingen av dupilumab 19.12.2017, og hadde da tilgang til denne rapporten fra EMA. I rapporten fra EMA refereres det til data fra oppfølgingsstudien OLE (R668-AD-1225, [NCT01949311](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=R668-AD-1225&rank=1)).

09.04.2018 etterspurte Legemiddelverket derfor første gang data fra oppfølgingsstudien. 07.05.2018 svarte Sanofi at oppfølgingsstudien fortsatt pågikk og at ingen data var tilgjengelig for den helseøkonomiske analysen ettersom studien ikke var ferdigstilt.

11.05.2018 påpekte Legemiddelverket i en ny henvendelse til Sanofi at EMAs rapport beskriver analyser av OLE studien. Legemiddelverket fikk 16.05.2018 samme svar som tidligere, at data fra oppfølgingsstudien ikke var ferdigstilt og dermed ikke tilgjengelig for analysen. Legemiddelverket har i mangel på data fra OLE studien gjennomført metodevurderingen med data fra CAFÈ og CHRONOS studiene².

I forslag om nasjonal metodevurdering fra Sanofi datert 07.11.2018, ønsker Sanofi at saken skal gjenopptas på bakgrunn av publiserte nytteestimer fra en engelsk metodevurdering utført av NICE⁴ som støttes av data fra OLE studien. Sanofi skriver i forslaget at det foreligger en analyse av OLE studien med data cutoff april 2016, og at denne nå kan sendes Legemiddelverket. Det er ikke kommentert hvorfor disse dataene ikke er forelagt Legemiddelverket tidligere.

³ EMA, European Public Assessment Report for dupilumab, tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁴ NICE, Committee papers 01 August 2018, tilgjengelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/evidence/committee-papers-pdf-4912972669>



Av den engelske metodevurderingen kommer det frem at NICE har hatt tilgang på data fra OLE studien da de jobbet med sin analyse, dette kommer bla frem i FAD⁵ (Final appraisal determination) dokumentet datert 22.06.2018. Legemiddelverket arbeidet på dette tidspunktet fremdeles med den norske metodevurderingen. I FAD kommer det for øvrig også frem at det var Sanofi selv som leverte grunnlaget for det de kaller endelige «waning rater» i NICE sin analyse, dette inkluderer de to tabellene det er ønskelig at Legemiddelverket skal oppdatere metodevurderingen med.

Legemiddelverket vil på generelt grunnlag presisere at et dokumentasjonsgrunnlag vil kunne bli vurdert i Norge, selv om det ikke foreligger en publikasjon for hvordan andre myndigheter/forskergrupper har vurdert det samme dokumentasjonsgrunnlaget.

Det har vært stilt spørsmål til hvorfor Norge har kommet frem til andre beslutninger etter metodevurdering av dupilumab enn hva andre land har besluttet. Legemiddelverket har gjort sin metodevurdering basert på tilgjengelig dokumentasjon, og Beslutningsforum har fattet sin beslutning basert på det presenterte dokumentasjonsgrunnlaget og foreliggende pristilbud. Ettersom de tilbudte prisene er hemmelige mellom de ulike landene, er det ikke mulig å sammenligne tilbudene.

Legemiddelverket har vurdert Sanofis forslag om revurdering datert 07.11.2018 med hensyn på om det har tilkommet nye opplysninger i saken (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet og overlevelsestall m.m.), og om det er grunnlag for å oppdatere metodevurderingen. Legemiddelverket mener at det i avsnittene over kommer frem at dataene som Sanofi nå ønsker å levere inn var tilgjengelig da den norske metodevurderingen pågikk, og Legemiddelverket mener derfor at disse dataene ikke er nye med tanke på tid. Samtidig bekrefter Legemiddelverket at dataene ikke har vært presentert for Legemiddelverket mens den norske metodevurderingen pågikk, og at informasjonen dermed er ny for Legemiddelverket.

Legemiddelverket vurderer videre at dersom saken gjenopptas, så bør det gjøres en ny fullstendig metodevurdering ettersom alle estimatene og dataene i den foreliggende metodevurderingen henger nøye sammen og påvirker hverandre. Legemiddelverket anbefaler ikke at nytteestimatene oppdateres uten at langtidsdataene fra OLE samtidig inngår i analysen.

⁵ NICE, Final appraisal determination document 22 June 2018, tilgjengelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/final-appraisal-determination-document>

Saksnummer 194-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_121 Olaparib (Lynparza) til behandling av kreft med BRCA-mutasjon i eggstokker, eggledere og bukhinne (metodevarsel og forslag)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Indikasjonen har foreløpig ikke MT i Norge, EU, eller USA, men er under vurdering hos EMA.
- Har godkjent indikasjon for monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, BRCA-mutert, høygradig, serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft som responderer på platinasensitiv kjemoterapi.
- Denne indikasjonsutvidelsen gjelder monoterapi til vedlikeholdsbehandling av nylig diagnostisert avansert BRCA mutert høygradig, ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft som er i respons etter førstelinjebehandling med platinasensitiv kjemoterapi.
- Peroralt administrering.
- Pasienter i høyrisikogruppen for residiv (stadium IIIC med resttumor og alle i stadium IV) får behandling med bevacizumab i tillegg til standard kjemoterapi.
- Det foreligger en relevant internasjonal retningslinje for klinisk praksis.
- Det er registret minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering.
- En relevant fase III studie (SOLO-1) er pågående og er forventet ferdig mai 2023.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.
- Kommentar fra FHI: Flere PARP-hemmere med liknende indikasjoner er nylig blitt vurdert og flere nye er forventet. Det kan på sikt være aktuelt med en fullstendig metodevurdering.

Supplerende informasjon fra forslagsskjema:

- Forslagsstiller: Kreftklinikken OUS
- Denne metoden vil komme i tillegg til platinum-basert kjemoterapi. Metoden kan erstatte tilleggsbehandling med bevacizumab for de aktuelle pasientene.
- Det er ennå prematurt å si noe om metoden gir en overlevelsesgevinst. Fase III studien SOLO-1 rapporterer lovende resultater så langt, utfallsmålene er surrogatendepunkter for generell overlevelse.
- Ønsker en vurdering av hvorvidt metoden representerer et kostnadseffektivt alternativ som vedlikeholdsbehandling for pasienter i en residiv situasjon.
- Aktuell pasientgrunnlag er estimert til 50-60 pasienter per år.
- Metoden vil medføre behov for revisjon av nasjonale faglige retningslinjer.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

NYE METODER

Ovarial cancer er fortsatt en sykdom med høy dødelighet. Aktuell studie viser en type langtidsrepons som vi ikke har sett på konvensjonell terapi tidligere og som vurderes som klinisk relevant selv om overlevelseshdata enda ikke foreligger. Samtidig vi vet at det i residivstudier er beskrevet et verdifullt antall langtidsrepondere. SOLO-1-studien illustrer også viktigheten av valg av persontilpasset-behandling. Metodevurderingen vil spesielt ha betydning for pasienter fra Helseregion Vest hvor forekomsten av founder-mutasjoner er spesielt høyt.

Samlet vurdering/prioritering: 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: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft kan påvirkes. Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjon:

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

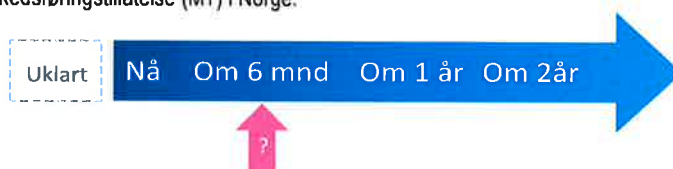


Olaparib (Lynparza) til behandling av kreft med BRCA-mutasjon i eggstokker, eggledere og bukhinne

Type metode: Legemiddel
Område: Gynekologi og fødsel; Kreft;
Virkestoffnavn: olaparib
Handelsnavn: Lynparza
ATC-kode: L01XX46 (Other antineoplastic agents)
MT søker/innehaver: AstraZeneca AB (1)
Finansieringsansvar: Sykehus

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).

Beskrivelse av den nye metoden

Olaparib virker ved å hemme humane poly (ADP-ribose) polymeraser (PARP). PARP er enzymer som er involvert i reparasjon av skadet DNA i både normale celler og kreftceller. Ved å hemme PARP-enzymene vil DNAet i kreftceller ikke bli reparert, noe som igjen medfører celledød. Kreftceller med defekt i DNA reparasjonssystemet (f.eks. grunnet mutasjon i genene BRCA 1 og 2) er vist å være spesielt følsomme for legemidler som hemmer PARP. (2)

Olaparib er fra tidligere godkjent som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, BRCA-mutert, høygradig, serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft som responderer på platinasensitiv kjemoterapi (2). Olaparib er også under vurdering i EMA som monoterapi til behandling av BRCA 1/2-mutert, HER2-negativ metastatisk brystkreft hos voksne pasienter som er tidligere behandlet med kjemoterapi (1). Indikasjonsutvidelsen det nå er søkt om omfatter monoterapi til vedlikeholdsbehandling av nylig diagnostisert avansert BRCA-mutert høygradig, ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft som er i respons etter førstelinjebehandling med platinasensitiv kjemoterapi. Olaparib administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Eggstokkreft utgår oftest fra overflatecellene i eggstokkene, eggleder eller bukhinnen. I Norge er eggstokkreft den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner og i 2016 var i følge Kreftregisteret 4657 pasienter registrert med denne sykdommen (3, 4). Forekomsten øker med alderen og gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 59 år (3). 85-90% av tilfellene har ukjent årsak, og omtrent 10% av tilfellene skyldes en arvelig mutasjon i genene BRCA1 og 2 som gir økt kreftrisiko. 5-årsoverlevelse er i dag omtrent 44%, og sykdommen forårsaker rundt 240 dødsfall i Norge per år (5).

Dagens behandling

Dagens primærbehandling av eggstokkreft er vanligvis kirurgi med det formål å fjerne alt tumorvev og bestemme pasientens kreftstadium (3). Kreft i stadium I (begrenset til eggstokkene/egglederne) vil vanligvis ikke behøve behandling med cellegift, mens pasienter i de øvrige kreftstadiene trenger etterfølgende behandling med cellegift. Standardbehandling består vanligvis av en kombinasjon av karboplatin og paclitaxel, men andre typer cellegift kan også være aktuelle (5,6). Behandling med bevacizumab tilbys i tillegg til standard kjemoterapi til pasienter med stadium IIIC med resttumor og alle i stadium IV (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men for en senere behandlingslinje (se Nye metoder [ID2014_039](#) og to pågående metodevurderinger for en senere behandlingslinje ([ID2018_023](#)) og en annen indikasjon ([ID2018_044](#)). Vi

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

har identifisert flere pågående metodevurderinger av andre virkestoff av typen PARP-hemmer med lignende indikasjon (se Nye metoder [ID2017 068](#), [ID2018 080](#), [ID2017 059](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (8)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,9)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Kvinner med BRCA mutert eggstokk kreft etter 1. linje platinum behandling (N=451)	Olaparib, 300 mg oralt to ganger daglig	Placebo tabletter, 300 mg to ganger daglig	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT01844986 , Fase 3	Estimert mai 2023.

*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. Olaparib : Lynparza - Ovarian cancer - first-line maintenance in high risk advanced BRCAm patients who are in response to first line platinum-based chemotherapy. (16. september 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 05. oktober 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/olaparib/>
2. Lynparza: European public assessment report, European Medicines Agency. Hentet 25. oktober 2018 fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
3. Onkologisk oppslagsverk: oncolex. Hentet 25. oktober fra: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex>
4. Cancer in Norway 2016, Kreftregisteret. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft. (2016). Helsedirektoratet. Hentet 25. oktober fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-gynekologisk-kreft>
6. Ovarialcancer. Norsk legemiddelhandbok. Hentet 25. oktober fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4216?expand=1>
7. Francis J, et al. (2017). [Systemic therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a clinical practice guideline](#). *Curr Oncol.* 24(6), e540-e546
8. Olaparib for maintenance treatment of ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer that has a BRCA germline mutation after response to first-line platinum-based chemotherapy [1124]. (19. september 2018). (In development [GID-TA10257]). Hentet 05. oktober 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/infodevelopment/gid-ta10257>
9. [Olaparib \(Lynparza\) for high risk advanced ovarian cancer with BRCA germline mutations – maintenance therapy](#). (2016). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018

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

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):

Avdeling for gynekologisk kreft, Kreftklinikken, Oslo universitetssykehus

Navn på kontaktperson:

Kristina Lindemann/Erik Rokkones

Telefonnummer:

22 93 40 00

E-postadresse:

klinde@ous-hf.no/erk@ous-hf.no

Dato og sted:

Oslo, 26.10.2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Vedlikeholdsbehandling med olaparib for kvinner i respons på første linje behandling for BRCA mutert eggstokk-, eggleder-, eller bukhinnekreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Vi ber om vurdering av vedlikeholdsbehandling med olaparib for pasienter med BRCA mutert eggstokk-, eggleder-, eller bukhinnekreft som har respons etter første linjes behandling med platinum basert kjemoterapi. Vurderingen bør støtte seg på resultatene fra den randomiserte, blindete, fase III studien SOLO-1 som ble presentert på ESMO konferansen i München og publikasjonen i New England Journal of Medicine. Studien undersøker primærbehandling av ovarial cancer pasienter med påvist BRCA mutasjon. Pasientene mottok standardbehandling +/- vedlikeholdsbehandling i 2 år med PARP-hemmeren olaparib. Studien viser at pasienter som har en BRCA mutasjon har progresjons-fri overlevelse som er minst 3 år lenger enn de som ikke har fått studiemedisinen (placebo). Median PFS i olaparib armen var ikke nådd, mens PFS i placebo gruppen var 13.8 mndr. Etter endt kjemoterapi. Olaparib reduserte dermed risiko for progresjon eller død med 70% (HR 0.30 [95% CI 0.23-0.41], $p < 0.001$). 60% av pasientene var progresjonsfri etter 3 år sammenliknet med 27% i placebo gruppen.

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?)

Standardbehandling i første linje gjør i dag ingen forskjell mellom pasienter med og uten BRCA mutasjon. De fleste pasientene vil gjennomgå tumorreduserende kirurgi fulgt av platinum basert kjemoterapi. Pasienter i høyrisikogruppen for residiv (resttumor etter kirurgi eller stadium IV sykdom) vil få tilbud om vedlikeholdsbehandling med bevacizumab som har blitt rapportert til å gi en PFS gevinst på ca 3.6 mndr (Perren et al. N Engl J Med 2011; 365:2484-2496). Metoden som foreslås her vil for pasienter med BRCA mutasjon komme i tillegg til kun kjemoterapi og erstatte behandling med bevacizumab om de ellers hadde fått tilbud om det. Behandling for pasienter uten BRCA mutasjon vil bli uendret inntil resultatene fra PRIMA studien foreligger som undersøker effekten av en annen PARP hemmer for pasienter uavhengig av BRCA mutasjon. Det er for tidlig å si om behandlingen med olaparib kan gi en overlevelsesgevinist, og det har tidligere vært vanskelig å påvise en slik forskjell siden disse pasientene ofte mottar mange linjer med behandling. Men studien rapporterer en signifikant gunstig effekt for tiden til neste progresjon (PFS 2, HR 0.50; 95% CI, 0.35 to 0.72), tid til neste behandling (TFST, HR 0.30; 95% CI, 0.22 to 0.40) og tid til over neste behandling (TSST, HR 0.45; 95% CI, 0.32 to 0.63) som kan være surrogater for generell overlevelse. Det var ingen forskjell i livskvalitet mellom de to armene i studien. Olaparib er i dag godkjent for bruk som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med BRCA mutasjon etter 1. tilbakefall som har respondert på platinumbasert behandling. Fra tidligere studier med olaparib i residivsituasjonen vet vi at ca 13% er på behandling i >5 år. Denne typen langtidsrespondere i en residivsituasjon har ikke blitt observert på konvensjonell kjemoterapi.

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 <u>ikke</u> er CE-merket | ☐ |
| Prosedyre | ☐ |
| Screening | ☐ |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | ☐ |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | ☐ |
| Annet (beskriv) | ☐ |

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

6. Metodens bruksområde:

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

Behandlingen av kvinner med gynekologisk kreft foregår i spesialisthelsetjenesten.

7. Finansieringsansvar Ja Nei

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

"Klikk her og beskriv nærmere om finansieringsansvar"

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

☐ ☒

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

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

☐ ☒

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

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

Fagområde: Gynekologisk onkologi, pasienter med avansert eggstokk-, eggleder-, eller bukhinnekreft som har en påvist BRCA mutasjon i blodet eller i svulsten. Kreften er den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner og i 2016 var det i følge Kreftregisteret 507 nye tilfeller registrert med denne sykdommen.
O. Ca. 12-22% (avhengig av helseregion) av pasientene med eggstokkreft vil ha en BRCA mutasjon og er ofte yngre enn pasienter uten BRCA mutasjon.

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

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

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

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

Pasient populasjon: Pasienter med høygradig serøs eggstokk-, eggleder-, eller bukhinnekreft stadium III eller IV, pasienter med st III etter tumorreduserende kirurgi, pasienter med st IV etter minst biopsi eller tumorreduserende kirurgi. Påvist BRCA-mutasjon (kimbanen og/eller somatisk), respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.
Intervensjon: 300mg Olaparib tabletter x2 daglig
Comparator: Ingen vedlikeholdsbehandling etter platinum-basert kjemoterapi
Outcome: Progresjonsfri overlevelse, tid til neste progresjon (PFS2), tid til neste behandling og tid til behandling deretter igjen. Livskvalitet.

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

Resultatene er de mest oppsiktsvekkende innenfor vårt fagområde over flere 10 år. De vil endre standardbehandlingen for disse pasientene og gi håp om langtidsrespondere, kanskje langtidsoverlevende av en kreftform som i en residivsituasjon ikke kan kureres.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Tilstanden ansees som alvorlig på bakgrunn av prognose, prognosetap og helsetap.
Medianalder for debut av arvelig ovarialcancer er 50-52 år (sjelden før 45 år). Medianalder for debut av spontan ovarialcancer er 63 år. 5-årsoverlevelse er i dag omtrent 44%, og sykdommen forårsaker rundt 240 dødsfall i Norge per år.

Forventet effekt

Forlengelse av progresjonsfri overlevelse, tid til progresjon 2, tid til start av neste og påfølgende behandling, ingen negativ effekt på livskvalitet.

Sikkerhet

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/lynparza-astrazeneca-591930>
Olaparib.(02. februar 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS.
Hentet 06. februar 2018 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/olaparib/>

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

50-60 pasienter pr år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Redusert antall behandlingslinjer med kjemoterapi. Redusert antall innleggelser og prosedyrer i sykehus pga residivrelaterte følgetilstander (f eks bivirkninger av kjemoterapi, passasjehinder i tarm /urinveier og smerter). Redusert bruk av bevacizumab.

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

Det er behov for revisjon av nasjonale retningslinjer.

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

Metodevarsel LM nr 242018

Nye metoder ID2014_039

http://hubspot.esmo.org/olaparib-maintenance-extends-progression-free-survival-by-estimated-3-years-in-advanced-ovarian-cancer?ecid=ACsprvsL69gQhazP-PzQJ60jhuatDGw79qE_uJ9AUAdf4agnsKuqaA2vTz5rYkby2tUfxTzjes&utm_campaign=PRESS%20ESMO18&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=66841795&hsenc=p2ANqtzS4uiwZN_145fcFJjmMpbjw4i7sMRBA8qFG29E2VqNV0EiilMn9Hk0xdjrzzvy9mhmP9fpr0RQDujTCv43RfgN5bJkAxxofCqXBNV0L7h5JYz5BoA&_hsmi=66841795

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810858?query=featured_home

Forekomst av BRCAmut Helse-Vest: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350514>

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

AstraZeneca AB

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

Metoden har foreløpig ikke MT i EU, men har nylig blitt godkjent av det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) i residivsituasjon. Oss bekjent er det søkt om EMA godkjenning for indikasjonen omtalt her, men det foreligger per i dag verken MT eller EMA godkjenningen for denne indikasjonen. Viser til tidligere og pågående metodevurderingen for detaljer rundt MT og CE merking.

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Bestiller deltar i utprøving av olaparib under regi av Astra Zeneca (Opinion- En fase IIIb, enkeltarms, åpen multisenterstudie av olaparib som vedlikeholdsbehandling ved tilbakevendende, ikke-germline, BRCA-mutert eggstokkreft hos pasienter som er i fullstendig eller delvis respons etter platinum-basert kjemoterapi; Studieprotokoll: D0816C00020). Bestiller har ikke deltatt i Solo 1 studien som legges til grunne for denne vurderingen.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_121

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden...1.7.2015 NEI ☐

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

Saksnummer 195 - 18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_116 Totalt kunstig hjerte (Syncardia TAH) som bro til transplantasjon ved dobbeltsidig hjertesvikt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden med kunstig hjerte er en mekanisk pumpe som implanteres og helt erstatter hjertets funksjon. Et alternativ for nøye utvalgte pasienter med dobbeltsidig hjertesvikt med behov for sirkulasjonsstøtte mens de venter på hjertetransplantasjon, men som ikke kan avhjelpes med pumper som bare gir støtte til hjertet.
- Metoden foreligger i to størrelser.
- Første gang CE merket i 1999. Ikke kjent at metoden er tatt i bruk i Norge.
- Antall pasienter i Norge med alvorlig hjertesvikt i NYHA klasse IV (New York Heart Association klassifisering) er ca. 500-1000. 30-35 pasienter tilbys hjertetransplantasjon pr år. Ikke innhentet informasjon om hvor mange av disse som har dobbeltsidig hjertesvikt og kan være aktuelle for metoden, men ifølge engelske, nylig oppdaterte, retningslinjer dreier det seg om svært få pasienter.
- Effekt og sikkerhet av metoden er oppsummert som grunnlag for engelske retningslinjer oppdatert i år.
- Dagens behandling av hjertesvikt er hovedsakelig medisinsk behandling som i tillegg til livsstilstiltak og legemidler kan omfatte pacemaker, hjertestarter (ICD) og synkroniseringsbehandling (CRT). Ved endestadium hjertesvikt kan hjertetransplantasjon være aktuelt. Implanterbare hjertepumper som helt eller delvis avhjelper venstre hjertekammer og pumper som avhjelper både høyre- og venstrehjertekammer er et behandlingsalternativ for noen pasienter i påvente av transplantasjon.
- Det foreligger data fra syv publiserte studier og FHI har identifisert de antatt to viktigste studiene.
- Metoden påvirker behandling gitt i regi av en nasjonal behandlingstjeneste
- Aktuell for hurtig metodevurdering. Det kan også være aktuelt å utrede organisatoriske konsekvenser knyttet til metoden.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Syncardia har ikke relevans for Hjerte-Lunge-Klinikken ved UNN.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Syncardia er en dominerende leverandør i markedet for totally artificial heart (TAH), og er sammen med AbioCor de eneste med FDA-godkjenning. Det pågår omfattende forskning og utvikling i retning av bedre produkter med mindre komplikasjonsfare, og det er flere momenter en bør vurdere før en bestiller en metodevurdering.

I Norge er det brukt betydelige ressurser på å etablere ventricular assist device (VAD), en prosedyre som støtter en sviktende ventrikkelfunksjon mer enn å erstatte hjertet. Når det gjelder VAD er det flere leverandører, etablert dokumentasjon på utstyret både som midlertidig bro til transplantasjon og til permanent bruk, og dessuten etablert et kodeverk inkl. DRG.

Totally artificial heart (TAH) er svært kostbar medisin, og før man bruker ressurser på en metodevurdering bør man gjøre en nøye kost/nytte-vurdering. Sverige med ca. 10 mill. innbyggere har investert i utstyret og det er i bruk 0-2/år. Så vidt vites er det ikke i bruk ellers i Norden. Dessuten – i påvente av bedre teknologi og dokumentasjon på permanente kunstige hjerter, reiser TAH flere etiske spørsmål bl.a. om tilgang til donororganer og køen frem til transplantasjon.

Samlet vurdering / prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Metoden er et interessant alternativ da det eneste alternativet i dag er en såkalt BIVAD. I Norge er det hjerte / thorax miljøet på Rikshospitalet som utfører denne behandlingen samt den endelige vurderingen ift. hvem som skal tilbys denne type behandling. Det vil således være naturlig at det er dette miljøet som initierer metodevurdering, og evt. i hvor stort omfang dette bør gjøres.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: P.t er det Helsedirektoratets vurdering at nasjonalfaglige retningslinjer ikke vil bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Ingen innspill.

Totalt kunstig hjerte (Syncardia TAH) som bro til transplantasjon ved dobbeltsidig hjertesvikt

Type metode	Utstyr
Område	Hjerte og kar; Kirurgi;
Generisk navn	Totalt kunstig hjerte som bro til transplantasjon
Produktnavn	Syncardia 70cc/50cc Total Artificial Heart (TAH); Tidligere navn CardioWest TAH
Produsenter	Syncardia
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten / Kommune / Folketrygd / Egenfinansiering – <i>fjern det som ikke passer</i>

Status for bruk og godkjenning

Så vidt vi kjenner til er metoden ikke tatt i bruk i Norge.

Metoden ble første gang CE merket i 1999 og første gang godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i 2004. Metoden har gjennomgått modifikasjoner siden førstegangs godkjenning.

Både produsenten av denne metoden og andre produsenter har totalt kunstige hjerter under utvikling som endelig behandling (destinasjonsterapi) ved alvorlig hjertesvikt. Destinasjonsterapi dekkes ikke av dette metodevarselet.

Beskrivelse av den nye metoden

Et kunstig hjerte er en mekanisk pumpe som implanteres og helt erstatter hjertets funksjon. Dette i motsetning til mer hjertepumper som avhjelper hjertet. I nylig oppdaterte engelske retningslinjer er metoden beskrevet som et alternativ for nøye utvalgte pasienter med dobbeltsidig hjertesvikt (biventrikulær hjertesvikt) med behov for sirkulasjonsstøtte mens de venter på hjertetransplantasjon (bro til transplantasjon), men som ikke kan avhjelpes med pumper som bare gir støtte til hjertet(1). Metoden foreligger i to størrelser (70cc og 50cc), hvorav den minste også er beregnet til barn. Strøm til drift av pumpen kan gis på ulike måter (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hjertesvikt er en tilstand der hjertet ikke klarer å pumpe nok blod til å dekke kroppens behov. Den vanligste årsaken til hjertesvikt er muskelsvikt (iskemi) grunnet forsnævring eller tilstopping av kransarteriene. Pasienter med alvorlig hjertesvikt har betydelig forverret livskvalitet og forkortet levetid. Alvorlighetsgrad av hjertesvikt kan klassifiseres i fire kategorier (NYHA-klassifisering) hvorav NYHA IV er den mest alvorlige. Antall pasienter i Norge med alvorlig hjertesvikt i NYHA klasse IV er rundt 500 til 1000. Antall pasienter som tilbys hjertetransplantasjon har holdt seg stabilt på mellom 30 til 35 per år i Norge (2,3). Vi har ikke hentet inn informasjon om hvor mange av disse som har dobbeltsidig hjertesvikt og kan være aktuelle for metoden, men ifølge engelske nylig oppdaterte retningslinjer (1) dreier det seg om svært få pasienter.

Dagens behandling

Pasientene med hjertesvikt får hovedsakelig medisinsk behandling som i tillegg til livstiltak og legemidler kan omfatte pacemaker, hjertestarter (ICD) og synkroniseringsbehandling (CRT). Ved endestadium hjertesvikt kan hjertetransplantasjon være aktuelt. Dette tilbys gjennom en landsdekkende funksjon ved Oslo universitetssykehus (OUS) (4). Antallet donorhjerter er begrenset, og ikke alle pasienter kan gjennomgå en transplantasjon når de trenger det. Implanterbare hjertepumper som helt eller delvis avhjelper venstre hjertekammer (left ventricular assist device, LVAD) og pumper som avhjelper både høyre- og venstrehjertekammer (BiVentricular Assist Device, BiVAD) er et behandlingsalternativ for noen pasienter i påvente av transplantasjon (2,4).

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

- Metoden er ikke tidligere vurdert gjennom NyeMetoder. Hjertepumper (av typen LVAD) som bro til transplantasjon ble vurdert av Kunnskapssenteret i 2014 (2).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Effekt og sikkerhet av metoden er oppsummert som grunnlag for engelske retningslinjer oppdatert i år (1).

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av flere registrerte studier av typen pasientserier og kohorter med historiske kontroller. Kunnskapsgrunnlaget oppsummert for nylig oppdaterte engelske retningslinjer oppgir at det foreligger data fra syv publiserte studier. De antatt viktigste studiene for å vurdere metoden er vist i tabellen nedenfor.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Voksne og barn med endestadium hjertesvikt med behov for transplantasjon (196)	SynCardia CardioWest temporary TAH som bro til transplantasjon	Ingen kontrollgruppe	Overlevelse; Overlevelse 30 dager og ett år etter hjertetransplantasjon;	SynCardia CardioWest TAH-t Postmarket Surveillance Study NCT00614510	Avsluttet 2015
Barn og voksne med endestadium hjertesvikt som oppfyller inklusjonskriteriene (72)			Antatt fordel av behandlingen; bivirkninger	Syncardia 50cc TAH-t as a Bridge to Transplant NCT02459054	Interim resultater 2023 Avsluttet 2024

TAH = Total Artificial Heart *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse/ lengre progresjonsfri overlevelse/ nedsatt sykkelighet/ økt livskvalitet/ økt pasienttilfredshet
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metoden er forbundet med høy risiko.
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Metoden utføres bare etter grundig opplæring i særskilte sentre (krever volum). Behandling i utlandet kan være et alternativ
Etikk	☒	
Juridiske konsekvenser	☒	
Annet	☒	Få pasienter med svært alvorlig sykdom

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt: Metoden påvirker behandling gitt i regi av en nasjonal behandlingstjeneste Metoden er forbundet med høy risiko
Hurtig metodevurdering	☒	Metoden har en kommersiell produsent og det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Det kan være aktuelt å utrede organisatoriske konsekvenser knyttet til metoden

Hovedkilder til informasjon

- Artificial heart implantation as a bridge to transplantation for end-stage refractory biventricular heart failure, Interventional procedures guidance [IPG602] (December 2017) Hentet 10.10.2018 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg602>
- Lauvrak V, et al. (2013). Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 14–2013. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helse, 2013. Hentet 4. oktober fra <https://www.fhi.no/publ/2013/hjertepumper-lvad-som-varig-behandling-av-pasienter-med-alvorlig-hjertesvik/>
- Organdonasjon Statistikk, Hentet 12.10.2018 fra <https://organdonasjon.no/om-oss/statistikk/>
- Hjerte inkludert kunstig hjertepumpe (LVAD), Rikshospitalets behandlingsprotokoll. Hentet 12.10.2018 fra <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Indikasjoner%20hjerte%20tx.pdf>

Første varsel	15.10.2018
Siste oppdatering	15.10.2018

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

Saksnummer 197-18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_118_Molekylærprofilering (OncoDEEP) for persontilpasset kreftbehandling

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Produsent: OncoDNA.
- CE merket som in vitro diagnostikk (IVD) i 2014. Ifølge produsent vil metoden kunne være tilgjengelig i Norge om ca. seks måneder.
- Metoden baserer seg på massesekvensering (neste generasjons sekvensering) og immunohistokjemi av biopsi fra solide tumorer.
- Påvisning av biomarkører kan danne grunnlag for valg av behandling og gi utgangspunkt for krefttilpasset og persontilpasset medisin.
- Dagens behandling omfatter persontilpassede tilnærminger basert på omfattende analyser av tumor, men ikke like omfattende og automatisert som de nye metodene. Metoder basert på neste generasjons massesekvensering er under utprøving i norske sykehus.
- Det er uvisst hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden.
- Det foreligger flere oversiktsartikler som kan være relevante.
- FHI har ikke identifisert registrerte kliniske studier.
- Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse/ lengre progresjonsfri overlevelse/ nedsatt sykkelighet/ økt livskvalitet/ økt pasienttilfredshet.
- Metoden kan medføre betydelige endringer i diagnostisk praksis og gi etterspørsel etter behandling som i dag ikke er tilgjengelig i Norge.
- Metoden innebærer lagring av pasientdata.
- Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt:
 - o Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer.
 - o Metoden er en diagnostisk test avgjørende for bruk av legemidler.
 - o Metoden kan gi organisatoriske, etiske og juridiske konsekvenser som bør utredes.
- Både hurtig- og fullstendig metodevurdering er aktuelt. Det mest hensiktsmessige kan være å vurdere metoder på dette feltet samlet i en to-trinns prosess hvor klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet vurderes før eventuelt andre konsekvenser utredes.
- Finansieringsansvaret ligger hos spesialisthelsetjenesten.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Bruk av genpanel i alle former (som de beskrevne) har en svært begrenset verdi per i dag. Hører per i dag hjemme i utprøvende behandling/forskning, og kan ikke anbefales for rutinebruk.

Samlet vurdering/prioritering: Prioriteres foreløpig ikke for metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

NYE METODER

Innspill fra fagmiljø: Det er veldig viktig at man på prinsipielt grunnlag nå tar diskusjonen om valg av tester som bare tilbys og utføres av ekstern leverandør versus tester som utføres i sykehuslaboratoriene. Testen gjøres bare av leverandør og det er ingen validerte studier som har benyttet den så vidt vi kan se.

Samlet vurdering/prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Dette er metoder som er på full fart inn og behovet for metodevurdering vil øke raskt.

Metodevurderingen må nødvendigvis prioritere de som kan rapportere pasientoppfølgingsdata. Valg av komparator vil avhenge helt av den enkelte cancerdiagnose, og når i behandlingskjeden metoden er tenkt brukt. Dette er ikke enkelt.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Molekylær profilering av kreftsvulster kan være relevant for mange ulike handlingsprogram.

Helsedirektoratet mener det ikke er nyttig å vurdere disse ulike produktene hver for seg. Det er derimot behov for å vurdere om konseptet "molekylær profilering av kreftsvulster" er modent for fullstendig metodevurdering). Kliniske spisskompetanse miljø i Norge bør være med på denne vurderingen.

Det ses ikke et behov for en nasjonal metodevurdering.

Molekylærprofilering (OncoDEEP) for persontilpasset kreftbehandling

Type metode	Diagnostikk
Område	Kreft
Generisk navn	Molekylærprofilering
Produktnavn	OncoDEEP
Produsenter	OncoDNA
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er en av flere nye eller kommende metoder for molekylærprofilering. Molekylærprofilering av tumormateriale ved massesekvensering er ikke i dag en del av det normale forløp ved oppfølging av pasienter med kreft i Norge. Metoden ble CE merket som in vitro diagnostikk (IVD) i 2014. Ifølge produsent vil metoden kunne være tilgjengelig i Norge om ca. seks måneder.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden baserer seg på massesekvensering (neste generasjons sekvensering) og immunohistokjemi av biopsi fra solide tumorer. Sekvenseringen kan oppdage substitusjoner, delesjoner, insersjoner, kopinummervariasjoner av gener, mikrosatelittinstabilitet og tumormutasjonsbyrde. Immunohistokjemi kan oppdage proteinuttrykk i tumor. Resultatet er en individuell profil av tumoren som kan brukes av helsepersonell til å vurdere behandlingsregime for pasienten (1). I tillegg til selve analysen knyttet til den molekylære profilen baserer metoden seg på omfattende data-analyser. Metoden utføres ved OncoDNA, Belgia.

Metoden er i kontinuerlig utvikling og ulike tilleggspanel og muligheter for analyse basert på ulike materialer er også utviklet av samme produsent (OncoSTRAT&OG, OncoTRACE og OncoSELECT Solution).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Selv innen samme krefttype er det ofte stor variasjon fra person til person i forhold til behandlingsrespons og i noen tilfeller er det vanskelig å fastlegge utgangspunktet for kreften. Påvisning av biomarkører kan danne grunnlag for valg av behandling. Dette gir utgangspunkt for krefttilpasset og persontilpasset medisin. Indikasjonen for metoden er pasienter med solide tumorer. I perioden 2015 – 2019 var det ca. 32.000 nye tilfeller av kreft årlig i Norge og i 2016 døde ca. 11.000 av kreft i Norge. Det estimeres at nye tilfeller av kreft i 2034 vil være over 40.000 årlig (2). Vi har ikke oversikt over hvor mange som kan være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

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

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Molekylærprofilering basert på et omfattende panel av analyser og bred indikasjon, men med en annen produsent har vært foreslått til Nasjonal metodevurdering (se [NyeMetoder ID 2018_082](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger flere oversiktsartikler (f.eks 4,5,6) som kan være relevante. Det foreligger flere publikasjoner for molekylær profilering av enkelttyper av kreft, f.eks. lunge og brystkreft (ikke vist).

Kliniske studier

Ved å søke med termene (OncoDEEP* OR OncoSTRAT&GO* OR OncoTRACE* OR OncoSELECT* OR ONCODNA*) i WHO ICTRP database og ClinicalTrials.gov har vi ikke identifisert registrerte kliniske studier. Vi har heller ikke sett referanse til registrerte kliniske studier i informasjonsmateriale utarbeidet av produsent.

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse/ lengre progresjonsfri overlevelse/ nedsatt sykkelighet/ økt livskvalitet/ økt pasienttilfredshet
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	

Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Metoden kan medføre betydelige endringer i diagnostisk praksis
Etikk	☒	Metoden innebærer lagring av pasientdata.
Juridiske konsekvenser	☒	Metoden kan gi etterspørsel etter behandling som i dag ikke er tilgjengelig i Norge.
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt:
Hurtig metodevurdering	☐	Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer
Fullstendig metodevurdering	☐	- Metoden er en diagnostisk test avgjørende for bruk av legemidler - Metoden kan gi organisatoriske, etiske og juridiske konsekvenser som bør utredes.
Annet	☒	Både hurtig- og fullstendig metodevurdering er aktuelt. Både hurtig- og fullstendig metodevurdering er aktuelt. Det mest hensiktsmessige kan være å vurdere metoder på dette feltet samlet i en to-trinns prosess hvor klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet vurderes før eventuelt andre konsekvenser utredes.

Hovedkilder til informasjon

1. OncoDNA; <https://www.oncodna.com/en/solution/oncodeep/>
2. Nasjonal kreftstrategi (2018–2022) Hentet 16.08.2018 fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
3. Helsedirektoratet, Nasjonale Handlingsprogram for Kreft Hentet 16.08.2018 fra: <https://helsedirektoratet.no/kreft/nasjonale-handlingsprogrammer-for-kreft>
4. Tan O, et al. (2018). [Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness](#). *Clin Genet*. 93(3), 533-544.
5. Jaume C, et al. (2017). Molecular Profiling for Clinical Decision Making in Advanced Cancer: A Clinical Appraisal. *Journal of Cancer Research and Treatment*, vol. 5, no. 3 (2017): 77-85. doi: 10.12691/jcrt-5-3-1.
6. Laes J, et al. (2018). 2018. The clinical impact of using complex molecular profiling strategies in routine oncology practice. *Oncotarget*, 9, 20282-20293.

Første varsel	15.10.2018
Siste oppdatering	15.10.2018

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

Saksnummer 198-18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_119_Molekylærprofilering (FoundationOne CDx) for persontilpasset kreftbehandling.

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Produsenter: Foundation Medicine / Roche Diagnostics.
- Metoden vil ifølge leverandøren bli CE merket som in vitro diagnostikk (IVD) i løpet av kort tid. Metoden ble godkjent av FDA i 2017.
- Metoden baserer seg på massesekvensering av DNA (neste generasjons sekvensering). Påvisning av biomarkører kan danne grunnlag for valg av behandling og gi utgangspunkt for krefttilpasset og persontilpasset medisin.
- Det er uvisst hvor mange som kan være aktuelle for metoden.
- Dagens behandling omfatter persontilpassede tilnærminger basert på omfattende analyser av tumor, men metodene er ikke like omfattende og automatisert som de nye metodene. Metoder basert på massesekvensering er under utprøving i norske sykehus.
- Det foreligger flere oversiktsartikler som kan være relevante for vurdering av massesekvensering som helhet, men det er usikkert om selve metoden er fanget opp av disse. Flere oversiktsartikler foreligger om massesekvensering ved enkelttyper av kreft, f.eks. lunge og brystkreft.
- Det foreligger flere registrerte kliniske studier, de antatt viktigste for er vist i tabell i metodevarselet (*se vedlegg*).
- Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse, lengre progresjonsfri overlevelse, nedsatt sykkelighet, økt livskvalitet og økt pasienttilfredshet.
- Metoden kan medføre betydelige endringer i diagnostisk praksis og kan gi etterspørsel etter behandling som i dag ikke er tilgjengelig i Norge.
- Metoden innebærer lagring av pasientdata.
- Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt:
 - o Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer
 - o Metoden er en diagnostisk test avgjørende for bruk av legemidler.
 - o Metoden kan gi organisatoriske, etiske og juridiske konsekvenser som bør utredes.
- Både hurtig- og fullstendig metodevurdering er aktuelt. Det mest hensiktsmessige kan være å vurdere metoder på dette feltet samlet i en to-trinns prosess hvor klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet vurderes før eventuelt andre konsekvenser utredes.
- Finansieringsansvaret ligger hos spesialisthelsetjenesten.

Innspill fra Roche: Vi gjør oppmerksom på at laboratorietjenesten utføres i Tyskland av FMI Germany GmbH, og ikke i USA slik det er beskrevet i metodevarselet. Roche har nylig levert en HTA dossier til TLV i Sverige. Metoden kan også bli aktuell for å selektene pasienter som skal ha immunterapi basert på tumor mutasjons byrde (TMB) i svulstene. *Se vedlegg.*

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Bruk av genpanel i alle former (som de beskrevne) har en svært begrenset verdi per i dag. Hører per i dag hjemme i utprøvende behandling/forskning, og kan ikke

NYE METODER

anbefales for rutinebruk.

Samlet vurdering/prioritering: Prioriteres foreløpig ikke for metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er veldig viktig at man på prinsipielt grunnlag nå tar diskusjonen om valg av tester som bare tilbys og utføres av ekstern leverandør versus tester som utføres i sykehuslaboratoriene. Testen identifiserer flere genforandringer som er avgjørende for terapivalg, disse forandringene er inne i norske handlingsprogram for kreft, og andre testløsninger benyttes per i dag i sykehuslaboratoriene for å identifisere dem. Alle analyser, også dataanalyse og tolkning av funn, gjøres av firmaet, muligens vil data og restmateriale oppbevares der videre. Foundation Medicine fusjonerte med legemiddelfirmaet Roche i juni 2018.

Samlet vurdering/prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Dette er metoder som er på full fart inn og behovet for metodevurdering vil øke raskt. Metodevurderingen må nødvendigvis prioritere de som kan rapportere pasientoppfølgingsdata. Valg av komparator vil avhenge helt av den enkelte cancerdiagnose, og når i behandlingsskjeden metoden er tenkt brukt. Dette er ikke enkelt.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Molekylær profilering av kreftsvulster kan være relevant for mange ulike handlingsprogram. Helsedirektoratet mener det ikke er nyttig å vurdere disse ulike produktene hver for seg. Det er derimot behov for å vurdere om konseptet "molekylær profilering av kreftsvulster" er modent for fullstendig metodevurdering). Kliniske spisskompetanse miljø i Norge bør være med på denne vurderingen.

Det ses ikke et behov for en nasjonal metodevurdering.

Molekylærprofilering (FoundationOne CDx) for persontilpasset kreftbehandling

Type metode	Diagnostikk
Område	Kreft
Generisk navn	Molekylærprofilering
Produktnavn	Foundation One CDx
Produsenter	Foundation Medicine / Roche Diagnostics
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er en av flere nye eller kommende metoder for molekylærprofilering. Molekylærprofilering av tumormateriale ved massesekvensering er ikke i dag en del av det normale forløp ved oppfølging av pasienter med kreft i Norge. Metoden vil ifølge informasjon fra leverandør bli CE merket som in vitro diagnostikk (IVD) i løpet av kort tid. Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i 2017.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden baserer seg på massesekvensering av DNA (neste generasjons sekvensering) og oppgis å kunne oppdage substitusjoner, deleasjoner, inserasjoner og kopinummervariasjoner i et panel av 324 gener, og i tillegg benyttes til å påvise rekombinasjoner, mikrosatelittinstabilitet og tumormutasjonsbyrde. Resultatet av analysen er en individuell DNA profil av tumoren som kan brukes til å vurdere behandlingsregime for pasienten. I tillegg til selve sekvenseringen baserer metoden seg på omfattende data-analyser. Metoden utføres i dag ved Foundation Medicine, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA.

Den FDA godkjente varianten av metoden baserer seg på DNA isolert fra faste tumor biopsier i formalinfikserte blokker. Metoden er godkjent av FDA som «companion diagnostics» for et større panel av legemidler beregnet for behandling av ikke-småcellet lungekreft, hudkreft (melanom), brystkreft, kreft i eggstokkene og kolorektalkreft. I tillegg kan metoden brukes av helsepersonell for molekylærprofilering av faste tumorer og behandling i henhold til etablerte amerikanske retningslinjer (1,2). Vi kjenner ikke til om den forestående CE merkingen omfatter de samme indikasjonene for bruk som FDA godkjenningen.

Metoden er i stadig utvikling og ifølge produsentens hjemmeside er det også utviklet paneler for tumor DNA isolert fra væske (FoundationOne Liquid) og blod (FoundationOne Heme).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Selv innen samme krefttype er det ofte stor variasjon fra person til person i forhold til behandlingsrespons og i noen tilfeller er det vanskelig å fastlegge utgangspunktet for kreften. Påvisning av biomarkører kan danne grunnlag for valg av behandling. Dette gir utgangspunkt for krefttilpasset og persontilpasset medisin. I perioden 2015 – 2019 var det ca. 32.000 nye tilfeller av kreft årlig i Norge og i 2016 døde ca. 11.000 av kreft i Norge. Det estimeres at nye tilfeller av kreft i 2034 vil være over 40.000 årlig (3). Vi har ikke oversikt over hvor mange som kan være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

For de fleste kreftformer foreligger det nasjonale handlingsprogrammer (3), og standardbehandling omfatter persontilpassede tilnærminger basert på omfattende analyser av tumor, men metodene er ikke like omfattende og automatisert som de nye metodene. Metoder basert på massesekvensering er under utprøving i norske sykehus.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Molekylærprofilering basert på et omfattende panel av analyser og bred indikasjon, men med en annen produsent har vært foreslått til Nasjonal metodevurdering (se [NyeMetoder ID 2018_082](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger flere oversiktsartikler (f.eks 4,5,6) som kan være relevante for vurdering av massesekvensering som helhet, men vi er usikre på om selve metoden er fanget opp av disse. Flere oversiktsartikler foreligger om massesekvensering ved enkelttyper av kreft, f.eks. lunge og brystkreft (ikke vist).

Kliniske studier

Det foreligger flere registrerte kliniske, de antatt viktigste for vurdering av metoden er vist i tabellen nedenfor.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
-------------------------------------	--------------	----------------	------------	-----------------------	------------------------------

Voksne (300) med histologisk bekreftet, ikke-kurerbar fast tumor.	FoundationOne (315 gener)	Limited Molecular Profiling Panel (74 gener)	Andel pasienter med identifisert genomisk endring hvor det finnes spesifikk terapi; Kliniske utfallsmål inkludert progresjonsfri overlevelse (24 mnd); Livskvalitet; Kostnadseffektivitet	PROFILER 02 NCT03163732	Mars 2020
Voksne (150) med metastatisk eller fast tumor	FoundationOne	Ingen kontrollgruppe	Klinisk vurdering av tumor med tilhørende behandling; Progresjonsfri overlevelse	NCT01987726	Des. 2018
Voksne (125), med histologisk bekreftet metastatisk eller fast tumor med ukjent primærtumor	FoundationOne	Ingen kontrollgruppe	Klinisk vurdering av tumor med tilhørende behandling	NCT02628379	2017
Voksne (510) med avansert ikke-opererbar tumor med ukjent primærtumor	FoundationOne		Klinisk vurdering av tumor, pasient og behandling; Overlevelse.	FoundationOne Test Registry Study NCT01851213	2016

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse, lengre progresjonsfri overlevelse, nedsatt sykkelighet, økt livskvalitet og økt pasienttilfredshet.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Metoden kan medføre betydelige endringer i diagnostisk praksis
Etikk	☒	Metoden innebærer lagring av pasientdata.
Juridiske konsekvenser	☒	Metoden kan gi etterspørsel etter behandling som i dag ikke er tilgjengelig i Norge.
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt:
Hurtig metodevurdering	☐	- Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer - Metoden er en diagnostisk test avgjørende for bruk av legemidler. - Metoden kan gi organisatoriske, etiske og juridiske konsekvenser som bør utredes.
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Både hurtig- og fullstendig metodevurdering er aktuelt. Det mest hensiktsmessige kan være å vurdere metoder på dette feltet samlet i en et-trinns prosess hvor klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet vurderes før eventuelt andre konsekvenser utredes.

Hovedkilder til informasjon

1. FDA Premarked approval (PMA) FoundationOne CDx. Hentet 10.10.2018 fra <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P170019>
2. FoundationOne CDx™ Technical Information. Hentet 10.10.2018 fra https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019C.pdf
3. Nasjonal kreftstrategi (2018–2022) Hentet 16.08.2018 fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
4. Helsedirektoratet, Nasjonale Handlingsprogram for Kreft Hentet 16.08.2018 fra: <https://helsedirektoratet.no/kreft/nasjonale-handlingsprogrammer-for-kreft>

5. Tan O, et al. (2018). [Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness](#). *Clin Genet*. 93(3), 533-544.
6. Jaume C, et al. (2017). Molecular Profiling for Clinical Decision Making in Advanced Cancer: A Clinical Appraisal. *Journal of Cancer Research and Treatment*, vol. 5, no. 3 (2017): 77-85. doi: 10.12691/jcrt-5-3-1.
7. Laes J, et al. (2018). 2018. The clinical impact of using complex molecular profiling strategies in routine oncology practice. *Oncotarget*, 9, 20282-20293.

Første varsel	15.10.2018
Siste oppdatering	15.10.2018

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

Innspill til metodevarsel "molekylær profilering (FoundationOne CDx)", ID nummer ID2018_119

Som tilbyder av denne tjenesten i Norge har vi et par innspill i form av presisering av informasjon i selve metodevarselet, samt innspill til hvorfor metoden er aktuell for vurdering:

Innspill til selve metodevarselet:

- Vi gjør oppmerksom på at laboratorietjenesten (DNA ekstrahering, bibliotekkonstruksjon og sekvensering av relevante gener) utføres i Tyskland av FMI Germany GmbH, Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, og ikke i USA slik det er beskrevet i metodevarselet. I de fleste tilfeller vil FMI Germany være ansvarlig for behandlingen av opplysningene forbindelse med tjenesteytelsen som tilbys, men kan be FMI Inc. om å bistå med visse deler av tjenesteytelsen.
- Vi kan nevne at Roche nylig har levert en HTA dossier til TLV i Sverige.

Innspill til hvorfor metoden er aktuell for vurdering:

- Det er behov for standardiserte metoder innenfor molekylærprofilering, og som det står i metodevarselet vil metoden bli CE merket som in vitro diagnostikk (IVD) i løpet av kort tid. Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i 2017.
- Kreftbehandling blir i stadig større grad persontilpasset. For eksempel ventes det regulatorisk godkjenning i Europa i løpet av 2019 av medikamenter fra ulike produsenter som retter seg mot spesifikke genendringer uavhengig av hvilken organopprinnelse svulsten har, f.eks rettet mot NTRK-fusjonsgener. Dette er medikamenter med høy effektivitet, men i en svært begrenset populasjon, da det er ventet at ca 0,8% av alle krefttilfeller har en slik genfeil. Det anses derfor som lite sannsynlig at slike genfeil undersøkes i en større kohort dersom det ikke inngår i et genpanel sammen med andre konvensjonelle markører, som nevnt ovenfor.
- Metoden kan også bli aktuell for å selekttere pasienter som skal ha immunterapi basert på tumor mutasjons byrde (TMB) i svulstene. Sammenhengen mellom TMB og effekt av immunterapi er ikke kartlagt for alle medikamenter eller pasientgrupper, men for minst en spesifikk immunterapi kombinasjon er det allerede søkt om EMA godkjenning basert på at TMB skal benyttes for å selekttere pasienter. Det finnes også resistensmarkører (f.eks JAK1 og STK11) som nærmer seg klinisk relevans. Ingen av disse markørene testes på andre måter enn gjennom større genpaneler.

Ta gjerne kontakt dersom dere ønsker ytterligere informasjon.

Mvh Ingvild Hagen

Ingvild Hagen

Head - Personalized Healthcare

Roche Norway

Phone: +47 22 78 90 00

Mobile: +47 917 42 338

E-mail: ingvild.hagen@roche.com

Saksnummer 199-18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_120_Molekylærprofilering (MSK-IMPACT) for persontilpasset kreftbehandling

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Produsent: Memorial Sloan Kettering.
- Metoden er godkjent av FDA i 2017. Det er uvisst om det er planer om å markedsføre metoden i Europa. Metoden er foreløpig bare tilgjengelig for pasienter ved Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA.
- MSK-IMPACT benytter massesekvensering (neste generasjons sekvensering) og resultatet er en individuell molekylær profil av tumoren som kan brukes til å vurdere behandlingsregime for pasienten (krefttilpasset og persontilpasset medisin). Indikasjonen for metoden er pasienter med ikke-småcellet lungekreft, melanoma, brystkreft, kolorektal kreft og ovariekreft.
- Det er uvisst hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden.
- Dagens behandling omfatter persontilpassede tilnærminger basert på omfattende analyser av tumor, men er ikke like omfattende og automatisert som de nye metodene. Metoder basert på massesekvensering er under utprøving i norske sykehus.
- Det foreligger flere oversiktsartikler som kan være relevante. Flere andre publikasjoner foreligger for massesekvensering ved enkelttyper av kreft.
- Det foreligger flere registrerte kliniske studier, de antatt viktigste for er vist i tabell i metodevarselet (*se vedlegg*).
- Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse/ lengre progresjonsfri overlevelse/ nedsatt sykелighet/ økt livskvalitet/ økt pasienttilfredshet.
- Metoden kan medføre betydelige endringer i diagnostisk praksis.
- Metoden innebærer lagring av pasientdata.
- Metoden kan gi etterspørsel etter behandling som i dag ikke er tilgjengelig i Norge.
- Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt:
 - o Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer
 - o Metoden er en diagnostisk test avgjørende for bruk av legemidler
 - o Metoden kan gi organisatoriske, etiske og juridiske konsekvenser som bør utredes.
- Både hurtig- og fullstendig metodevurdering er aktuelt. Det mest hensiktsmessige kan være å vurdere metoder på dette feltet samlet i en to-trinns prosess hvor klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet vurderes før eventuelt andre konsekvenser utredes.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Bruk av genpanel i alle former (som de beskrevne) har en svært begrenset verdi per i dag. Hører per i dag hjemme i utprøvende behandling/forskning, og kan ikke anbefales for rutinebruk.

Samlet vurdering/prioritering: Prioriteres foreløpig ikke for metodevurdering.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Det er veldig viktig at man på prinsipielt grunnlag nå tar diskusjonen om valg av tester som bare tilbys og utføres av ekstern leverandør versus tester som utføres i sykehuslaboratoriene. Testen er bare tilgjengelig for pasienter ved Memorial Sloane Kettering Cancer Center i USA (MSK) og er derfor ikke aktuell for norske pasienter.

Samlet vurdering/prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Dette er metoder som er på full fart inn og behovet for metodevurdering vil øke raskt. Metodevurderingen må nødvendigvis prioritere de som kan rapportere pasientoppfølgingsdata. Valg av komparator vil avhenge helt av den enkelte cancerdiagnose, og når i behandlingsskjeden metoden er tenkt brukt. Dette er ikke enkelt.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Molekylær profilering av kreftsvulster kan være relevant for mange ulike handlingsprogram. Helsedirektoratet mener det ikke er nyttig å vurdere disse ulike produktene hver for seg. Det er derimot behov for å vurdere om konseptet "molekylær profilering av kreftsvulster" er modent for fullstendig metodevurdering). Kliniske spisskompetanse miljø i Norge bør være med på denne vurderingen.

Det ses ikke et behov for en nasjonal metodevurdering.

Molekylærprofilering (MSK-IMPACT) for persontilpasset kreftbehandling

Type metode	Diagnostikk
Område	Kreft
Generisk navn	Molekylærprofilering
Produktnavn	MSK-IMPACT (Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets)
Produsenter	Memorial Sloan Kettering
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten / Kommune / Folketrygd / Egenfinansiering – fjern det som ikke passer

Status for bruk og godkjenning

Metoden er en av flere nye eller kommende metoder for molekylærprofilering. Molekylærprofilering av tumormateriale ved massesekvensering er ikke i dag en del av det normale forløp ved oppfølging av pasienter med kreft i Norge. Metoden er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i 2017. Vi kjenner ikke til om det er planer om å markedsføre metoden i Europa. Metoden er foreløpig bare tilgjengelig for pasienter ved Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA.

Beskrivelse av den nye metoden

MSK-IMPACT benytter massesekvensering (neste generasjons sekvensering) for å påvise somatiske mutasjoner, insersjoner, delesjoner og mikrosatelittinstabilitet i ca. 468 ulike gener. Sekvenseringen utføres på parafinfixert tumorbiopsi i tillegg til normalt vev for å verifisere mutasjoner i svulsten. Resultatet er en individuell molekylær profil av tumoren som kan brukes av helsepersonell til å vurdere behandlingsregime for pasienten. Metoden kan brukes på alle typer solide tumorer. Indikasjonen for metoden er pasienter med ikke-småcellet lungekreft, melanoma, brystkreft, kolorektal kreft og ovariekreft.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Selv innen samme krefttype er det ofte stor variasjon fra person til person i forhold til behandlingsrespons og i noen tilfeller er det vanskelig å fastlegge utgangspunktet for kreften. Påvisning av biomarkører kan danne grunnlag for valg av behandling. Dette gir utgangspunkt for krefttilpasset og persontilpasset medisin. I perioden 2015 – 2019 var det ca. 32.000 nye tilfeller av kreft årlig i Norge og i 2016 døde ca. 11.000 av kreft i Norge. Det estimeres at nye tilfeller av kreft i 2034 vil være over 40.000 årlig (1). Vi har ikke oversikt over hvor mange som kan være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

For de fleste kreftformer foreligger det nasjonale handlingsprogrammer (2), og standard behandling omfatter persontilpassede tilnærminger basert på omfattende analyser av tumor, men ikke like omfattende og automatisert som de nye metodene. Metoder basert på neste generasjons massesekvensering er under utprøving i norske sykehus, men inngår så vidt vi kjenner til ikke i standardanalyser.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Molekylærprofilering basert på et omfattende panel av analyser og bred indikasjon, men med en annen produsent har vært foreslått til Nasjonal metodevurdering (se [NyeMetoder ID 2018_082](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger flere oversiktsartikler (f.eks 3,4,5) som kan være relevante. Flere andre publikasjoner foreligger for massesekvensering ved enkelttyper av kreft, f.eks. lunge og brystkreft (ikke vist).

Kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av registrerte studier, de antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen nedenfor.

Populasjon (N=antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
N=200 Pasienter med fast eller hematologisk tumor	MSK-IMPACT (tumor analyse og analyse av frisk vev (germline) hos utvalgte pasienter)	Ingen kontrollgruppe	Andel pasienter med identifisert genomisk endring hvor det finnes spesifikk terapi	Genomic Profiling in Cancer Patients NCT01775072	2019
N=50	MSK-IMPACT		Andel pasienter med identifisert genomisk	Multicenter retrospective	Planlagt

			endring hvor det finnes spesifikk terapi	observational study of data of cancer clinical sequence assay, MSK-IMPACT (Japan) JPRN-UMIN000031407	
--	--	--	--	---	--

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse/ lengre progresjonsfri overlevelse/ nedsatt sykkelighet/ økt livskvalitet/ økt pasienttilfredshet
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	Metoden kan medføre betydelige endringer i diagnostisk praksis
Etikk	☒	Metoden innebærer lagring av pasientdata.
Juridiske konsekvenser	☒	Metoden kan gi etterspørsel etter behandling som i dag ikke er tilgjengelig i Norge.
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt:
Hurtig metodevurdering	☐	• Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer • Metoden er en diagnostisk test avgjørende for bruk av legemidler • Metoden kan gi organisatoriske, etiske og juridiske konsekvenser som bør utredes.
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Både hurtig- og fullstendig metodevurdering er aktuelt. Både hurtig- og fullstendig metodevurdering er aktuelt. Det mest hensiktsmessige kan være å vurdere metoder på dette feltet samlet i en to-trinns prosess hvor klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet vurderes før eventuelt andre konsekvenser utredes.

Hovedkilder til informasjon

1. Nasjonal kreftstrategi (2018–2022) Hentet 02.10.2018 fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
2. Helsedirektoratet, Nasjonale Handlingsprogram for Kreft Hentet 02.10.2018 fra: <https://helsedirektoratet.no/kreft/nasjonale-handlingsprogrammer-for-kreft>
3. Tan O, et al. (2018). Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Clin Genet.* 93(3), 533-544.
4. Jaume C, et al. (2017). Molecular Profiling for Clinical Decision Making in Advanced Cancer: A Clinical Appraisal. *Journal of Cancer Research and Treatment*, vol. 5, no. 3 (2017): 77-85. doi: 10.12691/jcrt-5-3-1.
5. Laes J, et al. (2018). 2018. The clinical impact of using complex molecular profiling strategies in routine oncology practice. *Oncotarget*, 9, 20282-20293.

Første varsel 15.10.2018

Siste oppdatering 15.10.2018

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

Saksnummer 200 - 18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_122 Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff - Edaravone.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA i USA og er tilkjent orphan drug designation.
- Edaravone virker ved å eliminere lipidperoksider og hydroksylradikaler og er antatt å på den måten beskytte nerveceller mot skade fra frie radikaler.
- Edaravone gis som intravenøs infusjon.
- Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sykdom som fører til muskelsvinn fordi nervecellene som sender signaler fra hjernen til musklene blir ødelagt.
- I Norge er det ca. 300 – 400 pasienter med ALS til enhver tid. 5 – 10 % er i live etter 10 år.
- Dagens behandling og eneste tilgjengelige legemiddel mot ALS er riluzol (Rilutek) som er dokumentert å kunne forsinke tiden fra diagnose til død med ca. seks måneder dersom behandling startes tidlig i forløpet.
- Tidligere gjennomført en kunnskapsoppsummering og laget et notat fra SLV se - ID2017_089.
- Det er identifisert fire fase tre studier hvor resultater foreligger.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

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: Edaravone er godkjent av FDA, men grunnlaget er meget tynt. Japanske fase III studier har vært negative, men i post-hoc analyser har man ved mulig «kreative bruk» av endrede inklusjonskriterier ment å kunne identifisere en subpopulasjon som kan ha nytte av behandlingen. Ved analyse av tilgjengelige kvalitetsregistre ser det ut til at denne subpopulasjonene utgjør om lag 7 % av alle ALS – pasienter. De ledende Europeiske ALS-forskerne har publisert en felles statement om edaravone med konklusjon om at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å ta preparatet i bruk. *Se vedlegg.*

Samlet vurdering / prioritering: Metodevurdering støttes ikke.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 02.01.2018.

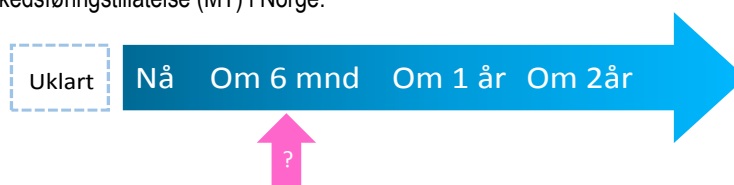


Edaravone til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)

Type metode: Legemiddel;
Område: Muskel og skjelett; Nevrologi;
Virkestoffnavn: edaravone
Handelsnavn:
ATC-kode:
MT søker/innehaver: Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Edaravone virker ved å eliminere lipidperoksider og hydroksylradikaler, og er antatt å på den måten beskytte nerveceller mot skade fra frie radikaler. Legemidlet har siden 2001 vært godkjent i Japan til behandling av akutt hjerneinfarkt, men den aktuelle metoden omhandler bruk til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS).

Edaravone gis som intravenøs infusjon. Behandlingen initieres med daglig infusjon i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold. I etterfølgende sykluser doseres legemidlet i 10 av 14 dager før 14 dagers behandlingsopphold. Riluzole (Rilutek) ble gitt sammen med edaravone i 90 % av tilfellene i de kliniske studiene.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sykdom som fører til muskelsvinn fordi nervecellene som sender signaler fra hjernen til musklene blir ødelagt. Dette fører til at musklene som mister sin nerveforsyning blir gradvis svakere og tynnere. De første symptomene manifesterer seg vanligvis ved svekkelse i en arm, et ben eller som utydelig tale. Derfra vil symptomene forverres, og pasienter med ALS vil etter hvert få problemer med å gå og det kan bli vanskelig å bruke armene. Musklene i svelget kan lammes, som fører til vansker med å svelge mat og drikke (2). Kun de viljestyrte musklene rammes, noe som fører til at intellekt, hjertemuskelatur, øyemuskelatur, blærefunksjon og tarmfunksjon ikke blir påvirket av sykdommen (3).

Sykdommen forekommer oftest hos personer i alderen 40-70 år, og opptrer oftere hos menn enn hos kvinner. Det oppstår ca 1-2 tilfeller pr 100 000 innbygger hvert år, og i Norge er det ca 300-400 pasienter med diagnose ALS til enhver tid (4). Om lag 5-10 % av pasientene er i live etter 10 år men de fleste pasienter med ALS dør av luftveisinfeksjoner og sviktende lungefunksjon innen få år (4).

Dagens behandling

Eneste tilgjengelige legemiddelbehandling mot ALS er riluzol (Rilutek), som er dokumentert å kunne forsinke tiden fra diagnose til død med ca 6 måneder dersom behandling startes tidlig i forløpet (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Det er tidligere gjennomført en norsk metodevurdering om edaravone til behandling av ALS vedrørende innføring før søkt markedsføringstillatelse (se Nye metoder [ID2017_089](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med ALS (definite, probable eller probable laboratory-supported), < 2 år siden diagnose, alvorlighetsgrad I-II (japansk klassifisering), score på minst 2 på alle 12 dimensjoner av ALSFRS (N = 137)	Edaravone 60 mg (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Placebo (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R) score ved uke 24	NCT01492686 Fase III	Avsluttet, Resultater foreligger
Voksne pasienter med ALS (definite, probable eller probable laboratory-supported), alvorlighetsgrad I-II (japansk klassifisering) (N = 206)	Edaravone 60 mg (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Placebo (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R) score ved uke 24	NCT00330681 Fase III	Avsluttet, Resultater foreligger
Pasienter som hadde mottatt uavbrutt behandling i NCT00330681 - studien	Edaravone 60 mg (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Placebo (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R) score ved uke 24	NCT00424463 Fase III	Avsluttet Resultater foreligger
Voksne pasienter med ALS (definite, probable eller probable laboratory-supported), alvorlighetsgrad III (japansk klassifisering) (N = 25)	Edaravone 60 mg (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Placebo (IV) daglig i 14 dager etterfulgt av 14 dager opphold, deretter daglig i 10 dager av en 14 dagers periode etterfulgt av 14 dager opphold	Revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R), tid til død eller bestemt hendelse (tapt gangfunksjon, tapt armfunksjon, behov for respirator, trakeostomi, sondemating) - tid begrenset til 24 uker	NCT00415519 Fase III	Avsluttet, Resultater foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp ved ALS
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. *Edaravone*. (10. mai 2017). [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/edaravone/>
2. Helsenorge.no – [ALS – muskelsvinnsykdom](#) (oppdatert juli, 2012)
3. Kunnskapssenteret - [Forskning om Amyotrofisk lateral sklerose \(ALS\) - en gjennomgang og oppsummering om behandling, tilrettelegging/hjelpemidler \(f.eks pustemaskin, bi-pap\) og etiske utfordringer](#) (november, 2014)
4. Norsk Elektronisk Legehåndbok – [Amyotrofisk lateral sklerose ALS](#) (oppdatert oktober, 2015)
5. Norsk legemiddelhandbok – [T6.6 Amyotrofisk lateralsklerose](#) (april, 2016)

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018



European Network for the Cure of ALS

July 2017

ENCALS statement on edaravone

Neurologists of the ENCALS centres throughout Europe have discussed the potential of edaravone as a new therapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS, Motor Neuron Disease, MND) at the ENCALS meeting, 18-20 May 2017, in Ljubljana, Slovenia.

In May 2017, the US Food and Drug Administration (FDA) granted a license for the drug known as edaravone (licensed in Japan in 2015 as Radicut®) for the treatment of ALS in the United States (to be marketed as Radicava®). Currently, there has been no official request from Mitsubishi Tanabe Pharma, the manufacturer of edaravone, to the European Medicines Agency (EMA) to register the drug for use in ALS in Europe. However, edaravone can be imported to Europe from Japan or the United States.

The FDA approval of edaravone is based on two clinical trials. The ENCALS Neurologists were of the view that the outcome of the trials requires a balanced and considered interpretation when considering how best to advise those with ALS and their families. These studies showed that edaravone may slow disease progression in ALS, but the disease-modifying effect was limited to a subgroup of ALS patients with distinct clinical characteristics. For ALS patients without those characteristics there is currently no evidence for a therapeutic benefit of edaravone.

What is edaravone?

Edaravone is a free radical scavenger originally developed for treatment of stroke, and is administered intravenously (IV). Patients receive the drug every day for two weeks, then take a break ('drug holiday') for two weeks, followed by ten-day sessions of treatment every month. Ideally, the first two treatment courses should be administered in a hospital for safety reasons, including potential side effects and reactions to the drug.

What is known about the effectiveness of edaravone?

Japanese clinicians working with Mitsubishi Tanabe Pharma ran a 9-month study of edaravone. The double blind placebo controlled trial involved over 200 people with ALS, half of whom were randomised to receiving the drug, and half to a placebo treatment. This trial did not show any statistically significant benefit in favour of the drug, although there was a trend towards slower disease progression in the people taking the drug. This hint of an effect led the investigators to analyse the data more thoroughly, and they identified a subgroup of people that appeared to obtain some benefit. Subsequently, the investigators carried out an additional smaller study focused on patients with clinical characteristics of this subgroup only. These were people who had mild to moderate involvement of swallowing, fine motor function and gross motor function measured using the ALS functional rating scale (ALSFERS-R), with symptoms in 3 of 4 body regions (arms, legs, bulbar and thorax, as inclusion was restricted to definite ALS according to the El Escorial criteria), within 2 years of symptom onset, and with normal respiratory function. Enrolment took place across many sites in Japan over a 2 year period, and a total of 130 people were recruited. This trial showed a statistically significant slowing of disease progression as assessed using the ALSFERS-R over the 24-week treatment period in those taking edaravone.

The facts about edaravone

- There was a reduction in the rate of disease progression for people with ALS on edaravone. Those taking edaravone lost 5.1 points on the ALSFRS-R scale over 6 months, compared with those on placebo, who lost 7.5 points. Previous studies have shown that most people with ALS decline by about 5.6 points over 6 months.
- There is no known effect of edaravone on quality of life
- No studies of the effect of edaravone after 6 months have been published yet
- Due to the short study period (6 months) no survival data were collected
- Treatment with edaravone is cost and labour intensive, with daily infusions for at least 10 days in the first 2 weeks of every month although in some countries, doctors can arrange drug administration off site from hospital settings.
- Intravenous (IV) injection of edaravone can be via a PICC line, Port-A-Cath, cannula (eg venflon) or butterfly, and it can take up to an hour for each daily infusion to be completed.
- It is recommended that at least the first two sets of infusion courses are administered in a hospital because of possible side effects and the risk of a reaction to the drug
- The costs of edaravone are more than €1000 per patient per month plus the cost of giving the infusions. Reimbursement of these costs by health services will depend on the health structure within each country. In some countries, the drug will not be funded by the existing health system, and the person with ALS will be required to pay for the treatment.

Decision making on edaravone treatment

Weighing up the pros and cons of edaravone treatment should be made on an individual basis, taking into account how closely the patient matches the trial clinical criteria, the therapeutic goals of the affected person, and their personal resources. Given the mode of drug application with frequent intravenous infusions, treatment with edaravone is associated with considerable time expenditure for patients and their care givers. The therapeutic benefits of edaravone treatment must be balanced against the potential burden of an intravenous route for the application of the drug.

The opinion of ENCALS

While the results of the studies are encouraging, questions regarding the effectiveness of edaravone remain:

1. Is edaravone beneficial to patients who are more severely affected than those who participated in the study?
2. Is the effect maintained if taken for more than 6 months?
3. Does edaravone affect survival?

The consensus view of the ENCALS neurologists is that an extended clinical trial with at least 12 months follow up, including analysis of effects on survival is indicated to resolve these questions, and to ensure that appropriately selected patients with ALS have maximum opportunities to avail of a potentially beneficial therapeutic agent

ENCALS invites MT Pharma to conduct a trial in Europe

Saksnummer 201 – 18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_123 Nalokson (Ventizolve) nesespray til øyeblikkelig hjelp ved opioidoverdose (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden med nalokson (Ventizolve) omfatter en indikasjonsendring som fokuserer på akuttbehandling gitt av ikke-helsepersonell frem til kvalifisert helsepersonell kan gi videre behandling.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge.
- Nalokson brukes for fullstendig eller delvis reversering av CNS- og spesielt respirasjonsdepresjon, forårsaket av opioider.
- Utprøvd av helsepersonell i overdosebehandling i flere forskningsprosjekter med rusmisbrukere ute i feltet.
- Resultater tyder på rask klinisk respons, dvs. normalisering av åndedrett etter at nalokson nesespray ble gitt.
- 250 – 300 personer dør av overdose hvert år i Norge. Fire av fem dødsfall skyldes inntak av opioider med sprøyte.
- Dagens behandling for opioidoverdose er nalokson i form av injeksjons-/infusjonsvæske og nesespray. Benyttes som oftest satt intramuskulært eller intravenøst.
- Personer som kan komme til å gi nalokson nesespray skal instrueres i riktig bruk, samt i viktigheten av å søke medisinsk hjelp.
- Nesespraya er beregnet for å gis som en del av gjenopplivningsintervensjon ved mistenkt overdose, f.eks. i en ikke-medisinsk situasjon hvor opioider kan være involvert eller mistenkt.
- Tredelt finansiering (spesialisthelsetjenesten, folketrygden, kommunehelsetjenesten)
- Det er identifisert en fase III studie og to fase IV studier, men dette er ikke studier i settingen som metodevarslet omfatter; akuttbehandling før helsepersonell er tilgjengelige.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: RHF-ene har ikke finansieringsansvar (ref. innspill fra Hdir)

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Trolig ikke relevant for retningslinje om LAR-behandling.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er ikke plassert hos RHF-ene. Nalokson i nesespray (Nyxoid) har allerede forhåndsgodkjent refusjon (§2) på blå resept til samme indikasjon. VentiZolve bør vurderes på samme måte. Ikke aktuelt å plassere finansieringsansvaret hos RHF-ene da legemidlet ikke fyller kriteriene for dette, men aktuell for innkjøp i kommunehelsetjenesten og blå resept.

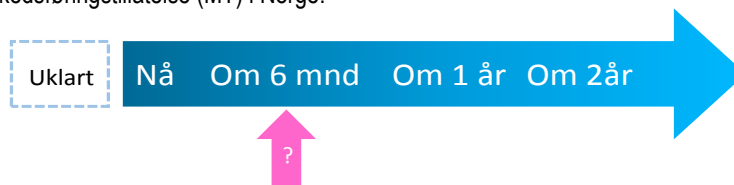


Nalokson (Ventizolve) nesenspray til øyeblikkelig hjelp ved opioidoverdose

Type metode: Legemiddel
Område: Akuttmedisin; Psykisk helse
Virkestoffnavn: Naloxone/nalokson
Handelsnavn: Ventizolve
ATC-kode: V03AB15 (Antidotes)
MT søker/innehaver: Farma Industri AS
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten; Folketrygden; Kommunehelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsendring som fokuserer på akuttbehandling gitt av ikke-helsepersonell frem til kvalifisert helsepersonell kan gi videre behandling. Tidligere indikasjon av VentiZolve inkluderer også akuttbehandling gitt av helsepersonell. Metoden tilsvarende rammen i indikasjonsendringen har foreløpig ikke MT i Norge. Ventizolve har MT i noen europeiske land, f.eks. Sverige, Finland, Estland og Belgia.

Beskrivelse av den nye metoden

Nalokson brukes for fullstendig eller delvis reversering av CNS- og spesielt respirasjonsdepresjon, forårsaket av opioider, f.eks. ved behandling av mistenkt akutt overdosering eller forgiftning med opioider. Nalokson er et semisyntetisk morfinerivat og en spesifikk opioidantagonist som virker kompetitivt på opioidreseptorer. Det har svært høy affinitet til opioidreseptorene og fortrenger derfor både opioidagonister og partielle antagonister. I fravær av opioider har det praktisk talt ingen farmakologisk aktivitet (1).

Nalokson nesenspray er prøvd ut i feltet av helsepersonell i overdosebehandling i flere forskningsprosjekter med rusmisbrukere. Rapporterte resultater tyder på raskt klinisk respons, dvs. normalisering av åndedrett etter at nalokson nesenspray ble gitt (2). Dette metodevarselet omhandler nalokson som indisert for akuttbehandling for reversering av depresjon i sentralnervesystemet og spesielt respiratorisk depresjon i forbindelse med mistanke om eller kjent opioidoverdose eller forgiftning, frem til kvalifisert helsepersonell kan fortsette videre behandling.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ca 250-300 personer dør av overdose hvert år i Norge. Fire av fem dødsfall skyldes inntak av opioider med sprøyte. Rask tilgang på nalokson nesenspray gjør det mulig for brukerne å redde hverandre fra en potensielt dødelig overdose (2, 3). SERAF (Senter for Rus- og Avhengighetsforskning) startet i 2014 et prosjekt som en del av den nasjonale overdosestrategien 2014-2017 der det ble delt ut nalokson i nesenspray-form til brukere og pårørende. Både brukere, pårørende, og personell på lavterskeltilbud ble gitt opplæring i bruk (4).

Dagens behandling

Nalokson for bruk i forbindelse med opioidoverdose finnes i produkter tilgjengelige på det norske markedet i form av injeksjons-/infusjonsvæske og nesenspray. Nalokson benyttes som oftest satt intramuskulært eller intravenøst. Nalokson gitt i nesenspray absorberes gjennom neseslimhinnen og er lettere å administrere og medfører liten risiko for brukerne sammenlignet med injeksjon.

Personer som kan komme til å gi nalokson nesenspray, skal instrueres i riktig bruk, samt i viktigheten av å søke medisinsk hjelp. Nesenspraya er beregnet for å gis som del av gjenopplivningsintervensjon ved mistenkt overdose, f.eks. i en ikke-medisinsk situasjon hvor opioider kan være involvert eller mistenkt. Forskriver skal derfor ta nødvendige forholdsregler for å sikre at pasient og/eller enhver person som kan komme til å gi preparatet, forstår indikasjonene og bruken fullstendig. Forskriver skal

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

beskrive symptomene på opioidoverdose, som CNS- eller respirasjonsdepresjon, indikasjon og instruksjoner for bruk iht. opplæringsveiledningen (1).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Ingen relevante identifisert mht. nasal formulering.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt (5, 6).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (7, 8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Barn og voksne fra 12 år med hyperventilering eller respirasjonsdepresjon ELLER ved akuttmedisinsk vurdering av at personen trenger nalokson for mulig opioid- eller ukjent overdose (N = 236)	Nalokson, intranasalt, som initial respons på mistanke om overdosering av opioid	Nalokson, IV, IM eller IO som initial respons på mistanke om overdosering av opioid	Andel pasienter med adekvat respirasjon innen 10 minutter	NCT01912573 (Fase IV)	Mars 2015
Voksne over 18 år med mistenkt opioid overdose klinisk diagnostisert av akuttmedisinsk tjeneste basert på følgende kriterier 1.Redusert (under 8 pust per minutt) eller fraværende spontan respirasjon 2.Miose 3.GCS under 12 OG Palpabel karotid eller radial arteriell puls. (N=200)	Nalokson, intranasalt, 1,4 mg/dose	Aktiv komparator: Naloxon, intramuskulært 0,8 mg/dose Placebo, intranasalt Placebo, intramusulært	Andelen pasienter med spontan respirasjon (over eller lik 10 pust per minutt) i løpet av 10 minutter etter administrering av nalokson ved pre-hospital opioidoverdose	NINA-1 NCT03518021 (Fase III)	Estimert Desember 2021
Personer, uansett alder eller kjønn med mistenkt opioidoverdose i prehospitale omgivelser som skal behandles av ambulansepersonell. Pasienter med nedsatt bevissthet, f.eks. GCS under 13, ingen store ansiktsskader/blokkerte neseganger/neseblødning. (N = 200)	Intranasal nalokson, 2 mg	Intravenøs nalokson, 2 mg	Krav til etterfølgende behandling med Naloxon. Tid til adekvat og effektiv spontan respirasjon. Tid til adekvat bevissthet.	ACTRN12606000322538 (Fase IV)	Ferdig Januar 2008.

*Det er ikke identifisert studier i settingen som metodevarselet omfatter; akuttbehandling før helsepersonell er tilgjengelige.

Kilde: ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Nalokson, Norsk legemiddelhåndbok, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. [Oppdatert 19.06.2018]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/55056>
2. Loobmaier, PP.Dalsbø TK, Clausen, T. [Nalokson nesepress kan redusere risikoen for dødelige heroinoverdoser](#). Norsk epidemiologi. 2011;21(1):107-11.
3. #Narkotikautløste dødsfall i Norge i 2016, Folkehelseinstituttet. [Publisert 18.09.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/narkotikainorge/konsekvenser-av-narkotikabruk/narkotikautloste-dodsfall-i-norge-i-2016/>
4. ##Nalokson nesepress, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, UiO, Oslo. [Oppdatert 21. desember 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/klinmed/forskning/prosjekter/nalokson-nesepress/>
5. Weaver L, et al. (2018). [Naloxone Administration for Opioid Overdose Reversal in the Prehospital Setting: Implications for Pharmacists](#). J Pharm Pract. 31(1), 91-98.
6. Strang J, et al. (2016). [Naloxone without the needle - systematic review of candidate routes for non-injectable naloxone for opioid overdose reversal](#). Drug Alcohol Depend. 163, 16-23.
7. [Naloxone single dose nasal spray for opioid overdose](#). (april 2016). Birmingham, UK: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
8. [Intranasal naloxone for suspected or known opioid overdose – emergency use](#). (november 2016). Birmingham, UK: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018

Saksnummer 202-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_124_Tocilizumab (RoActemra) til behandling av barneleddgikt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Human IgG1 monoklonalt antistoff mot human interleukin-6 (IL-6)-reseptor
- Indikasjonsutvidelse- gjelder barn fra ett til sytten år med aktiv systemisk juvenil artritt (SJIA) som ikke har respondert tilstrekkelig til tidligere behandling. Behandling kan brukes alene (monoterapi) eller i kombinasjon med metotreksat (MTX).
- En av RoActemras godkjente indikasjoner gjelder behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (SJIA) hos pasienter ≥ 2 år, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med NSAID og systemiske kortikosteroider. Tocilizumab kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med MTX.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men fikk positiv anbefaling av EMA i september 2018.
- Det oppdages 140 barn med SJIA hvert år. Det dobbelt så mange jenter enn gutter som rammes av sykdommen.
- Dagens medikamentelle behandling består av både betennelsesdempende midler,
- smertestillende medisiner, kortison og cellegifter. Behandlingen er individuell tilpasset.
- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt.
- To relevante fase I studier er avsluttet i juni 2017. Resultatene er foreløpig ikke publisert.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen retningslinjer blir endret.

NYE METODER

Finansieringsdivisjon:

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

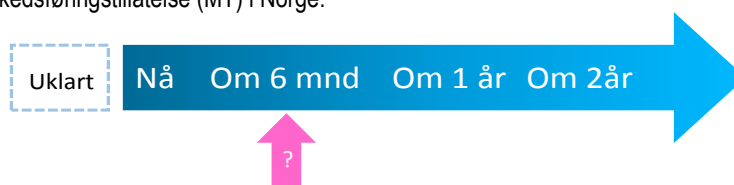


Tocilizumab (RoActemra) til behandling av barneleddgikt

Type metode: Legemiddel;
Område: Barn og Unge, Muskel og skjelett
Virkestoffnavn: tocilizumab
Handelsnavn: RoActemra
ATC-kode: L04AC07 (interleukin hemmere)
MT søker/innehaver: Roche Registration GmbH (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse til barn fra ett år. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU og USA, men fikk positivt opinion hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) i september 2018 (1).

Beskrivelse av den nye metoden

RoActemra inneholder virkestoffet tocilizumab, en biologisk medisin som består av et humanisert rekombinant monoklonalt antistoff. Antistoffet hemmer interaksjoner mellom et spesifikt signaliseringsprotein (cytokin), som kalles interleukin-6 (IL-6), og dets reseptor (IL-6R). IL-6/IL-6R interaksjoner er involvert i kroppens betennelsesprosesser og ved å blokkere disse interaksjonene kan betennelsen (inflammasjonen) i kroppen reduseres. RoActemra har norsk markedsføringstillatelse for behandling av reumatoid artritt (RA), aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos barn to år og oppover. – også kalt Stills sykdom), polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA) hos barn 2 år og oppover og behandling av voksne og barn med alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) som er en bivirkning hos pasienter behandlet med kimær antigenreseptor (CAR) T-cellerterapi. Indikasjonsutvidelsen innebærer behandling av barn fra ett til sytten år med aktiv sJIA som ikke har respondert tilstrekkelig til tidligere behandling. Legemidlet (162mg injeksjonsvæske) administreres som injeksjon under huden (subkutant) ved bruk av ferdigfylt penn (ACTPen). Behandling kan brukes alene (monoterapi) eller i kombinasjon med methotrexate (MTX) (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA), en form for barneleddgikt, er en kronisk sykdom som forårsaker betennelse i ett eller flere ledd (artritt), og hvor sykdommen starter før fylte 16 år. Her i Norge oppdages sykdommen hos omtrent 140 barn hvert år. Totalt har ca. 100 barn i en befolkning på 100.000 barneleddgikt. Det er to ganger flere jenter enn gutter som rammes av sykdommen. sJIA utgjør 5-10% av barneleddgikt former og angriper ikke bare ledd, men også andre organer som hjerte, lever, lunger og lymfeknuter (2).

Dagens behandling

Det finnes en rekke medisiner og øvelser som kan brukes. Medisinene omfatter både betennelsesdempende midler, smertestillende medisiner, kortison og cellegifter. Den medikamentelle behandlingen har gjennomgått store endringer de senere årene med sterkt forbedrede muligheter til å gi kontinuerlig god eller fullstendig sykdomskontroll. Særlig gjelder det en ny type legemidler som betegnes biologiske medisiner f.eks tocilizumab. Hvilken behandling som er den beste, varierer fra tilfelle til tilfelle. Fysioterapi og ergoterapi er viktig, og kan forhindre eller bremse funksjonsnedsettelsen (2).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

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

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

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (3,4)

Metodevarsler

Ingen relevante metodevarsler for barn fra ett år og eldre.

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel for barn over 2 år (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
Multi-senter, åpen studie (n=52) Barn 1-17 år	tocilizumab (RoActemra) subkutan	Ingen	Sikkerhet, farmakokinetikk farmakodynamikk	NCT01904292 (fase 1)	Avsluttet 13. juni 2017** (**Studien er basis for indikasjonsutvidelsen)
multi-senter, åpen studie (n=11) barn <2 år med aktiv sJIA	tocilizumab (RoActemra) intravenøst	Ingen	Sikkerhet, farmakokinetikk	NCT01455701 (fase 1)	Avsluttet 13. juli 2017** (**Samme aldersgruppe men administrert intravenøst)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Indikasjonsutvidelse til barn 1 år – 17 år i stedet for 2 -17 år, i tillegg til subkutan administrasjon.
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. RoActemra, pending EU decision. EMA [Oppdatert 20. september 2018]. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-roactemra-ii-76_en.pdf [Hentet 27. oktober 2018]
2. Bameleddgikt – systemisk type. Norsk Helseinformatikk [Oppdatert 24. november 2011]. Tilgjengelig fra <https://nhi.no/sykdommer/barn/bein-og-ledd/bameleddgikt-systemisk/> [Hentet 27. oktober 2018].
3. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016;20(34)
4. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Technology appraisal guidance [TA238]. [London]: National Institute for Health and Care Excellence. [Publisert 14. desember 2011] Tilgjengelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238> [Hentet 27. oktober 2018]
5. Subcutaneous tocilizumab (RoActemra) with or without methotrexate for the treatment of inadequate responders in juvenile idiopathic arthritis (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: National Institute for Health Research Innovation Observatory. NICE ID: 7923 [Publisert november 2017]. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2017/12/10891-Tocilizumab-for-Juvenile-Idiopathic-Arthritis.pdf> [Hentet 27. oktober 2018].

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_124

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.2014 NEI ☐

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

Utvidelse av indikasjon som ikke endrer finansieringsansvar

Saksnummer 203-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_125_Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Humanisert monoklonalt antiprogrammert celledød-1 (PD-1) antistoff
- Indikasjonsutvidelse- til førstelinjebehandling av ikke småcellet lungekreft (NSCLC) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel.
- Pembrolizumab har fra tidligere søkt om indikasjonsutvidelse til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi. Se [ID2018_043](#).
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør 80-85 % av alle tilfellene med lungekreft. Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos kvinner og menn i Norge, og utgjør rundt 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2016 ble 3080 nye tilfeller registrert.
- Nasjonalt handlingsprogram finnes. Immunterapi er førstelinjebehandling ved avansert ikke-småcellet lungekreft for de pasienter som uttrykker $\geq 50\%$ PD-L1. For pasienter med PD-L1 status $< 50\%$ uten ALK eller EGFR mutasjoner er platinum-dublett førstelinjebehandling.
- En relevant fase III studie er forventet ferdig februar 2021.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.
- Kommentar fra FHI: Metoden er en av flere legemidler for behandling av NSCLC. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til ulike behandlingsalternativer og indikasjoner.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Forslaget er meget interessant. Denne indikasjonen er godkjent av FDA etter en studie som viste overlevelsesegevinst på kombinasjonsbehandlingen uavhengig av PD-L1-status. Bør se nærmere på dette. Hurtig metodevurdering anbefales. Det foreligger komparativ studie med placebo. Se over.

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, oppdatert sist 17.07.2018 (IS- 2745) vil bli påvirket.

Det nye regimet er ikke nevnt i dagens handlingsprogram.

Standardbehandling per i dag for pasienter med svulster som uttrykker PD-L1 i 50% eller mer av tumorcellene er pembrolizumab monoterapi. For svulster med PD-L1-uttrykk under 50% er platinumdublett standardbehandling. I Norge er karboplatin+vinorelbin det vanligst brukte regimet, men også andre regimer kan være aktuelle.

Hurtig metodevurdering støttes. Det er naturlig å se denne metodevurderingen i sammenheng med pågående metodevurdering med nr ID2018_043 (kombinasjonen pembrolizumab + pemetrexed + cis- eller karboplatin som førstelinje-behandling av ikke-plateepitelkarsinom i lunge).

Finansieringsdivisjonen:

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

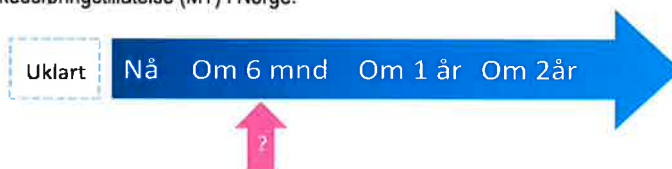


Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

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

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

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

Pembrolizumab har godkjent indikasjon som monoterapi ved førstelinjebehandling behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ «tumour proportion score» (TPS) uten EGFR- eller ALKpositive mutasjoner i tumor; behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime.

Pembrolizumab har i tillegg indikasjon for behandling av andre kreftformer, se preparatomtale for mer informasjon (2).

Dette varselet omhandler utvidelse av indikasjon for pembrolizumab til å inkludere førstelinjebehandling av plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

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

Dagens behandling

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

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

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

Vi har identifisert totalt 18 legemidler (31 unike forslag/ID) for [ikke-småcellet lungekreft funnet på nyemetoder.no](#), hvorav minst ett av dem gjelder PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Pembrolizumab har 11 unike registrerte forslag/ID i nyemetoder.no, fire av dem for ikke-småcellet lungekreft: [ID2018_097](#), [ID2014_041](#), [ID2016_067](#), [ID2018_043](#) og [ID2017_061](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (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
Kvinner og menn over 18 år med Plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og som ikke er behandlet tidligere (N = 635)	Pembrolizumab 200 mg + Paklitaksel 200 mg/m ² eller nab-paklitaksel 100 mg/m ² + karboplatin	Placebo + Paklitaksel 200 mg/m ² eller nab-paklitaksel 100 mg/m ² + karboplatin	Progresjonsfri Overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS)	NCT02775435 (KEYNOTE-407) Fase III	Forventet ferdig februar 2021

*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) European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Hentet oktober 2018 fra; https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-august-2018-written-procedure_en.pdf
- 2) Statens Legemiddelverk; Preparatomtale pembrolizumab (Keytruda). Hentet oktober 2018 fra; http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
- 3) Fakta om kreft – lungekreft: Kreftregisteret. Hentet oktober 2018 fra; <https://www.kreftregisteret.no/Generell/Fakta-om-kreft/Lungekreft/>
- 4) Helsedirektoratet. Hentet oktober 2018 fra; [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom](#). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2745).
- 5) Pembrolizumab: Keytruda · Metastatic, squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) - first-line in combination with carboplatin plus paclitaxel or nab-paclitaxel. (16. oktober 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 15. oktober 2018. Hentet fra; <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_125

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, oppdatert sist 17.07.2018 (IS- 2745).

Det nye regimet er ikke nevnt i dagens handlingsprogram.
Standardbehandling per i dag for pasienter med svulster som uttrykker PD-L1 i 50% eller mer av tumorcellene er pembrolizumab monoterapi. For svulster med PD-L1-uttrykk under 50% er platinumublett standardbehandling. I Norge er karboplatin+vinorelbin det vanligst brukte regimet, men også andre regimer kan være aktuelle.

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Det er naturlig å se denne metodevurderingen i sammenheng med pågående metodevurdering med nr ID2018_043 (kombinasjonen pembrolizumab + pemetrexed + cis- eller karboplatin som førstelinje-behandling av ikke-plateepitelkarsinom i lunge).

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:

Indikasjonsutvidelse, ingen effekt på finansiering

Saksnummer 204-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_126_Elotuzumab (Empliciti) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av relapserene eller refraktær myelomatose (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Immunstimulerende humanisert IgG1 monoklonalt antistoff, som spesifikt retter seg mot SLAMF7-proteinet.
- Indikasjonsutvidelse
- Elotuzumab har fra før av godkjent indikasjon på kombinasjonsregime med lenalidomid og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har fått minst 1 tidligere behandling.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Tilkjent som legemiddel for sjelden sykdom
- I 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 240 menn og 197 kvinner. Prognosen viser stor variasjon og median overlevelse er nå minst 5-7 år, men antas å være noe lengre.
- Nasjonalt handlingsprogram finnes. Behandlingsretningslinjene for myelomatose er individuelle og aldersbetingede.
- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering.
- En relevant fase II studie er forventet ferdig februar 2018.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer. Hurtig metodevurdering støttes.

NYE METODER

Finansieringsdivisjonen:

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

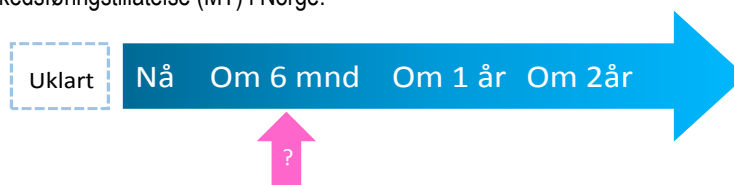


Elotuzumab (Empliciti) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av relapserende eller refraktær myelomatose

Type metode: Legemiddel
Område: Blod, kreft
Virkestoffnavn: Elotuzumab
Handelsnavn: Empliciti
ATC-kode: L01XC23
MT søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Finansieringsansvar: Sykehus

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Elotuzumab er et IgG1 monoklonalt antistoff som stimulerer proteinet SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7) som er naturlig uttrykt på en rekke immunceller, inkludert Natural killer (NK)-celler og myelomatose (MM)-celler. Elotuzumab stimulerer, via SLAMF7 og Fc-reseptor på cellenes overflate, NK-celler til å drepe MM-celler. Pomalidomid er et immunsuppressivt middel som hemmer proliferasjon og induserer celledød av hematopoetiske tumorceller. Legemiddelet har effekt ved særlig relapserende/refraktær myelomatose, inkludert ved resistens mot lenalidomid. Pomalidomid virker i synergi med deksametason, et kortikosteroid som reduserer inflammasjon og senker kroppens immunrespons. Pomalidomid og deksametason gis som peroral behandling, mens elotuzumab gis som i.v. infusjon (3-6).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunoglobuliner. Man antar at den maligne transformasjonen skjer i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute. Ekspansjonen av ondartede plasmaceller kan undertrykke produksjonen av andre blodceller som igjen kan føre til benmargssvikt og pancytopeni (nedsatt nivå av røde blodceller, hvite blodceller og blodplater). Dette kan gi anemi (lav blodprosent), blødningsrisiko og infeksjoner. Myelomatose er fortsatt i de aller fleste tilfeller en inkurabel sykdom. Pasienter med myelomatose vil kunne oppleve symptomfrie perioder etterfulgt av tilbakefall («relapser»). Sykdommen kan også bli refraktær, i den forstand at behandlingen gir liten eller ingen effekt. Prognosen viser stor variasjon og median overlevelse er nå minst 5-7 år, men antas å være noe lengre. I 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 240 menn og 197 kvinner (7).

Dagens behandling

Behandlingsretningslinjene for myelomatose er individuelle og aldersbetingede. Pasienter <65-70 år tilbys vanligvis høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) med mindre det foreligger kontraindikasjoner. Ved tilbakefall og senere vil en rekke behandlingskombinasjoner kunne være aktuelle avhengig av kontraindikasjoner, om pasienten har fått HMAS, og hvilke legemidler som er benyttet ved behandling, samt respons i 1. og 2. linje.

Mulige behandlinger kan være ny HMAS, eller ulike kombinasjoner som inneholder bla. lenalidomid, bortezomib, daratumumab, karfilzomib med flere. Se handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer for mulige kombinasjoner (8)

Status for dokumentasjon

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

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2016_027](#))

Det er bestilt en metodevurdering av komparator i studien ELOQUENT-3 som det henvises til i tabellen under; pomalidomid i kombinasjon med deksametason hos pasienter som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, [ID2017_042](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (9)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (3)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med relapserende/ refraktær MM som har gjennomgått ≥2 tidligere behandlinger, inkl. lenalidomid og proteasom-inhibitor (N= 157)	Elotuzumab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason	Pomalidomid og deksametason	PFS	ELOQUENT-3 NCT02654132 Åpen, randomisert, parallelgruppe studie Fase II	Januar 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1: Elotuzumab. (10. september 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 08. oktober 2018, fra

<https://www.sps.nhs.uk/medicines/elotuzumab/>

2: Pressemelding fra BMS datert 18 september 2018, European Medicines Agency Validates Bristol-Myers Squibb's Application for Empliciti (elotuzumab) Plus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma. Hentet fra

<https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/european-medicines-agency-validates-bristol-myers-squibbs-app/>

3: Elotuzumab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed and refractory multiple myeloma – third line. (2018). (Evidence Briefing: April 2018). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Hentet 22. oktober 2018 fra:

<http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/05/19363-Elotuzumab-Pomalidomide-low-dose-Dexamethasone-for-MM-V1.0-APR2018-NON-CONF.pdf>

4: EMA, preparatomtale Empliciti. Hentet 22 oktober 2018 fra https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_no.pdf

5: EMA, preparatomtale Imnovid. Hentet 22 oktober 2018 fra https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_no.pdf

6: EMA, preparatomtale Deksametason. Hentet 22 oktober 2018 fra <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8816.pdf>

7: Oncolox. Myelomatose 2018, hentet 22 oktober 2018 fra: <http://oncolox.no/Myelomatose>.

8: [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer](#). (27. september 2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2746). Oslo: Helsedirektoratet.

9: [Elotuzumab with pomalidomide and dexamethasone for treating multiple myeloma after 2 therapies ID1467](#). (In development [GID-TA10353]). London: National Institute for Health and Care Excellence.

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](#).

Dato for første publisering	12.11.2018
Siste oppdatering	12.11.2018

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_126

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, ingen virkning på finansieringsansvar

Saksnummer 205-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_127_Macitentan (Opsumit) til behandling av inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (CTEPH) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Endotelinblokker med aktiv og potent effekt på både endotelin A og endotelin B -reseptorer.
- Indikasjonsutvidelse
- Macitentan har fra før av godkjent indikasjon på langvarig behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne i funksjonsklasse (FC) II-III, som monoterapi eller i kombinasjon. Effekt er vist i en PAH-populasjon, inkl. idiopatisk og arvelig PAH, PAH relatert til bindevevssykdom, og PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom.
- Metoden har foreløpig ikke MT i USA, Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent som legemiddel for sjelden sykdom.
- CTEPH er en svært sjelden tilstand. European Society of Cardiology (ESC) og European Respiratory Society (ERS) anslår en forekomst på 5 tilfeller per million. Forekomst i Norge er ikke kjent.
- Kirurgisk behandling gir potensiell helbredelse. Livslang behandling med antikoagulantia er anbefalt av ESC, gjelder også de som har gjennomgått kirurgi. Av medikamentell behandling er både prostasyklinanaloger, endotelinblokkere og fosfodiesterase-5-hemmere aktuelle.
- To relevante fase II studier finnes. En er ferdigstilt med publiserte resultater, den andre er forventet ferdig desember 2020.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Faglige innspill ikke mottatt

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

NYE METODER

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.01.2017. Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar.

Nåværende indikasjon pulmonal arteriell hypertensjon er heller ikke metodevurdert. Kan det være aktuelt med fullstendig metodevurdering på legemidler ved PAH?



Macitentan (Opsumit) til behandling av inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon

Type metode: Legemiddel

Område: Hjerte og kar

Virkestoffnavn: Macitentan

Handelsnavn: Opsumit

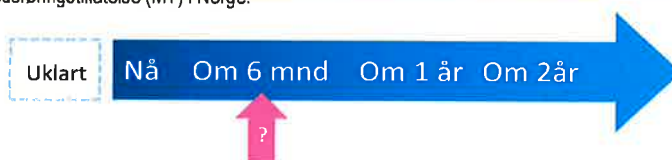
ATC-kode: C02KX04

MT søker/innehaver: Actelion Registration Ltd

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

Endotelin (ET) er et peptid som medvirker til bla. vasokonstriksjon og vekst av glatte muskelceller, noe som fører til økning av blodtrykk i blodårene i kroppen. Macitentan er en potent endotelinblokker som binder seg til ET-reseptorene i lungearterienes glatte muskelceller og dermed reduserer endotelin-mediert aktivitet. Macitentan (Opsumit) er fra før godkjent for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter i funksjonsklasse (FC) II til III. Effekt er vist i en PAH-populasjon, inkludert idiopatisk og arvelig PAH, PAH relatert til bindevevssykdom, og PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom.

Den nye metoden innebærer en indikasjonsutvidelse til inoperable pasienter med tromboembolisk pulmonal hypertensjon (CTEPH) (2,3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pulmonal hypertensjon (PH) er en tilstand med forhøyet blodtrykk i lungekretsløpet (nærmere bestemt i lungearterien). En gruppe pasienter har PH som følge av kronisk tromboembolisk sykdom, ofte som følge av tidligere lungeemboli(er). Symptomene ved PH er ofte litt diffuse som tungpust, slitenhet, svimmelhet og symptomer på høyresidig hjertesvikt (forstørret lever, væskeansamling i buken, hevelser i ben). Obstruksjonen i blodkarene kan føre til utvikling av fibrose, proliferasjon, hypertrofi og inflammasjon i lungevevet. Etter en tid oppstår vaskulær hypertrofi og organskade, over tid også høyresidig hjertesvikt (2,3).

CTEPH er en svært sjelden tilstand. European Society of Cardiology (ESC) og European Respiratory Society (ERS) anslår en forekomst på 5 tilfeller per million (5). Forekomst i Norge er ikke kjent.

Dagens behandling

Av kirurgisk behandling kan pulmonal endarterektomi (PEA) aktuelt, og potensielt kurativt. Pulmonal ballongangioplastikk (BPA) er også nyere invasiv behandling som kan vurderes som supplement. Følge ESC er livslang antikoagulasjon anbefalt for pasienter med CTEPH (også etter PAE). Av medikamentell behandling er både prostasyklinanaloger, endotelinblokkere og fosfodiesterase-5-hemmere aktuelle. Medikamentell behandling benyttes der PEA og/eller BPA ikke har vist seg tilstrekkelig. Tilførsel av oksygen gis ved behov (5). Lungetransplantasjon overveies i noen tilfeller.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsehjelp blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremskriver 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](#).

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne over 18 år med kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon med kjent lunge-obstruksjon som er kirurgisk utilgjengelig (inoperabel) (N=80)	Macitentan 10 mg, oral tablett, en gang daglig.	Matchende placebo, oral tablett en gang daglig.	Primært: Prosentvis endring fra base line til uke 16 i pulmonal vaskulær motstand ved hvile. Sekundære: Endring fra base line til uke 24 i treningskapasitet, dyspne ved gange og andel pasienter med forverring i WHO funksjons-klassifisering.	NCT02021292 MERIT-1 Fase 2	Ferdig september 2016 Resultater foreligger
Pasienter som tidligere har deltatt i MERIT-1. (N= 78)	Macitentan 10 mg, oral tablett, en gang daglig.		Sikkerhet og bivirkninger, endring i vitale mål som BT, puls, hjerterytme etc. samt endring i vekt	NCT02060721 MERIT-2 Fase 2	Desember 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. Macitentan: Opsumit - Chronic, inoperable pulmonary hypertension - first-line or as add-on therapy to pulmonary hypertension treatments. (21. september 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS.Hentet 25 oktober 2018 fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/macitentan/>
2. Preparatomtale Opsumit. Hentet 25 oktober 2018 fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opsumit-epar-product-information_no.pdf
3. Pakningsvedlegg Opsumit. Hentet 25 oktober 2018 fra: <https://www.felleskatalogen.no/ir/medisin/pasienter/pil-opsumit-actelion-586818>
4. Kurt W. Prins et al, "World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology." Cardiology Clinics Volume 34, Issue 3, August 2016, Pages 363-374
5. 2015 ESC/ERS Guidelines. Hentet 27.oktober 2018 fra: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/1/67/2887599> European Heart Journal Volume 37, Issue 1, 1 January 2016, Pages 67–119

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_127

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐

Fullstendig metodevurdering ☐

Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2017 NEI ☐

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

Utvidelse av indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar. Nåværende indikasjon pulmonal arteriell hypertensjon er heller ikke metodevurdert. Kan det være aktuelt med fullstendig metodevurdering på legemidler ved PAH? Ble overført fra folketrygden 1.1.2017

Saksnummer 206-18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_128_Golimumab (Simponi) til behandling av juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Golimumab er et humant monoklonalt antistoff, og er tumornekrosefaktor alfa (TNF α)-hemmer.
- Simponi 50 mg/ml er fra tidligere godkjent blant annet for behandling av barneleddgikt hos barn med en kroppsvekt på minst 40 kg, i kombinasjon med metotreksat. Den nye metoden gjelder en ny styrke på 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til bruk hos barn på 2 år og oppover til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.
- Simponi administreres subkutan.
- Barneleddgikt defineres som vedvarende betennelse, artritt, i ett eller flere ledd i mer enn 6 uker, med debut før fylte 16 år og der andre årsaker er utelukket. Dobbelt så mange jenter som gutter får sykdommen.
- Spesialisthelsetjenesten har finansieringsansvar.
- Ingen relevante internasjonale metodevurdering eller systematiske oversikter identifisert.
- De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er presentert i tabell i metodevarselet (*se vedlegg*).
- Relevante vurderingselementer for en metodevurdering:
 - o Klinisk effekt relativt til komparator: Ny styrke til barn på 2 år og oppover.
 - o Sikkerhet relativt til komparator
 - o Kostnader/ressursbruk
 - o Kostnadseffektivitet
- Det er aktuelt med en hurtig metodevurdering.

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Det foreligger flere nye legemidler til behandling av barneleddgikt. Det kan på sikt være aktuelt med en fullstendig metodevurdering for å sammenlikne behandlingsalternativer.

Anmodning om unntak fra kravet om metodevurdering fra MSD Norge AS, datert 28. november 2018: *Se vedlegg.*

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ingen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer som påvirkes.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 1.6.2006. Ny indikasjon som ikke påvirker plassering av finansieringsansvar.

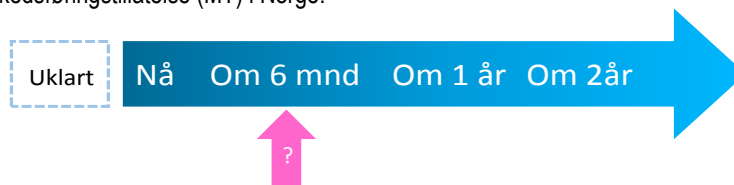


Golimumab (Simponi) til behandling av juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt)

Type metode: Legemiddel
Område: Artritt, barn og unge
Virkestoffnavn: golimumab
Handelsnavn: Simponi
ATC-kode: L04AB06
MT søker/innehaver: Janssen Biologics B.V. (1)
Finansieringsordning: 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

Golimumab er et humant monoklonalt antistoff, og er tumornekrosefaktor alfa (TNF α)-hemmer. Den forhindrer binding av TNF α til dens reseptorer, og stopper dermed dens uttrykk på celleoverflaten til flere humane endotelceller. TNF α er involvert i inflammasjonsdannelse, og er funnet i store nivåer hos personer som lider av artritt.

Simponi 50 mg/ml er fra tidligere godkjent blant annet for behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA, barneleddgikt) hos barn med en kroppsvekt på minst 40 kg, i kombinasjon med metotreksat, og som ikke har respondert tilfredsstillende på tidligere behandling med metotreksat. Den nye metoden gjelder en ny styrke på 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til bruk hos barn på 2 år og oppover til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt. Simponi administreres subkutant (1-3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Barneleddgikt defineres som vedvarende betennelse, artritt, i ett eller flere ledd i mer enn 6 uker, med debut før fylte 16 år og der andre årsaker er utelukket. Denne sykdommen gir hovne, betente, stive og smertefulle ledd. Mange pasienter har varierende sykdomsforløp med periodevis inaktiv sykdom eller langvarige gode perioder (remisjon). Tidlig diagnose og behandling er viktig for å unngå leddskader, vekstforstyrrelser, bløtvevs-deformiteter og øyekomplikasjoner. Polyartikulær barneleddgikt ligner mye på voksenleddgikt. Fem eller flere ledd er angrepet og vanligvis er dette de samme leddene på begge sider av kroppen. De leddene som oftest blir betente er fingerledd, kneledd og hofteledd, nakke og kjeve. Omtrent 140 barn får diagnosen barneleddgikt i Norge årlig. Polyartikulær type av JIA utgjør 25-40 % av alle tilfellene av barneleddgikt, 5% av alle leddgikttilfeller starter i barnealderen, og sjelden før 6 måneders alder. Det er dobbelt så mange jenter som gutter som får sykdommen (4).

Dagens behandling

De viktigste målene i behandling av barneleddgikt er å lindre smerte, bedre bevegelighet, og å gi barnet mulighet til å vokse og utvikle seg normalt. Ved polyartikulær barneleddgikt vil det ofte være nødvendig å bruke flere medisiner i tillegg til NSAIDs. Blant de mest brukte er metotreksat. Innsprøying av kortikosteroider rett inn i leddene kan også være effektivt. Biologiske preparater (TNF-hemmere) kan være aktuelle ved dårlig respons på annen behandling. I tillegg til legemiddelbehandling er det viktig at barna får regelmessig fysioterapi for å forhindre at leddene stivner. Ergoterapeuter kan bidra med hjelpemidler som støttebandasjer, leddbeskyttere og utstyr som gjør daglige aktiviteter lettere. En sjelden gang kan det også bli behov for kirurgisk behandling, dersom barnet har sterke smerter og det er fare for at ledd kan bli ødelagt av sykdommen (4).

Status for dokumentasjon

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

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert flere pågående norske metodevurderinger om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder [ID2018_102 Abatacept \(Orencia\)](#), [ID2017_063 Anakinra \(Kineret\)](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

Det foreligger ett internasjonalt metodevarsel (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
Pasienter i alderen 2-18 år med polyartikulær JIA, og på en stabil dose metotreksat 10-30 mg/m ² kroppsoverflateareal (N= 173)	Golimumab: 30 mg/m ² s.c. hver 4. uke fra uke 0-248 Metotreksat: Alle pasienter fikk sin faste dosering 10-30 mg/m ² ukentlig gjennom hele studien	Placebo: Tilfeldige pasienter med klinisk respons av golimumab ved uke 16, fikk s.c. placebo injeksjoner hver 4. uke fra uke 16-48 Metotreksat: Lik som intervensjon	Primærutfall: Andel pasienter med en bestemt sykdomsnivå ved uke 16 som ikke opplevde oppblussing av sykdommen fra uke 16-uke 48	GO KIDS NCT01230827 Trippelblindet, randomisert fase 3-studie	Avsluttet mai 2014
Pasienter i alderen 2-17 år med polyartikulær JIA, og med manglende eller utilstrekkelig respons på minst 2 måneders behandlingsløp med metotreksat før screening (N= 130)	Golimumab 80 mg/m ² iv. ved uke 0, 4, og deretter hver 8. uke til uke 244. Metotreksat dosering basert på kroppsoverflate, ukentlig til minst uke 28.	Ingen	Primærutfall: Bunnkonsentrasjoner i serum av golimumab	GO-VIVA NCT02277444 Åpen studie	Estimert avslutning februar 2023

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny styrke til barn på 2 år og oppover.
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- 1) EMA, hentet 15.10.2018 fra: https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-september-2018-meeting_en.pdf
- 2) EMA, hentet 15.10.2018 fra: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/simponi-epar-summary-public_en.pdf
- 3) EMA, hentet 15.10.2018 fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/simponi-epar-product-information_no.pdf
- 4) Norsk Helseinformatikk, hentet 15.10.2018 fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/giktskykdommer/leddgikt-juvenil/?page=all>
- 5) Golimumab. (25. juni 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12. oktober 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/golimumab/>

Dato for første publisering	12.11.2018
Siste oppdatering	12.11.2018

Statens legemiddelverk

Drammen, 28. november 2018

**Dokumentasjon i forbindelse med metodevurdering av golimumab (Simponi) til behandling av juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt) (ID2018_128)
Anmodning om unntak fra kravet om metodevurdering**

Vi viser til epost datert 14. november, der Legemiddelverket ber om dokumentasjon i forbindelse med metodevurdering for golimumab (Simponi) til behandling av barneleddgikt.

MSD ser at dette metodevarselet er forårsaket av en søknad til de europeiske legemiddelmyndighetene sendt 23. mars 2018 (EMA/H/C/000992/X/0XX/G). Søknaden gjelder Simponi 45 mg/0,45 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn til bruk hos barn (også kalt VarioJect). Én ferdigfylt penn inneholder 45 mg golimumab.

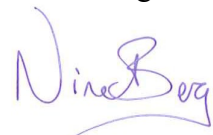
Søknaden inkluderer også en utvidelse av indikasjonen polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA). Dagens godkjente indikasjon og dosering er pJIA for barn ≥ 40 kg som doseres 50 mg én gang pr mnd. Den nye indikasjonen vil inkludere pasienter fra 2 år og eldre som veier mindre enn 40 kg og trenger en lavere dose enn 50 mg.

MSD har ingen planer om å lansere VarioJect i Norge. Det betyr at pasienter med pJIA < 40 kg ikke vil få Simponi i Norge og vi ser derfor ikke behovet for den meldte metodevurderingen. Pasienter med pJIA fra 2 år har andre behandlingsalternativer i Norge.

Vi ber derfor om et unntak fra kravet om metodevurdering for Simponi til behandling av barneleddgikt, som beskrevet i metodevarselet LM nr 096 2018 datert 12. november 2018. Skulle det vise seg at MSD vil lansere VarioJect for pJIA til pasienter fra 2 år og oppover som veier < 40 kg på et senere tidspunkt, vil vi heller diskutere dette da.

Vi imøteser deres snarlig svar.

Med vennlig hilsen
MSD Norge AS



Nina Berg

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_128

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.2006 NEI ☐

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

Ny indikasjon som ikke påvirker plassering av finansieringsansvar

Saksnummer 207 – 18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_129 Talazoparib – til behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokal avansert eller metastatisk brystkreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder et nytt virkestoff talazoparib.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA og godkjent i USA.
- Talazoparib hemmer enzymet poly ADP-ribose polymerase (PARP) som bl.a er inkludert i DNA-reparasjon. Kreftceller med defekt i DNA reparasjonssystemet for eksempel gjennom mutasjon i genene BRCA 1 og 2, er vist å være følsomme for legemidler som hemmer PARP. Ved å hemme PARP-enzymene vil talazoparib sørge for at det skadede DNA-et i kreftceller ikke vil kunne bli reparert, noe som igjen medfører celledød.
- Administreres peroralt.
- Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner. 3371 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge i 2016 – de fleste over 50 år.
- 85% av norske brystkreftpasienter er HER2-negative og det antas at om lag 2% har BRCA-genfeil.
- Cirka 2/3 blir friske av sykdommen og 5-års overlevelse uten tegn til tilbakefall, alle stadier medregnet, er mer enn 80%.
- Det foreligger en oppdatert nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft fra okt. 2017.
- Førstelinjebehandling er karboplatin – senere behandlingslinjer har ulike kjemoterapibaserte behandlingsalternativer.
- Identifisert en pågående metodevurdering (ID2018_044) med et annet virkestoff av typen PARP-hemmer.
- Identifisert en relevant fase III studie.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Flere PARP-hemmere med liknende indikasjoner er nylig blitt vurdert og nye er forventet. Det kan på sikt være aktuelt med en fullstendig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for pasienter med brystkreft kan påvirkes (oppdatert 08.08.2018). Aktuell metode er ikke foreløpig omtalt i handlingsprogrammet.

Aktuell for hurtig metodevurdering. *For hele innspillet se vedlegg.*

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff til kreftbehandling, finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene.



Talazoparib –til behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokal avansert eller metastatisk brystkreft

Type metode: Legemiddel

Område: kreft, bryst

Virkestoffnavn: talazoparib

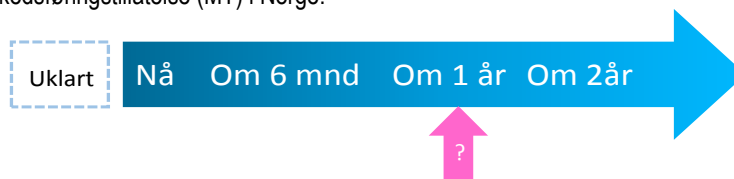
ATC-kode: L01XX60 (Other antineoplastic agents) Pharmacology (SPS): Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor

MT søker/innehaver: Pfizer Europe MA EEIG (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Talazoparib utøver effekt ved å hemme enzymet poly ADP-ribose polymerase (PARP) (1). PARP er en familie med proteiner som er involvert i mange cellefunksjoner, inkludert DNA-reparasjon. Kreftceller med defekt i DNA reparasjonssystemet, for eksempel gjennom mutasjon i genene BRCA 1 og 2, er vist å være spesielt følsomme for legemidler som hemmer PARP. Ved å hemme PARP-enzymene vil talazoparib sørge for at det skadede DNAet i kreftceller ikke vil kunne bli reparert, noe som igjen medfører celledød. Talazoparib administreres peroralt (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner (3). Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertlene uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. I 2016 ble 3371 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge, hvorav de fleste var over 50 år (4). Pasientenes prognose påvirkes også av andre faktorer hvor human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) - positiv status oppfattes vanligvis som en negativ prognostisk faktor assosiert med mer aggressiv sykdom (5). Omtrent 85 % av norske brystkreftpasienter er HER2-negative (6). Det antas det at om lag 2% av pasienter med brystkreft har BRCA genfeil (3). Cirka 2/3 blir friske av sykdommen og 5-års overlevelse uten tegn til tilbakefall, alle stadier medregnet, er mer enn 80 % (3).

Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, oppdatert oktober 2017 (5). Målsettingen med systemisk behandling av metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen. Det er kjent at BRCA-mutasjonspositiv brystkreft er spesielt sensitiv mot platinabasert cellegift (5). Som førstelinjebehandling av HER2-negative pasienter med BRCA-mutasjonspositiv brystkreft anbefales derfor karboplatin. Senere behandlingslinjer har flere ulike kjemoterapibaserte behandlingsalternativer **Feil! Fant ikke referansebildet..**

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk pågående metodevurdering om et annet virkestoff av typen PARP-hemmer, men med en tilsvarende indikasjon (se nye metoder [ID2018_044](#)).

Det finnes 12 legemidler (17 ulike forslag/ID) for behandling av brystkreft (forskjellige legemidler, delpopulasjoner og behandlingslinjer) registrert på [nyemetoder.no](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert en pågående internasjonal metodevurdering (7) samt en systematisk oversikt under utarbeidelse (8).

Metodevarsler

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 flere internasjonale metodevarsler (1,9).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne HER2- negative med BRCA- mutert lokal avansert eller metastatisk brystkreft (N = 431)	Talazoparib, 1.0 mg administrert peroralt en gang daglig	Behandelnde leges valg av kjemoterapi (Capecitabine, Eribulin, Gemcitabine or Vinorelbine)	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT01945775 , Fase 3	Estimert ferdig September 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. *Talazoparib*. (11. juni 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet .01.november 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/talazoparib/>
2. *Talazoparib for treating BRCA 1 or 2 mutated advanced breast cancer after prior chemotherapy (ID1342)*. (In development [GID-TA10366]). National Institute for Health and Care Excellence. Sist oppdatert 12. Juli 2018. Hentet 01. oktober 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10366>
3. *Onkologisk oppslagsverk: oncolex*. Hentet 24. oktober, fra: <http://oncolex.no/Bryst>
4. *Cancer in Norway 2016*, Kreftregisteret. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106-070218.pdf>
5. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft*. (08. august 2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2736). Oslo: Helsedirektoratet.
6. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_brystkraft.pdf. Oslo: Kreftregisteret.
7. *Talazoparib for treating BRCA 1 or 2 mutated advanced breast cancer after prior chemotherapy (ID1342)*. (In development [GID-TA10366]). National Institute for Health and Care Excellence. Sist oppdatert 12. Juli 2018. Hentet 01. oktober 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10366>
8. *Kashraw M, et al. (2014). Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. (11), CD011395.*
9. *Talazoparib for locally advanced and/or metastatic breast cancer with germline BRCA 1/2 positive mutation*. (september 2015). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_129

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram for pasienter med brystkreft. Oppdatert pr. 08.08.2018. Aktuell metode er ikke foreløpig omtalt i handlingsprogrammet. Data fra OlympiAD studien viser 3 mndr progresjonsfri overlevelsesgevinst og mindre bivirkninger, sammenlignet med bruk av kjemoterapi. Studien inkluderte kun pasienter som enten ikke hadde mottatt Carboplatin eller ikke hadde progrediert på carboplatin. På grunn av den gunstige tolerabilitet i forhold til kjemoterapi, men fremdeles ikke data med sammenligning mellom olaparib og platinum kjemoterapi, har NBCG vurdert at ved EMA godkjenning bør BRCA muterte som ikke er kandidater for (eller tåler videre bruk av) platinum kjemoterapi (Carboplatin) på grunn av komorbiditet/intolerabilitet, tilbys olaparib.

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

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

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

Ja, som for Lynparza.

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 til kreftbehandling, finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 208 - 18 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_130 Risankizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Metoden gjelder et nytt virkestoff, risankizumab, et humanisert monoklonalt antistoff (interleukinhemmer) som binder og nøytraliserer p19 subenhet til interleukin-23 (IL-23). Hemming av IL-23 påvirker videre cytokine baner som er sentrale i patalogien for psoriasis.
- Administreres som subkutan injeksjon.
- Psoriasis er en kronisk autoimmun, tilbakevennende og inflammatorisk hudsykdom med typisk erytematøse skjellende elementer på kroppen og hodet.
- Gjennomsnittlig alder for debut er 28 år og forekomst like mellom kjønnene.
- Kronisk plakkpsoriasis er mest utbredt og utgjør 75-90% av tilfellene og prevalens i befolkningen på 0,5 - 4,6 %.
- Dagens behandling av psoriasis er lokal behandling med antiinflammatoriske kremer og salver, lys eller systemisk behandling.
- Totalt 8 legemidler for psoriasis / plakkpsoriasis (ikke psoriasisartritt) er identifisert på nyemetoder.no
- Det er identifisert fire fase III studier.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Metoden er en av flere nye metoder for behandling av plakkpsoriasis. Det kan på sikt være aktuelt med en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingsalternativer.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

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: Foreslår hurtig metodevurdering der komparator er andre interleukin hemmere: Ustekinumab (IL12/23 hemmer) og sekukinumab (IL-17-a hemmer)

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er ikke plassert hos RHF-ene per nå, men legemidlet fyller kriteriene for at finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene.



Risankizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Type metode: Legemiddel

Område: Hud

Virkestoffnavn: risankizumab

Handelsnavn:

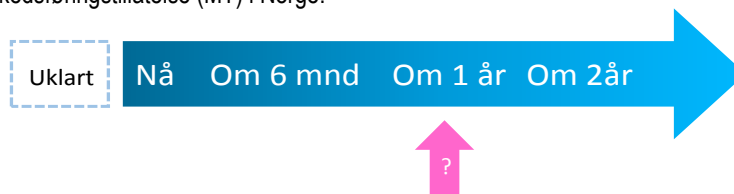
ATC-kode: L04AC (Interleukinhemmere)

MT søker/innehaver: AbbVie (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Risankizumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som binder og nøytraliserer p19 subenhet til interleukin-23 (IL-23). Hemming av IL-23 påvirker videre cytokine baner, som en sentrale i patologien for psoriasis.

Metoden omfatter et nytt virkestoff, risankizumab, et humanisert monoklonalt antistoff (interleukinhemmer) til behandling mot moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Risankizumab administreres som subkutan injeksjon (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasis er en kronisk autoimmun, tilbakevendende og inflammatorisk hudsykdom med typisk erytematøse skjellende elementer på kroppen og hodet. Pasientene opplever gjerne utslett og kløe i huden. Keratinocyttene deler seg 10-20 ganger raskere enn i normal hud, og det kan gjøres funn av aktiverte t-lymfocytter i psoriasiselementene. Psoriasis er en multifaktoriell sykdom og genetiske faktorer er identifisert. Streptokokkinfeksjoner er kjent for å utløse guttat psoriasis. Gjennomsnittlig alder for debut er 28 år og forekomsten er likt fordelt mellom kjønnene. Kronisk plakkpsoriasis er mest utbredt og utgjør 75-90 % av tilfellene. Psoriasis kan også sees i forbindelse med artritt (2).

Prevalensen av psoriasis varierer i befolkningen fra 0,5-4,6 %. Av disse utgjør kronisk plakkpsoriasis størsteparten med en andel på 75-90 % av pasientene (2).

Dagens behandling

Psoriasis kan behandles lokalt med antiinflammatoriske kremer eller salver (for eksempel kortikosteroider/salisylsyre), lys, eller systemisk behandling. Systemisk behandling omfatter immunmodulerende midler som metotreksat, ciklosporin, retinoider og biologisk terapi. Apremilast (Otezla, tablett) er en fosfodiesterase 4 (PDE4)-hemmer som nedregulerer inflammatoriske cytokiner. En rekke biologiske midler er tilgjengelig, gjerne for utbredt og alvorlig psoriasis. Aktuelle mål for monoklonale antistoffer er tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) eller interleukiner (IL) (2,3).

TNF- α -hemmere: Infliximab (Remicade, Remsima og Inflectra), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) og golimumab (Simponi) (2).

Interleukinhemmere: Ustekinumab (Stelara) er IL-12/23-hemmer og Sekukinumab (Cosentyx) er IL-17a-hemmer (2).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Totalt 8 legemidler for psoriasis/plakkpsoriasis (ikke psoriasisartritt) er identifisert på nyemetoder.no

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (4-6).

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (7).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Kvinner og menn over 18 år med kronisk plakk psoriasis minst 6 mnd. siden diagnose. Må være kandidat for ustekinumab. (N = 500)	Risankizumab eller ustekinumab (Stelara)	Placebo for risankizumab og ustekinumab	PASI90 ved uke 16 sPGA uke 16 (forklaring under tabell)	NCT02684370 UltiIMMa-1 (fase 3)	Avsluttet Resultater foreligger
Kvinner og menn over 18 år med kronisk plakk psoriasis minst 6 mnd. siden diagnose. Må være kandidat for ustekinumab. (N = 500)	Risankizumab eller ustekinumab (Stelara)	Placebo for risankizumab og ustekinumab	PASI90 ved uke 16 sPGA uke 16	NCT02684357 UltiIMMa-2 (fase 3)	Avsluttet Resultater foreligger
Kvinner og menn over 18 år med kronisk plakk psoriasis minst 6 mnd. siden diagnose. Må være kandidat for adalimumab. (N = 605)	Risankizumab eller adamilumab (Humira) (aktiv komparator)	Placebo for risankizumab og adalimumab	PASI90 ved uke 16 og 44 sPGA uke 16	NCT02694523 IMMvent (fase 3)	Avsluttet
Kvinner og menn over 18 år med kronisk plakk psoriasis minst 6 mnd. siden diagnose. (N = 507)	Risankizumab subkutan injeksjon	Placebo for risankizumab	PASI90 ved uke 16 sPGA uke 16 og 52	NCT02672852 IMMhance (fase 3)	Avsluttet

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

PASI90 = Psoriasis Area and Severity Index 90 % reduksjon (areal, kvantitativt)

sPGA = static Physician Global Assessment skår på *clear or almost clear*

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. Risankizumab. (14. september 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 02. oktober 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/risankizumab/>
2. Norsk elektronisk legehåndbok. Psoriasis. Lest 24. oktober 2018 [oppdatert 19. juli 2018]. Hentet fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/psoriasis/>
3. Norsk Legemiddelhåndbok. Psoriasis. Lest 25. oktober 2018 [oppdatert 06. mars 2018]. Hentet fra <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/20286>
4. Lee EB, et al. (2018). [Emerging therapies in psoriasis: a systematic review](#). *Cutis*. 101(3S), 5-9.
5. Sbidian E, et al. (2017). [Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis](#). *Cochrane Database Syst Rev*. (12) CD011535.
6. [Ljusbehandling och systemisk behandling av psoriasis: En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska och etiska aspekter](#). (2018). (SBU Utvärderar Rapport 278/2018). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering.
7. [Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis \(ID1398\)](#). (Proposed [GID-TA10349]). National Institute for Health and Care Excellence.
8. [Risankizumab \(by subcutaneous injection\) for moderate to severe chronic plaque psoriasis](#). (november 2017). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering	12.11.2018
Siste oppdatering	12.11.2018

Saksnummer 209-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_131_Avatrombopag ved trombocytopeni ved kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. MT i USA i mai 2018.
- Trombopoietin (TPO), som produseres i leveren, stimulerer og regulerer differensiering av benmargsceller og produksjon av blodplater. Endogent TPO er ligand for TPO-reseptoren c-mpl som er uttrykt på celleoverflaten til megakaryocytter og trombocytter. TPO-reseptoragonister kan binde seg til c-mpl og stimulere produksjonen av trombocytter. Avatrombopag er en lavmolekylær TPO-reseptoragonist som binder seg til TPO-reseptoren.
- Hensikten med avatrombopag er å redusere behovet for transfusjoner av blodplater.
- Tablett som administreres peroralt.
- Registrert to fase III studier hvor resultater foreligger.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene. Nytt virkestoff med lignende indikasjon som Lusutrombopag hvor finansieringsansvaret ble plassert hos RHF-ene fra 1.11.2018. Legemidler mot idiopatisk trombocytopenisk purpura blir overført fra folketrygden 1.2.2019.

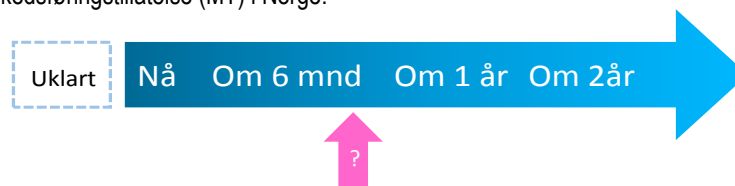


Avatrombopag til behandling av trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi

Type metode: Legemiddel
Område: Blod
Virkestoffnavn: avatrombopag
Handelsnavn:
ATC-kode: B02BX (Andre systemiske hemostatika)
MT søker/innehaver: Dova Pharmaceuticals (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk MT i USA i mai 2018 (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Trombopoietin (TPO), som produseres i leveren, stimulerer og regulerer differensiering av benmargsceller (megakaryocytter) og produksjon av blodplater (trombocytter). Endogent TPO er ligand for TPO-reseptoren c-mpl som er uttrykt på celleoverflaten til megakaryocytter og trombocytter. TPO-reseptoragonister kan binde seg til c-mpl og stimulere produksjonen av trombocytter. Avatrombopag er en lavmolekylær TPO-reseptoragonist som binder seg til TPO-reseptoren (1-3).

Den nye metoden gjelder et nytt virkestoff, avatrombopag, og er indisert ved trombocytopeni hos voksne med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagte kirurgiske prosedyrer. Hensikten med denne metoden er å redusere behovet for transfusjoner av blodplater. Legemidlet er formulert som en tablett som administreres peroralt (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk leversykdom kan ha flere årsaker. Vanlige årsaker er alkoholisme eller kroniske virusinfeksjoner, blant annet hepatitt C, som fører til skrumplever (cirrhose). Cirrhose kjennetegnes med fibrose, irreversibel arrdannelse som skyldes betennelse eller toksisk skade mot leveren, og forstyrrer leverens normale funksjon.

Trombocytopeni er unormalt lav konsentrasjon av blodplater. Trombocytopeni foreligger når konsentrasjonen av trombocytter er $< 150 \times 10^9/L$, og verdier under $< 100 \times 10^9/L$ gir økt blødningstendens (det foreligger forskjellige grenser). Dette kan skyldes leverskade eller en rekke andre tilstander, som autoantistoffer eller malign sykdom. Alvorlige grader av trombocytopeni omfatter vedvarende slimhinneblødning og indre blødning, mens intrakraniell blødning og slimhinneblødning kan være livstruende. En annen viktig årsak til trombocytopeni er kronisk immun idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) (1-3).

For pasienter med cirrhose opplyser forskjellige kilder at opptil 15-70 % har trombocytopeni, avhengig av stadium og analysemetode. Alvorlig trombocytopeni kan komplisere medisinsk behandling av leversykdom og øke risikoen for blødning ved invasive prosedyrer. Kroniske virusinfeksjoner er en viktig årsak til leversykdom, og de siste årene har effektive antivirale midler mot hepatitt C blitt tilgjengelig (1-4).

Dagens behandling

Det finnes få eller ingen legemidler godkjent for denne indikasjonen i dag. Pasienter med kronisk leverskade som skal gjennomgå inngrep med fare for blødning kan få blodplater ved behov, også profylaktisk (2).

Eltrombopag (Revolade, Novartis) er en TPO-reseptoragonist og har indikasjon for voksne med kronisk hepatitt C-virus assosiert trombocytopeni, hvor trombocytopeni hindrer eller begrenser muligheten for interferonbehandling, samt pasienter med kronisk immun idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP). Romiplostim (Nplate, Amgen) er et peptidantistoff som aktiverer TPO-reseptoren og øker blodplateproduksjonen, kun indisert for pasienter med ITP som er motstandsdyktige overfor annen behandling (5,6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk pågående metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff, lusutrombopag, se Nye Metoder [ID2018_076](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant forslag til internasjonal metodevurdering (7).

Metodevarsler

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

Klinisk forskning

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

Populasjon (N = antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år med kronisk leversykdom og platetall < 50 x10 ⁹ /l ved baseline, og med en planlagt prosedyre† (N = 204)	60 mg eller 40 mg avatrombopag daglig (dag 1-5)	Placebotablett; dosering tilsvarende intervensjonsgruppen.	Andel pasienter som ikke krevde transfusjon av blodplater etter randomisering opp til 7 dager etter planlagt prosedyre	NCT01976104 ADAPT 2 (Fase 3)	Januar 2017 Resultater foreligger
Pasienter ≥ 18 år med kronisk leversykdom og platetall < 50 x10 ⁹ /l ved baseline, og med en planlagt prosedyre† (N = 231)	60 mg eller 40 mg avatrombopag daglig (dag 1-5)	Placebotablett; dosering tilsvarende intervensjonsgruppen.	Andel pasienter som ikke krevde transfusjon av blodplater etter randomisering opp til 7 dager etter planlagt prosedyre	NCT01972529 ADAPT 1 (Fase 3)	Februar 2017 (Resultater inkludert i artikkel over)

† I begge studier ble det antatt av utprøver at pasientene ville ha behov for blodplate-transfusjon i forbindelse med planlagt inngrep.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
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. Avatrombopag. (29. mai 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 04. oktober 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/avatrombopag/>
2. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, Allen LF, Hassanein T. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018 Sep;155(3):705-718. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.025. Epub 2018 May 17.
3. Norsk Elektronisk legehåndbok. Hentet 18.10.2018, fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/blodplatesykdom/primar-immun-trombocytopeni/>
4. *Avatrombopag for thrombocytopenia in chronic liver disease prior to surgery*. (september 2014). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Centre.
5. European Medicines Agency. Preparatomtale Revolade (lest 24. oktober 2018). Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revolade-epar-product-information_no.pdf
6. European Medicines Agency. Preparatomtale Nplate (lest 24. oktober 2018). Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nplate-epar-product-information_no.pdf
7. *Avatrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing elective surgery (ID1105)*. (06. juni 2018). (Proposed [GID-TA10348]). National Institute for Health and Care Excellence

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_131

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.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐

Fullstendig metodevurdering ☐

Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato).....

NEI ☒

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

Finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene. Nytt virkestoff med lignende indikasjon indikasjon som Lusutrombopag hvor finansieringsansvaret ble plassert hos RHF-ene fra 1.11.2018. Legemidler mot idiopatisk trombocytopenisk purpura blir overført fra folketrygden 1.2.2019

Saksnummer 210-18. Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_132_Ramucirumab (Cyramza) ved leverkreft etter behandling med sorafenib (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent som legemiddel for sjelden sykdom
- Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt.
- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering.
- Foreligger to fase III studier, hvorav en publisasjon foreligger fra den ene. Fra den andre studien er data hentet ut i mars 2018 for primæranalyse og studien er estimert avsluttet i 2020.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Det er ikke handlingsprogram for leverkreft.

Ser behov for en hurtig metodevurdering

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHFene siden 01.05.2017.

Ble overført til RHF-ene i 2017 og ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar.

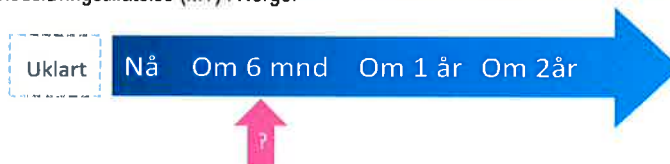


Ramucirumab (Cyramza) som monoterapi til behandling av leverkreft hos pasienter med alfafetoprotein ≥ 400 ng/ml, etter behandling med sorafenib

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Mage og tarm;
Virkestoffnavn: Ramucirumab
Handelsnavn: Cyramza
ATC-kode: L01X C21
MT søker/innehaver: Eli Lilly Nederland B.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, 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) hos 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. Tumorceller produserer 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).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Primær leverkreft deles inn i hepatocellulært karsinom (HCC, 90 % av tilfellene) og intrahepatisk kolangiokarsinom (10 % av tilfellene). HCC er ofte assosiert med skrumplever (cirrhose) og kronisk inflammasjon, ofte i sammenheng med hepatitt B virus, hepatitt C virus eller alkohol. HCC forekommer sjelden i Norge, men er en av de vanligste kreftsykdommene på verdensbasis. HCC er hyppigst hos menn (3) og fem-års relativ overlevelse er 15 prosent (4). I 2016 var det, ifølge Kreftregisteret, 529 pasienter registrert med denne sykdommen (5).

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling eller oppfølging av pasienter med primær leverkreft. Anbefalinger fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) og engelske retningslinjer ligger til grunn for norske anbefalinger for pakkeforløp (4). Mange pasienter har allerede metastatisk eller inoperabel sykdom ved diagnosetidspunktet. Pasienter uten uttalt leversvikt er aktuelle for palliativ onkologisk behandling. HCC pasienter i Child-Pugh A klasse med inoperabel eller metastatisk sykdom bør vurderes for palliativ behandling med sorafenib (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2015_012](#)) og tre pågående metodevurderinger (se Nye metoder [ID2017_099](#), [ID2015_031](#), [ID2015_036](#)). Vi har identifisert to norske pågående metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2018_042](#), [ID2017_032](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (6, 7)

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (8)

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

Metodevarsler

Det foreligger minst to internasjonale metodevarsler (1, 9)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N = antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
HCC pasienter som har vært behandlet med sorafenib (N=565)	Ramucirumab 8 mg/kg intravenøst hver 2. uke og beste støttebehandling (best supportive care)	Placebo 8 mg/kg intravenøst hver 2. uke og beste støttebehandling (best supportive care)	Total overlevelse (OS)	NCT01140347 (REACH) DRKS00003671 JPRN-JapicCTI-101318 Fase 3	Avsluttet mars 2015 Publikasjon foreligger
HCC pasienter med forhøyet alfa-fetoprotein og som har vært behandlet med sorafenib (Estimert N=383)	Ramucirumab 8 mg/kg intravenøst hver 2. uke	Placebo 8 mg/kg intravenøst hver 2. uke	Total overlevelse (OS)	NCT02435433 (REACH-2) Fase 3	Data er hentet ut 15. mars 2018 for primæranalyse. Studien er estimert avsluttet i 2020.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

1. *Ramucirumab: Cyramza: Hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein - second-line after sorafenib.* (13. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 15. oktober 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ramucirumab/>
2. *Cyramza: European public assessment report, European Medicines Agency.* Hentet 26. oktober 2018 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf
3. *Onkologisk oppslagsverk: Oncolex.* Hentet 23. april fra: <http://oncolex.no/Lever>
4. *Introduksjon til pakkeforløp for primær leverkreft.* Helsedirektoratet. Hentet 23. april 2018 fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-primar-leverkraft/seksjon?Tittel=introduksjon-til-pakkeforlop-for-8076>
5. *Cancer in Norway 2016.* Kreftregisteret. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>
6. Li X, et al. (2017). *Efficacy of anti-VEGF agents in the treatment of elderly hepatocellular carcinoma: a systematic review.* *Oncotarget.* 8(54), 93179-93185.
7. Niu M, et al. (2016). *Short-term and long-term efficacy of 7 targeted therapies for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis: Efficacy of 7 targeted therapies for AHCC.* *Medicine (Baltimore).* 95(49), e5591.
8. *Ramucirumab for previously treated advanced hepatocellular carcinoma [860].* (04. juli 2018). (In development [GID-TA10364]). London: National Institute for Health and Care Excellence.
9. *Ramucirumab for advanced hepatocellular carcinoma – second line.* (2018). (Evidence Briefing: February 2018). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_132

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeselekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ikke handlingsprogram for leverkreft. Sissi Espetvedt er kontaktperson på kreftområdet.

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

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

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ble overført til RHF-ene i 2017 og ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer: 211-18

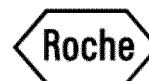
Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	21.11.2018

Avbestilling av oppdrag grunnet trukket søknad for markedsføringstillatelse

Det bes om å avbestille følgende oppdrag: ID2018_103 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Bakgrunnen for avbestillingen er at Roche har valgt å trekke sin søknad om markedsføringstillatelse hos EMA for den overnevnte indikasjonen. For mer informasjon om saken se vedlegg.



Dr Harald Enzmann
European Medicines Agency
7 Westferry Circus
Canary Wharf
London
E14 4HB
United Kingdom

Basel, October 22nd, 2018.

Subject: Withdrawal of Type II variation EMEA/H/C/004143/II/0014 for Tecentriq (atezolizumab)

Dear Dr Enzmann,

I would like to inform you that Roche Registration GmbH has taken the decision to withdraw the type II variation application to extend the use of Tecentriq in combination with bevacizumab, for the first-line treatment of patients with unresectable locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) whose tumours have a PD-L1 expression $\geq 1\%$.

The withdrawal is based on IMmotion151 results that are not sufficient to support an extension of indication at this time. The study will continue as per protocol to the next analysis for overall survival.

This withdrawal does not have any impact on ongoing clinical trials with atezolizumab as monotherapy or in combination with other agents.

We reserve the right to make further submissions at a future date in this or other therapeutic indication(s).

Roche would like to sincerely thank the (Co-)Rapporteurs and EMA for the time dedicated to reviewing this application and the support provided during the procedure.

I agree for this letter to be published on the EMEA website.

Yours sincerely,
On behalf of Roche Registration GmbH.

**Roche Registration
GmbH**
(registered in Germany
with registration number
[redacted])

Reply to [redacted]

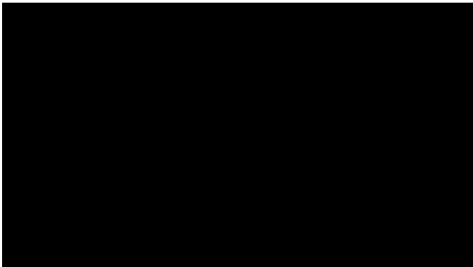


Senior Regulatory Program Manager



Regulatory Program Manager

Roche Registration GmbH
(registered in Germany
with registration number
[redacted])



Reply to



Saksnummer: 212-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet Nye metoder
Dato:	10.12.2018

Rapport ferdigstilt på ID2014_040_Panobinostat (Farydak) ved myelomatose i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.

Kommentar fra Bestillerforum RHF ved utkvittering av rapporten at den bør tas opp i Bestillerforum RHF før den sendes til beslutning.

Gjerne også med innspill fra Sykehusinnkjøp hva gjelder konsekvenser for økonomi/anskaffelser.

Rapporten er vedlagt i egen fil til sakspapirene.

Saksnummer: 213-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Kjell Magne Tveit, Oslo Universitetssykehus
Dato:	05.11.2018

Evaluering av mini-metodevurderinger som del av nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten

Kjell Magne Tveit, Oslo Universitetssykehus har sendt mail til Helse Sør-Øst om eventuell evaluering av mini-metodevurderinger.

Vedlegg: Brev fra Kjell Magne Tveit, OUS

Helse Sør-Øst RHF
Fagdirektør Jan Frich

Stab fag, pasientsikkerhet og samhandling

Vår ref.: 17/17277

Deres ref.:

Saksbeh.:
Karin BorgenDato:
05.11.2018

Oppgis ved all henvendelse

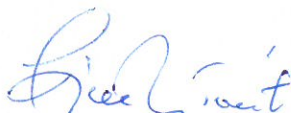
Evaluering av minimetodevurderinger som del av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten ble innført i 2013. Minimetodevurderinger i regi av det enkelte helseforetak er en del av dette system. Oslo universitetssykehus har siden 2013 vært det helseforetak som har utført flest minimetodevurderinger, med 32 av 54 vurderinger publisert på www.minimetodevurdering.no. Metodevurderingene har vært nyttige ved innføring av flere nye metoder i sykehuset. Det er åpenbart at mange helseforetak ikke har benyttet systemet.

Oslo universitetssykehus HF har det siste halve året sett behov for intern evaluering av arbeidet. Vi har sett en del svakheter i systemet og har allerede startet ulike forbedringstiltak. Vi ser noen forbedringspunkter som andre helseforetak kanskje kunne ha glede av. Det er også en utfordring at systemet brukes i såpass liten grad i nasjonal sammenheng og at mange helseforetak ikke benytter systemet i det hele tatt.

På denne bakgrunn tror vi det ville det være nyttig med en nasjonal evaluering av minimetodevurderinger, slik at erfaringer kan gjennomgås og metodevurderingsarbeidet forbedres.

Med vennlig hilsen


Kjell Magne Tveit

Fagdirektør

Saksnummer: 214-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	6. desember 2018

Vedrørende prioritering av metodevurderinger fra FHI

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum RHF ba i møte 22. oktober 2018 Folkehelseinstituttet om å lage en liste over alle bestilte metodevurderinger, inkludert oppdraget på blodprøvebaserte tester ved preeklampsi, og å foreslå en prioritert rekkefølge for vurdering til neste møte.

Saksnummer: 215-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Espen Movik og Gyri Synnøve Hval Straumann (Øyvind Melien)
Dato:	06.12.2018

Fettsuging ([lipektomi](#)) til behandling ved kronisk lymfødem

Oversikt over tilgjengelig dokumentasjon

Bestillerforum RHF ønsker en oversikt over omfanget av dokumentasjonen knyttet til fettsuging for kronisk lymfødem for å kunne ta stilling til om en metodevurdering bør gjennomføres på området.

Bakgrunn for saken

Forslag til metodevurdering av fettsuging av kronisk lymfødem er innlevert av Folkehelseinstituttet (FHI) som også har utarbeidet et [metodevarsel](#) av tiltaket. Saken ble behandlet på Bestillerforum RHF's møte 27. august 2018 ([sak ID2018 51](#)), der FHI ble bedt om å se hva som finnes av litteratur og dokumentasjon og lage en oversikt over dette. Folkehelseinstituttet inkluderer Helsedirektoratet og Norsk Plastikkirurgisk Forening i arbeidet.

Møter

FHI har avholdt møter med [Helsedirektoratet](#) (25.september, Sverre Harbo og Hege Wang, [Norsk Plastikkirurgisk Forening, NPKF](#) (23. oktober, Kjersti Ausen, leder), samt [Norsk lymfødem- og lipødemforbund](#) (19. oktober, Hilde Melhus og Elin Madsen).

Antall aktuelle pasienter

De fleste pasientene har sekundært lymfødem som følge av for eksempel en krefttilstand, mens enkelte pasienter har primært lymfødem, det vil si at de er født med sykdommen. For en mer utførlig beskrivelse av sykdom og behandling viser vi til NPKF v/Kjersti Ausen sin redegjørelse vedlagt sakspapirene i Bestillerforums møte den 27. august. Av redegjørelsen framgår det at kompresjonsbehandling utgjør den mest vanlige behandlingen for lymfødem i Norge i dag. Mange oppnår et akseptabelt resultat med dette. Dersom et lymfødem ikke blir tilstrekkelig kompresjonsbehandlet, kan imidlertid en del utvikle øket fettvev i gjeldende arm/ben. Når slikt fettvev først har blitt dannet, kan det bare fjernes med fettsuging. Kompresjonsbehandling er generelt god i Norge, men NPKF anslår at 10-20 pasienter pr år kan ha behov for fettsuging. I tillegg er det viktig å være klar over at enkelte kan ha gunstig effekt av forsøk på reparasjon av selve lymfesystemet.

Resultat av søk etter dokumentasjon

Med vedlagte søkestrategi (vedlegg 1) har vi søkt i følgende databaser:

- The Cochrane Library
- Embase 1974 to 2018 September 23
- Epistemonikos
- Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to September 23, 2018

I tillegg har vi gjort et søk på nettsiden til SBU, søkt etter pågående og planlagte systematiske oversikter i PROSPERO, og pågående studier i clinicaltrials.gov.

Vi har identifisert det som ser ut til å være 1 pågående systematisk oversikt, 7 publiserte systematiske oversikter, 11 andre typer oversikter, 3 konsensusdokumenter, 27 referanser til det som kan være relevante primærstudier og 8 andre referanser. Disse er listet i vedlegg 2. Vi har ikke tatt med studier som rapporterer undersøkelser på kun én pasient.

Én person har valgt ut referanser basert kun på tittel, sammendrag og emneord. Ut i fra den informasjonen som er tilgjengelig er det vanskelig å si om de identifiserte studiene ville blitt inkludert i en metodevurdering. I utarbeidelsen av en metodevurdering ville disse referansene blitt vurdert i fulltekst.

Denne oversikten over eksisterende forskningslitteratur er ikke resultat av et uttømmende litteratursøk, og bør derfor ikke brukes som grunnlag i en systematisk oversikt eller en metodevurdering.

Helseøkonomiske aspekter

Vi har ikke funnet helseøkonomiske evalueringer av fettsuging ved lymfødem, men det er heller ikke spesifikt søkt etter slike i søkestrategien. Et overblikk viser at et par av studiene har livskvalitet som endepunkt, bl.a. målt ved SF-36 (short form 36), hvilket skulle tilsi at de antagelig kan benyttes som inngangsdata i en helseøkonomisk modell. I helseøkonomiske retningslinjer anbefales det gjerne en tidshorisont som omfatter pasientenes livsløp. Det vil derfor være en fordel med studier med lang oppfølgingstid som kan si noe om i hvilken grad helseforbedringer opprettholdes over tid.

I en kvalitativ analyse av kvinner med lymfødem som følge av brystkreft (1) heter det at lymfødem kan gjøre det vanskelig å utføre hverdagslige gjøremål som for eksempel hårvask og løft. Sår og sol kan gjøre det verre mens bandasjer og hevelser kan være til bry. Aktuelle pasienter har betydelig øket tyngde i gjeldende arm/ben som gir en vesentlig fysisk skjevbelastning, og de har også øket risiko for hudinfeksjoner grunnet det økede volumet i ekstremiteten.

I en studie på økonomisk sykdomsbyrde (cost of illness) av 348 pasienter med lymfødem fra Tyskland (2) fant man en gjennomsnittskostnad per pasient per år på 5 794 euro. Av dette var 4 445 euro (76%) direkte kostnader, altså ikke knyttet til produktivitetstap.

Vi har nødvendigvis ikke presise tall hva gjelder kostnadene knyttet til selve inngrepet. Imidlertid har Brorsson (3) oppgitt kostnader per operasjon i 2008 til henholdsvis 8 000 og 11 000 for en arm og et ben. Med dette som utgangspunkt har vi antatt at totale sykehuskostnader i Norge kan komme opp i 3 millioner kroner i året for 20 pasienter (se forutsetninger i vedlegg 3).

Lymfødem vs lipødem

Helsedirektoratet leverte 1. desember 2018 en rapport til Helse- og omsorgsdepartementet om behandling for lipødem, med særlig vekt på om det skal etableres et kirurgisk behandlingstilbud. Det er i første rekke UNN som har startet med å systematisere arbeidet med dette feltet av HFene i Norge. Det finnes også private aktører. I rapporten fra Helsedirektoratet til HOD er en først og fremst bedt om å svare på om kirurgi i form av fettsuging kan være en metode for noen pasienter.

Lipødem er en annen type tilstand enn lymfødem, men selve fettsugingsinngrepet krever omtrent samme type kompetanse som for lymfødem. Behandlingen som er i ferd med å etableres ved plastikkirurgisk avdeling på UNN er ledet av dr. Thomas Sjøberg og dr. Louis De Weerd.

Andre tiltak

Det pågår for tiden en [studie i Norge av lymfovenøs bypass \(LVBP\)](#) i regi av Sykehuset i Telemark, Oslo universitetssykehus og Ohio State University. Inngrepet innebærer tapping av

lymfevæske i armen ved at lymfebaner og vener kobles sammen – altså en reparasjon av den underliggende tilstanden. Dette krever mikrokirurgisk spesialkompetanse. Metoden er meget spennende, men internasjonale studier har ikke endelig konkludert mht effekt. Pasienter som har utviklet en vesentlig mengde fettvev i aktuelle arm/ben vil likevel ha behov for fettsuging. NPKF mener at både metode for fettsuging og mikrokirurgisk behandling må etableres i Norge og bør sentraliseres til et eller to sentra.

Organisering

Etter det FHI erfarer ønsker både NPKF og pasientorganisasjonen NLL at et tilbud om fettsuging skal etableres i Norge. NPKF ser for seg sentralisert kompetanse som kan dekke både lymfekirurgi samt fettsugingsbehandling av lymfødem. NPKF mener at hvorvidt man skal tilby offentlig behandling av utvalgte tilfeller lipødem må vurderes sekundært. Et senter som har fettsugingstilbud for lymfødem vil også kunne behandle lipødem. Selv om tilstandene er forskjellige er selve fettsugings-inngrepet relativt likt og vil kunne utføres av de samme kirurgene. Operasjonene kan utføres på regionale sykehus. Hva gjelder kapasitet, anser NPKF at den blant plastikkirurgene i Helse Sør-Øst, Vest og Nord er relativt god, men kapasiteten er meget begrenset i Helse Midt. Inntil et behandlingstilbud er på plass i Norge, foreslår NPKF at lymfødempasienter med behov for omfattende fettsuging kan sendes til Dr Håkan Brorsson i Malmö i en overgangsperiode.

Oppsummering

Vi har kun sett på dokumentasjonens omfang og art, og har ikke gjennomgått enkeltstudier eller foretatt kritisk vurdering av evidensgrunnlaget. Vi kan derfor ikke si noe om evidensgraden knyttet til dokumentasjonen. Det ser ut til å finnes informasjon som kan brukes i en eventuell helseøkonomisk modell, men vi har ikke søkt spesifikt etter helseøkonomiske studier. Vi mener derfor at de kan være grunnlag for å gjennomføre en metodevurdering av fettsuging for kronisk lymfødem, i samarbeid med det plastikkirurgiske fagmiljøet og berørte brukere. Både NPKF og NLL har gitt uttrykk for at en slik intervensjon bør vurderes innført i Norge.

Vedlegg 1: Søkestrategi

Database: Embase 1974 to 2018 September 23

Dato for søk: 26.09.2018

- 1 exp lymphedema/ (18093)
- 2 (lymphedema* or lymphoedema* or (lymph* adj1 (edema* or oedema*)) or (milroy* adj1 disease)).ti,ab. (12690)
- 3 1 or 2 (20009)
- 4 exp lipectomy/ (2017)
- 5 (lipectom* or lipolysis or liposuction* or lipoplast* or adipectom* or dermolipsectom* or fat excision).ti,ab. (18429)
- 6 4 or 5 (19144)
- 7 3 and 6 (248)

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to September 23, 2018

Dato for søk: 26.09.2018

- 1 exp Lymphedema/ (11143)
- 2 (lymphedema* or lymphoedema* or (lymph* adj1 (edema* or oedema*)) or (milroy* adj1 disease)).ti,ab. (9223)
- 3 1 or 2 (14396)
- 4 exp LIPECTOMY/ (3337)
- 5 (lipectom* or lipolysis or liposuction* or lipoplast* or adipectom* or dermolipsectom* or fat excision).ti,ab. (15463)
- 6 4 or 5 (16570)
- 7 3 and 6 (171)

Database: The Cochrane Library

Dato for søk: 26.09.2018

- #1 MeSH descriptor: [Lymphedema] explode all trees 460
- #2 (lymphedema* or lymphoedema* or (lymph* NEAR/1 (edema* or oedema*)) or (milroy* NEAR/1 disease)) 964
- #3 #1 or #2 1058
- #4 MeSH descriptor: [Lipectomy] explode all trees 87
- #5 (lipectom* or lipolysis or liposuction* or lipoplast* or adipectom* or dermolipsectom* or fat excision) 1171
- #6 #4 or #5 1171
- #7 #3 and #6 18

Database: Epistemonikos

Dato for søk: 26.09.2018

Lymphedema lipectomy : 1 broad syntheses, 101 systematic reviews, 28 structured summaries

Database/nettside: SBU
Dato for søk: 26.09.2018
Lymfödem: 10

PROSPERO
Dato for søk: 26.09.2018
Lymphedema: 55

Database: clinicaltrials.gov
Dato for søk: 26.09.2018
Lymphedema: 273

Vedlegg 2: Resultat av søk, lymfødem

Pågående systematiske oversikter

Surgical interventions for the prevention or treatment of lymphoedema after breast cancer treatment [Cochrane Protocol]

Systematiske oversikter

Carl HM, Walia G, Bello R, Clarke-Pearson E, Hassanein AH, Cho B, et al. Systematic Review of the Surgical Treatment of Extremity Lymphedema. Journal of reconstructive microsurgery 2017;33(6):412-425.

Hayes, Inc. Liposuction for lymphedema. HTA Database 2011.

Leung N. Head and neck cancer-related lymphoedema and potential surgical options. International Journal of Surgery 2016;36 (Supplement 1):S41.

Monteiro SE, Felicíssimo MF, Resende LV, Araújo ARd, Vaz CT. Treatment of upper limb lymphedema with low-level laser: a systematic review. Fisioter mov 2014;27(4):663-674.

Optimal management of lymphedema secondary to breast cancer treatment. HTA Database 2009.

Oremus M, Walker K, Dayes I, Raina P. Diagnosis and treatment of secondary lymphedema. HTA Database 2010.

Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. Annals of Plastic Surgery 2007;59(4):464-472.

Andre typer oversikter

Al Afif A, Uys HK, Taylor SM. Improving aesthetic outcomes after head and neck reconstruction. Curr 2018;26(4):227-233.

Atiyeh B, Costagliola M, Illouz YG, Dibo S, Zgheib E, Rampillon F. Functional and Therapeutic Indications of Liposuction: Personal Experience and Review of the Literature. Annals of Plastic Surgery 2015;75(2):231-245.

Brake MK, Jain L, Hart RD, Trites JRB, Rigby M, Taylor SM. Liposuction for submental lymphedema improves appearance and self-perception in the head and neck cancer patient. Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States) 2014;151(2):221-225.

Brorson H. From lymph to fat: complete reduction of lymphoedema. *Phlebology* 2010;25 Suppl 1:52-63.

Brorson H. From lymph to fat: liposuction as a treatment for complete reduction of lymphedema. *International Journal of Lower Extremity Wounds* 2012;11(1):10-19.

Brorson H. Liposuction normalizes - in contrast to other therapies - lymphedema-induced adipose tissue hypertrophy. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2012;44(6):348-354.

Cormier JN, Rourke L, Crosby M, Chang D, Armer J. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Annals of surgical oncology* 2012;19(2):642-651.

Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. Review of current surgical treatments for lymphedema. *Annals of Surgical Oncology* 2014;21(4):1195-1201.

Levenhagen K, Davies C, Perdomo M, Ryans K, Gilchrist L. Diagnosis of Upper Quadrant Lymphedema Secondary to Cancer: Clinical Practice Guideline From the Oncology Section of the American Physical Therapy Association. *Physical Therapy* 2017;97(7):729-745.

Patel KM, Manrique O, Sosin M, Hashmi MA, Poysophon P, Henderson R. Lymphatic mapping and lymphedema surgery in the breast cancer patient. *Gland surg* 2015;4(3):244-256.

Witty MF, Larouche K. Traitement du lymphoedeme secondaire lie au cancer [Treatment of cancer-related secondary lymphedema]. *HTA Database* 2012.

Konsensusdokumenter

Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema consensus document of the international union of phlebology (IUP)-2013. *International Angiology* 2013;32(6):541-574.

Lee BB, Andrade M, Bergan J, Boccardo F, Campisi C, Damstra R, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *International Angiology* 2010;29(5):454-470.

Executive C. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2016;49(4):170-184.

Primærstudier

Agko M, Ciudad P, Chen HC. Staged surgical treatment of extremity lymphedema with dual gastroepiploic vascularized lymph node transfers followed by suction-assisted lipectomy-A prospective study. *Journal of Surgical Oncology* 2018;117(6):1148-1156.

Alamoudi U, Taylor B, MacKay C, Rigby MH, Hart R, Trites JRB, Taylor SM. Submental liposuction for the management of lymphedema following head and neck cancer treatment: a randomized controlled trial. *Journal of otolaryngology - head and neck surgery* 2018;47(1):22. [RCT]

Bagheri S, Ohlin K, Olsson G, Brorson H. Tissue tonometry before and after liposuction of arm lymphedema following breast cancer. *Lymphat* 2005;3(2):66-80.

Boyages J, Kastanias K, Koelmeyer LA, Winch CJ, Lam TC, Sherman KA, et al. Liposuction for Advanced Lymphedema: A Multidisciplinary Approach for Complete Reduction of Arm and Leg Swelling. *Annals of Surgical Oncology* 2015;22 Suppl 3:S1263-1270.

Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Svensson B, Svensson H. Controlled compression and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. *Lymphology* 2008;41(2):52-63.

Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Nilsson M. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: an analysis using volume rendered CT images. *Lymphat* 2006;4(4):199-210.

Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Langstrom G, Wiklund I, Svensson H. Quality of life following liposuction and conservative treatment of arm lymphedema. *Lymphology* 2006;39(1):8-25.

Brorson H. Liposuction gives complete reduction of chronic large arm lymphedema after breast cancer. *Acta Oncologica* 2000;39(3):407-420. [RCT]

Brorson H, Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. *Plast* 1998;102(4):1058-1067; discussion 1068.

Brorson H, Svensson H, Norrgren K, Thorsson O. Liposuction reduces arm lymphedema without significantly altering the already impaired lymph transport. *Lymphology* 1998;31(4):156-172. [CCT]

Brorson H, Svensson H. Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery* 1997;31(2):137-143.

Brorson H, Svensson H. Skin blood flow of the lymphedematous arm before and after liposuction. *Lymphology* 1997;30(4):165-172.

Chang K, Xia S, Sun YG, Xin JF, Shen WB. [Liposuction combined with lymphatico-venous anastomosis for treatment of secondary lymphedema of the lower limbs: a report of 49 cases]. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 2017;55(4):274-278.

Greene AK, Maclellan RA. Operative Treatment of Lymphedema Using Suction-Assisted Lipectomy. *Annals of Plastic Surgery* 2016;77(3):337-340.

Greene AK, Slavin SA, Borud L. Treatment of lower extremity lymphedema with suction-assisted lipectomy. *Plast* 2006;118(5):118e-121e.

Hoffner M, Peterson P, Mansson S, Brorson H. Lymphedema Leads to Fat Deposition in Muscle and Decreased Muscle/Water Volume After Liposuction: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Lymphat* 2018;16(2):174-181.

Hoffner M, Bagheri S, Hansson E, Manjer J, Troeng T, Brorson H. SF-36 Shows Increased Quality of Life Following Complete Reduction of Postmastectomy Lymphedema with Liposuction. *Lymphat* 2017;15(1):87-98.

Lamprou DA, Voesten HG, Damstra RJ, Wikkeling OR. Circumferential suction-assisted lipectomy in the treatment of primary and secondary end-stage lymphoedema of the leg. *British Journal of Surgery* 2017;104(1):84-89.

Lee D, Piller N, Hoffner M, Manjer J, Brorson H. Liposuction of Postmastectomy Arm Lymphedema Decreases the Incidence of Erysipelas. *Lymphology* 2016;49(2):85-92.

Liu Q, Zhou X, Wei Q. Treatment of upper limb lymphedema after radical mastectomy with liposuction technique and pressure therapy. [Chinese]. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi* = *Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi* = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery 2005;19(5):344-345.

Maclellan RA, Chaudry G, Greene AK. Combined Lymphedema and Capillary Malformation of the Lower Extremity. *Plast* 2016;4(2):e618.

O'Brien BM, Khazanchi RK, Kumar PA, Dvir E, Pederson WC. Liposuction in the treatment of lymphoedema; a preliminary report. *British Journal of Plastic Surgery* 1989;42(5):530-533.

Schaverien MV, Munro KJ, Baker PA, Munnoch DA. Liposuction for chronic lymphoedema of the upper limb: 5 Years of experience. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2012;65(7):935-942.

Shi YD, Qi FZ, Zhang XJ, Gu JY, Wu KN. Flap transplantation combined with liposuction to treat upper limb lymphedema after mastectomy. [Chinese]. *Zhonghua zheng xing wai ke za zhi* = Chinese journal of plastic surgery 2003 19(6):430-432.

Taylor SM, Brake M. Liposuction for the management of submental lymphedema in the head and neck cancer patient. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2012;146(6):1028-1030.

Qi F, Yang Y, Gu J, Shi Y. Long-term follow-up of the treatment of lower limb lymphedema with liposuction. *Plast* 2009;123(2):86e-87e.

Qi F, Gu J, Shi Y, Yang Y. Treatment of upper limb lymphedema with combination of liposuction, myocutaneous flap transfer, and lymph-fascia grafting: a preliminary study. *Microsurgery* 2009;29(1):29-34.

Andre referanser

Brorson H, Freccero C, Ohlin K, Svensson B. Seventeen years' experience of complete reduction of arm lymphedema following breast cancer. *European Journal of Lymphology and Related Problems* 2011;22 (63):25. [conference abstract]

Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Nilsson M. Adipose tissue dominates chronic arm lymphedema following breast cancer: An analysis using volume rendered CT images. *European Journal of Lymphology and Related Problems* 2009;20 (57):30. [conference abstract]

Brorson H, Freccero C, Ohlin K, Svensson B. Liposuction normalizes elephantiasis of the leg - A prospective study with a 6 years' follow-up. *European Journal of Lymphology and Related Problems* 2009;20 (57):29. [conference abstract]

Brorson H, Freccero C, Ohlin K, Svensson B. Liposuction of postmastectomy arm lymphedema completely removes excess volume: A 15 year study. *European Journal of Lymphology and Related Problems* 2009;20 (57):30. [conference abstract]

Damstra RJ, Voesten HGJM, Klinkert P, Brorson H. Circumferential suction-assisted lipectomy for lymphedema after surgery for breast cancer. [German]. *Vasomed* 2011;23(5):253-254. [note]

Doren EL, Smith PD, Sun W, Lacevic M, Fulp W, Reid R, et al. Feasibility of liposuction for treatment of arm lymphedema from breast cancer. Cancer Research Conference: 35th Annual CTSC AACR San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX United States Conference Publication: 2012;72(24 SUPPL. 3). [conference abstract]

Greene AK, Voss SD, Maclellan RA. Liposuction for Swelling in Patients with Lymphedema. New England Journal of Medicine 2017;377(18):1788-1789. [letter]

Youssef TF. Liposuction in the treatment of post mastectomy arm edema. European Journal of Surgical Oncology 2010;36 (9):850-851. [conference abstract]

Vedlegg 3: Kostnadsanslag

Kostnadsanslagene er kun for sykehusbehandling, dvs operasjon og etterfølgende innleggelse. Kostnader for kompresjonsstrømper og oppfølging er ikke tatt med, da det antas at kostnader for dette vil tilkomme også selv om pasienten ikke blir operert. Brorsson oppgir operasjonskostnader for en arm og et ben til henholdsvis 8300 og 11000 euro. Dersom vi tar utgangspunkt i det dyreste alternativet, en prisstigning på 10% og konverterer til norske kroner (kurs 9,576/euro¹) får vi en kostnad for operasjon per ben på ca NOK 116 000. Derneft legger vi til kostnader for 7 dager påfølgende sykehusinnleggelse. I mangel av bedre estimer har vi brukt døgnprisen for utskrivningsklare pasienter (NOK 4 747)² som gir en kostnad per innleggelse på ca NOK 33 000. Dermed blir de samlede sykehuskostnadene per pasient i størrelsesorden NOK 150 000. Dette gir i sin tur et kostnadsanslag for 20 pasienter på NOK 3 millioner. Gitt forutsetningene nevnt ovenfor hefter det en del usikkerhet ved dette anslaget

Referanser

1. Ousdal A. Kvinnens opplevelse av å leve med lymfødem som følge av brystkreft. Universitetet i Stavanger; 2013.
2. Gutknecht M, Herberger K, Klose K, Purwins S, Dietz D, Blome C, et al. Cost-of-illness of patients with lymphoedema. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2017;31(11):1930-5.
3. Brorsson H FC. Liposuction as a treatment for lymphedema, 1st Jobst® Scientific Symposium, 2008. 2008.

¹ Valutakurs per 30.10.18: <https://www.valuta-kurser.no/månedlig-gjennomsnittskurs>

²

<https://helsedirektoratet.no/finansieringsordninger/utskrivningsklare-pasienter>

NYE METODER

Saksnummer: 216-18

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Ulrikke Højslev Lund og Anders Huitfeldt (Øyvind Melien)
Dato:	6. desember 2018

ID2018_070_Triclosanbelagte suturer for forebygging av postoperativ sårinfeksjon.**Hva saken omhandler i korte trekk**

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om å lage et notat som oppsummerer rapporten fra EUnetHTA, samt ta med kostnader for metoden (ref. sak 135-18, møte 24.09.2018).

Bakgrunn for saken

Bruken av triclosanbelagte, absorberbare suturer under operasjonen for å forhindre postoperativ sårinfeksjon og følgende reduksjon i bruken av antibiotika for å behandle infeksjonene.

Informasjon til Bestillerforum RHF**Sammendrag at EUnetHTA Rapport (1)****Introduksjon:**

Den vedlagte HTA-rapporten fra EUnetHTA (datert 13. mars 2017) evaluerer effektiviteten og sikkerheten ved bruk av suturer belagt med antibakterielle midler som forebygging mot overfladiske og dype infeksjoner i operasjonsområdet. To typer slike suturer blir for øyeblikket markedsført, triclosanbelagte suturer og klorheksidinbelagte suturer. I denne rapporten blir disse sammenlignet med suturer uten belegg med antibakterielle midler.

Forfatterne av denne rapporten utførte et systematisk søk i oktober 2016, etter Cochrane-metodologi. For de utfallene der det var tilstrekkelig med sammenlignbare studier, ble det utført random-effects meta-analyse med odds ratio som effektmål. Syv randomiserte studier ble inkludert i analysen av effekt; de samme syv studiene pluss syv observasjonelle studier ble inkludert i analyser av sikkerhet. Alle de randomiserte studiene brukte triclosanbelagte suturer som intervensjon, ingen studier ble funnet for andre aktive virkemidler.

Risiko for bias i de underliggende RCTene ble evaluert med Cochrane risk of bias assessment tool av to uavhengige reviewere. Kvaliteten på de dataene ble vurdert med GRADE-metodologi.

NYE METODER

Effekt:

Syv randomiserte studier ble publisert mellom 2011 og Oktober 2015. Totalt ble 3580 pasienter randomisert: 1879 til triclosanbelagte suturer, og 1707 til suturer uten belegg med antibakterielle midler.

Meta-analysen om effekt av triclosanbelagte suturer på total risiko for infeksjon i operasjonsområdet, sammenlignet med suturer uten belegg, viste en reduksjon i insidens: OR: 0.66 (95% CI 0,44-0.96).

Det var moderat heterogenitet blant de syv randomiserte studiene ($I^2 = 61\%$). Fire randomiserte studier viste en statistisk signifikant reduksjon i risiko for infeksjon i operasjonsområdet, mens tre studier ikke viste noen signifikant effekt. Effekten var spesielt høy i en av studiene der man spesielt så på effekt i kontaminerte sår, der man så en odds ratio på 0.20 (95% CI 0.07, 0.60 $p=0.004$)

Det ble ikke påvist noen signifikante forskjeller i effekten mellom forskjellige typer operasjoner. Spesifikt ble det gjort subgruppeanalyse for effekten av triclosanbelagte suturer ved kolorektal kirurgi, leverkirurgi og kirurgi i øvre del av fordøyelsessystemet.

Effekten på lengden på sykehusopphold ble undersøkt i alle syv randomiserte studiene, men kun i en av dem ble det vist en signifikant forskjell. En av studiene har data som tilsier at pasienter med normal sårtilheling i gjennomsnitt var innlagt i 9 dager, mens de med infeksjon i operasjonsområdet i gjennomsnitt var innlagt i 15 dager. Det må påpekes at denne sammenligningen ikke er randomisert.

For de andre sekundære effektmålene, slik som risiko for større revidering av inngrepet, var det ikke mulig å komme meg noen klare konklusjoner pga. for lav presisjon.

Sikkerhet:

Fire av de syv randomiserte studiene så ikke på uønskede effekter, og rapporterte ikke data om slike utfall. HTA-rapporten supplerer derfor med syv observasjonelle studier (som regnes for å ha mindre risiko for bias ved sikkerhetsutfall enn ved effektivitetsutfall, på grunn av mindre risiko for confounding by indication).

Ett studie fant at komparator-gruppen hadde høyere risiko for postoperative betennelsesreaksjoner rundt suturen, sammenlignet med intervensjonsgruppen. Et annet studie fant høyere risiko for hematom i incisionen i intervensjonsgruppen (OR: 4.61, 95% CI: 1.31-16.91). Ingen av studiene fant signifikante forskjeller for hevelser, rødhet eller serom i operasjonssåret.

Det ble rapportert data om systemiske uønskede effekter i tre studier, men alle tre studiene fant at disse reaksjonene i hovedsak var urelaterte til intervensjonen. Videre var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for dette utfallet.

Konklusjoner og anbefalinger:

Det ble ikke funnet noen pågående randomiserte studier om dette tiltaket, det er derfor ikke ventet at det vil komme mer evidens i nærmeste fremtid.

Rapporten konkluderer med at man har funnet en statistisk signifikant effekt av triclosanbelagte suturer, som reduserer den totale risikoen for infeksjoner i operasjonsområdet. Kvaliteten på evidensgrunnet ble vurdert med GRADE-metode til å være moderat. Sikkerheten av intervensjonen kan ikke sikkert bekreftes fordi flere av de randomiserte studiene ikke rapporterte

NYE METODER

uønskede effekter. Klorheksidinbelagte suturer kunne ikke undersøkes, på grunn av manglende studier.

Det bemerkes at WHO har også vurdert dette tiltaket, og anbefaler bruk av triclosanbelagte suturer. WHOs anbefaling er betinget, ettersom de vurderer evidensgrunnlaget til å ha moderat kvalitet (2). En svensk HTA-rapport fra 2014 konkluderer med at triclosanbelagte suturer sannsynligvis reduserer risiko for sårinfeksjoner, men vurderer evidensgrunnlaget til å være begrenset (kun gi grunnlag for lav sikkerhet). (3) NICE jobber også med å oppdatere sine retningslinjer fra 2007 om dette spørsmålet: denne oppdateringen er ventet i april 2019.

Kostnader

Helsetjenesteassosierte infeksjoner utgjør store kostnader for samfunnet, og kan få alvorlige konsekvenser for pasienter. Postoperative sykehusinfeksjoner er blant de største gruppene av alle typer sykehusinfeksjoner i Norge, hvorav infeksjon i operasjonsområde er hyppigst (4). Formålet med triclosanbelagte suturer kan være å forebygge postoperativ sårinfeksjon, som igjen kan redusere relaterte kostnader, for eksempel lengde på sykehusopphold og færre reinnleggelser.

Vi har innhentet informasjon om kostnader for triclosanbelagte suturer og standard suturer i Norge og vært i kontakt med de geografiske divisjonene i Sykehusinnkjøp som håndterer lokale og regionale avtaler. Det finnes ingen nasjonal avtale og det er gjennomført regionale konkurranser på suturer. Dette innebærer at det sannsynligvis vil være variasjon i priser mellom de regionale helseforetakene. Det er forskjeller i praksis og bruk av triclosanbelagte suturer versus standard suturer mellom de ulike sykehusene. Lokale rammeavtaler på suturer er gjerne delt i kategorier avhengig av type sutur, slik at triclosanbelagte suturer og standard suturer har hver sin rammeavtale. Suturer fra flere tilbydere på det norske markedet benyttes i dag. De ulike leverandørene har enkelte suturer i sitt sortiment med egenskaper som gjør dem spesielt egnet til enkelte bruksområder. Samtidig har de fleste leverandørene standard suturer i sitt sortiment som er mer eller mindre sammenliknbare. Triclosanbelagte suturer har ikke andre bruksområder enn standard suturer (5-8). Vi har ingen informasjon om totalt antall pasienter i spesialisthelsetjenesten som er aktuelle for triclosanbelagte suturer og standard suturer i dag. Vi har derfor ikke kunnet estimere en total nasjonal budsjettkonsekvens, men har oppsummert tilgjengelig informasjon om kostnader nedenfor.

Triclosanbelagte suturer

For triclosanbelagte suturer har de regionale helseforetakene rammeavtale med Janssen-Cilag, med deres Plus suturer (Monocryl Plus, Vicryl Plus og PDS Plus). Vi har vært i kontakt med firma Janssen-Cilag, som blant annet er leverandør/produsent av de triclosanbelagte suturene. I følge firma er forskjellen mellom suturene at de har variert konstruksjon (multifilament eller monofilament) og absorpsjonsprofil, som igjen påvirker pris. Pris avhenger også av nålen som er festet til suturen. Alle de tre suturene kan bli brukt på samme pasient, avhengig av hvilket vev som blir lukket. Suturer er enten solgt i bokser med et antall på 26, 24 eller 12. Suturer brukt per pasient avhenger av prosedyre (alt fra 1 til 20 suturer per prosedyre) (9).

I Helse Sør-Øst baserte prissammenligningen på anbudskonkurransen seg på et utvalg av tre ulike typer triclosanbelagte suturer med et estimert årlig forbruk på 27 500 enheter.

forbindelse med gjennomføring av det regionale anbudet i Helse Nord var et forbruk på om lag 13 300 triclosanbelagte suturer lagt til grunn for anbudsforespørselen. Forbruk i enheter av triclosanbelagte suturer utgjør i underkant av 10% av totalt forbruk på suturer i Helse Nord (5;8). I

NYE METODER

følge Helse Vest vil bruken antakelig bli sterkt redusert, og triclosanbelagte suturer vil ikke lenger være lagervare. Lege må da gi beskjed om behov for bestilling (6).

Standard suturer

På standard suturer er det i de regionale helseforetakene tildelt parallelle rammeavtaler med ulike leverandører. Rammeavtalen, i for eksempel Helse Sør-Øst, er utformet slik at man i utgangspunktet skal benytte suturer fra hovedleverandør hvis man ikke har en medisinskfaglig begrunnelse for å bruke suturer fra en lavere rangert leverandør. Det er stor forskjell på prisen til suturer mellom ulike leverandører. Fra billigste til dyreste tilbud var det 121% forskjell i pris i Helse Sør-Øst. I konkurransen som ble gjennomført i 2016 med oppstart i 2017 baserte prissammenlikningen seg på et utvalg på 29 ulike type suturer hvor det var estimert et årlig forbruk på ca. 650 000 enheter per år.

[Redacted text block]

I forbindelse med gjennomføring av det regionale anbudet i Helse Nord var om lag 121 400 standard suturer lagt til grunn for anbudsforespørselen (5;8).

Triclosanbelagte suturer versus standard suturer

I følge firma Janssen-Cilag er prisforskjell, i deres sortiment og listepriiser, mellom en triclosanbelagt sutur og en sammenlignbar standard sutur 18%, hvorav triclosanbelagte suturer har høyest pris (9). I praksis brukes imidlertid ulike type suturer fra ulike leverandører/produsenter, som ofte ikke kan sammenlignes i pris på grunn av ulike egenskaper til produktene.

[Redacted text block]

Fra Helse Sør-Øst og Helse Vest oppgis det at triclosanbelagte suturer er om lag 2,5 ganger høyere i pris enn andre suturer (5;6). I Helse Nord er det tilsynelatende liten prisforskjell mellom triclosanbelagte suturer og standard suturer. Pris på standard suturer er en del høyere i Helse Nord sammenliknet med øvrige helseregioner, og derav mindre prisforskjell (8).

Helseøkonomisk modell

Ut i fra informasjonen vi har innhentet er det usikkert om det kan estimeres en total nasjonal budsjettkonsekvens avhengig av om det finnes data på antall pasienter som er aktuelle for triclosanbelagte suturer sammenlignet med standard suturer. Videre kan det være aktuelt å gjøre mer nøyaktige beregninger i hver enkelt helseregion i form av budsjettkonsekvens per pasient. Det kan vurderes om en helseøkonomisk modell bør utarbeides på bakgrunn av effekt og sikkerhetsdata fra EUnetHTA rapporten (1).

Oppsummering

- En meta-analyse av syv randomiserte studier viser en statistisk signifikant beskyttende effekt av triclosanbelagte suturer, som reduserer den totale risikoen for infeksjoner i operasjonsområdet, med odds ratio estimert til 0.66 (95% CI 0,44-0.96). Kvaliteten på evidensgrunnlaget ble vurdert med GRADE-metode til å være moderat.
- Sikkerheten av intervensjonen kan ikke sikkert bekreftes fordi flere av de randomiserte studiene ikke rapporterte uønskede effekter.

NYE METODER

- Det er regionale avtaler på triclosanbelagte suturer og standard suturer i Norge i dag, som sannsynligvis innebærer variasjon i priser mellom de regionale helseforetakene. Det er forskjeller i praksis og bruk av triclosanbelagte suturer versus standard suturer mellom de ulike sykehusene.
- Vi har ikke informasjon om antall pasienter som er aktuelle for triclosanbelagte suturer sammenlignet med standard suturer. Det kan vurderes om en helseøkonomisk modell bør utarbeides på bakgrunn av effekt og sikkerhetsdata fra EUnetHTA rapporten.

Referanser

- (1) ANTIBACTERIAL-COATED SUTURES VERSUS NON-ANTIBACTERIALCOATED SUTURES FOR THE PREVENTION OF ABDOMINAL, SUPERFICIAL AND DEEP INCISIONAL, SURGICAL SITE INFECTION (SSI). (2017) Project ID: OTCA02. EUnetHTA Joint Action 3 WP4.
- (2) WHO Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection, 2016.
- (3) Sårinfeksjoner etter kirurgi – effekt av triklosanbelagda suturer. Metodrådet 2014.
- (4) Helsetjenesteassosierte infeksjoner, antibiotikabruk (NOIS), antibiotikaresistens (MSIS) og Verdens håndhygienedag. Årsrapport 2016. (2017). Delrapport 7 av smittsomme sykdommer i Norge 2016. FolkehelseinstituttetSykehusinnkjøp, personlig kommunikasjon med divisjon Sør-Øst, kirurgiske produkter (oktober 2018). www.sykehusinnkjop.no
- (5) Sykehusinnkjøp, personlig kommunikasjon med divisjon Sør-Øst, kirurgiske produkter (oktober 2018). www.sykehusinnkjop.no
- (6) Sykehusinnkjøp, personlig kommunikasjon med divisjon Vest, kirurgiske og medisinske varer (november 2018). www.sykehusinnkjop.no
- (7) Sykehusinnkjøp, personlig kommunikasjon med divisjon Midt-Norge, kirurgiske og medisinske varer (november 2018). www.sykehusinnkjop.no
- (8) Sykehusinnkjøp, personlig kommunikasjon med divisjon Nord (november 2018). www.sykehusinnkjop.no
- (9) Janssen-Cilag, Johnson & Johnson Nordic AB. Personlig kommunikasjon (oktober 2018). Solna, Sverige.

Saksnummer: 217-18

Notat / metodevarsel til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/ Vigdis Lauvrak
Dato:	07.12.2018

Oppfølging av Sak 171-18 (Bestillerforum RHF 22.10.2018) på ID2018_104: Nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB).

Beslutning i Bestillerforum RHF (22.10.2018):

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet lage et metodevarsel på test-metodikk for tumor mutasjonsbyrde (TMB) som tas opp i Bestillerforum RHF.

En metodevurdering på nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB) vil eventuelt bli bestilt på et senere tidspunkt.

Vedlegg:

Notat / metodevarsel fra FHI: Testing av tumor-mutasjonsbyrde (TMB) ved utredning av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Testing av tumor-mutasjonsbyrde (TMB) ved utredning av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Type metode	Diagnostikk
Område	Kreft;
Generisk navn	Tumor mutasjonsbyrde (Tumor Mutation Burden (TMB); Tumor Mutation Load (TML))
Produktnavn	Se status for bruk og godkjenning
Produsenter	Se status for bruk og godkjenning
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er ikke tatt i bruk i Norge. Vi har ikke total oversikt over hvor mange leverandører som kan tilby TMB analyser som in vitro diagnostikk ved NSCLC, men så vidt vi kjenner til, er det ingen norske laboratorier som i dag markedsfører dette. Flere amerikanske og europeiske leverandører har markedsføringstillatelse for tester hvor analyser av tumor-mutasjonsbyrde (TMB) inngår som del av et panel for molekylærprofilering av tumorvev (Se f.eks Nye metoder [ID2018_087](#); [ID2018_119](#); [ID2018_120](#); og [ID2018_118](#)). De fleste av disse er basert på innsending av tumorbiopsier eller annet prøvemateriale og kan ikke settes opp i norske sykehuslaboratorier uten eventuelle spesialavtaler. Vi har ikke undersøkt om dette er mulig å få til.

TMB analyser utføres ved neste generasjons sekvensering (NGS) også kalt massesekvensering eller dypsekvensering. To ulike plattformer for NGS ([Illumina](#) og [ThermoFisher](#)) er tatt i bruk ved totalt tre norske sykehus i tre helseregioner. I følge hjemmesidene til leverandørene av disse plattformene, har begge utviklet sekvenseringspaneler som kan benyttes til TMB analyser. Foreløpig markedsføres disse TMB-panelene bare til forskning, men CE merking for in vitro diagnostikk vil kunne foreligge innen kort tid. CE merking vil gi mulighet til å kjøpe inn panelene for å sette opp analyser i norske laboratorier. Vi kan ikke utelukke at det foreligger andre aktuelle leverandører av NGS plattformer, eller andre aktuelle TMB-tester under utvikling.

Legemiddelkombinasjonen nivolumab og ipilimumab søkes godkjent til behandling av pasienter med metastatisk NSCLC og høy TMB (se [Nye metoder ID2018_104](#)). Søker om markedsføringstillatelse for denne metoden (legemiddelselskapet Bristol-Myers Squibb (BMS)) oppgir at TMB testen FoundationOne CDx (se metodevarsel i Nye metoder [ID2018_119](#) for beskrivelse av testen) ble benyttet for TMB analyser i studier av behandlingens kliniske effekt. Denne testen er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) for bruk som «companion diagnostics» ved flere ulike krefttyper inkludert NSCLC. I følge BMS er testen, forventet å være tilgjengelig som oppdragsanalyse i Europa innen kort tid. BMS opplyser imidlertid også at de har inngått partnerskap med NGS leverandøren Illumina for validering og kommersialisering av testen TruSight Oncology 500 og at denne innen kort tid er antatt å kunne markedsføres i Norge.

Det kan foreligge juridiske begrensninger knyttet til tilgjengelighet for klinisk bruk av enkelte tilnærminger til TMB analyse for klinisk utredning. Detaljer for dette er ikke dekket av dette metodevarselet.

Beskrivelse av den nye metoden

Tumor-mutasjonsbyrde (TMB) beskriver det totale antall mutasjoner i en definert del av en tumors arvmasse (DNA, genom). Når tumorer vokser vil DNA reparasjonsmekanismer kunne settes ut av spill og antall mutasjoner vil gradvis øke. Det vil være variasjoner i både antall mutasjoner og type mutasjoner knyttet til tumortype, og det vil være variasjoner i TMB mellom pasienter med tilsynelatende lik tumortype. Økt TMB vil kunne føre til økt uttrykk av proteiner som kan oppfattes av kroppens immunforsvar som fremmede(neoantigener). Ved kreft vil immunforsvaret ofte være nedregulert. Legemidler som virker ved å stoppe denne nedreguleringen og/eller legemidler som stimulerer til angrep av kreftceller som uttrykker neoantigener er antatt å virke bedre for pasienter med økt TMB. Dette er foreslått å være tilfelle for pasienter med NSCLC (Se [Nye metoder ID2018_104](#)). Det er forventet at det vil komme flere legemidler som forutsetter TMB testing (1).

TMB testing er basert på neste generasjons sekvensering (NGS). Metoden kan også inngå i mer omfattende molekylærprofilerings analyser. Ulike teststrategier for TMB vil omfatte ulike panel av gener.

Kommentert [LV1]: Basert på muntlig informasjon fra BMS: Utkastet er sendt til fageksperter for verifisering.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvor NSCLC kan tilskrives 80-85 % av tilfellene. Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos kvinner og menn i Norge, og utgjør rundt 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2016 ble 3080 nye tilfeller registrert. Median alder ved diagnose var 71 år for begge kjønn (perioden 2012-2016). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk, som står bak 8 av 10 krefttilfeller (1). Vi har ikke undersøkt antall pasienter med NSCLC som er aktuelle for TMB testing. Det er forventet at testen også kan bli aktuell for andre indikasjoner.

Dagens utredning

I følge nasjonale retningslinjer (2) skal alle NSCLC pasienter testes for PD-L1-uttrykk med validert immunhistokjemisk metode. Andel tumorceller med PD-L1-uttrykk skal angis med minimum følgende kategorier: <1%, 1-49%, ≥50%. Molekylærpatologisk undersøkelse for EGFR- og ALK-mutasjoner anbefales gjort av alle NSCLC ikke-platteepitelkarsinom. Dagens utredning omfatter ikke TMB analyser. Vi kjenner heller ikke til at dagens utredning av NSCLC omfatter mer målrettet sekvensering for konkrete tumor markører.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

- Ingen relevante avsluttede identifisert
- Metoden inngår i som del av en legemiddelbehandling foreslått til nasjonal vurdering (se Nye metoder [ID2018_119](#)) og molekylærprofileringsanalyser som er foreslått til nasjonal vurdering (for status se Nye Metoder [ID2018_087](#); [ID2018_119](#); [ID2018_120](#); og [ID2018_118](#)).
- Ved Oslo Universitetssykehus er det nylig ferdigstilt en mini-metodevurdering om målrettet dypsekvensering (NGS-basert panel) for å påvise mutasjoner for flere diagnosegrupper innen hematologiske neoplasier (Se databasen Mini-metodevurdering [Målrettet dypsekvensering](#)). Metodevurderingen omfatter etablering av

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante avsluttede identifisert

Metodevarsler

Flere metodevarsler om molekylærprofilerings er foreslått til nasjonal vurdering (se over).

Kliniske studier

For vurdering av behandlingseffekt av å innføre TMB analyser ved NSCLC er best mulig dokumentasjon randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som direkte sammenlikner en behandlingsstrategi med og uten testing. Vi kjenner ikke til at det foreligger RCTer som har sammenliknet behandling med og uten TMB analyser for pasienter med NSCLC. Vi kan imidlertid ikke utelukke at slike studier foreligger, eller er pågående.

Den antatt viktigste studien for vurdering av om innføring av legemiddelkombinasjonen nivolumab og ipilimumab til behandling av pasienter med metastatisk NSCLC og høy TMB er antageligvis studien NCT02477826 CheckMate 227 (se metodevarsel knyttet til [Nye metoder ID2018_104](#)). BMS oppgir til oss at denne studien omfatter dokumentasjon av effekt å innføre TMB analyser basert på en sammenlikning av 139 pasienter som fikk legemiddelkombinasjonen nivolumab og ipilimumab basert på høy TMB (≥10 mut/Mb) og 160 pasienter som fikk behandling basert på histologi alene.

Uavhengig av hvilke krav som stilles for dokumentasjon av effekt av en behandlingsstrategi med TMB analyser, vil bruk av ulike TMB tester måtte valideres. For validering av testens diagnostiske nøyaktighet vil gullstandard i dette tilfelle være hel-genom sekvensering av tumor DNA. Det foreligger initiativ til å standardiserevalidering av TMB analyser (3). BMS oppgir at en valideringsstudie er pågående for testen TruSight Oncology 500, men vi har ikke detaljer for studien.

Aspekter relevante for metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som økt total overlevelse, lengre progresjonsfri overlevelse, nedsatt sykkelighet, økt livskvalitet og økt pasienttilfredshet. Dette bør imidlertid sees som en konsekvens av endret behandlingsstrategi, ikke TMB analyser i seg selv.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Endret behandlingsstrategi kan gi endret sikkerhetsprofil.
Kostnader / Ressursbruk	☒	Særlig investeringskostnader knyttet til etablering av NGS. Dette bør vurderes i et bredere perspektiv
Kostnadseffektivitet	☐	Kostnadseffektivitet av behandlingsstrategier med og uten TMB analyser bør vurderes. Det er imidlertid ikke hensiktsmessig å vurdere kostnadseffektivitet av å innføre TMB analyser uten å se dette i sammenheng med endrede behandlingsstrategier.

Organisatoriske konsekvenser	☒	Det kan være behov for scenario analyser knyttet til etablering av og behov for NGS og molekylerprofilering. Dette bør ikke være avgrenset til TMB.
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☒	Særlig knyttet til lagring av pasient data og utsending av tumormateriale for analyse i utlandet
Annet	☒	Det er behov for en avklaring med hensyn til hva som vil være god nok dokumentasjon av å innføre behandlingsstrategier basert på TMB analyser ved NSCLC. Det er også behov for å avklare hva som er god nok validering av tester som kan brukes til molekylerprofilering generelt.

Valg av NGS plattform, ønske om å etablere kompetanse knyttet til molekylerprofilering i flere sykehus og eventuelle restriksjoner knyttet til utsending av tumormateriale og lagring av data vil kunne påvirke valg av teststrategi.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	Dersom behandlingsstrategier basert på TMB analyser anbefales og det er enighet om hva som er tilstrekkelig dokumentasjon for å ta i bruk en TMB - analyse vil mini-metodevurdering i sykehus antageligvis være tilstrekkelig.
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt: Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer Legemidler utgjør en vesentlig komponent i metoden Metoden er en diagnostisk test avgjørende for bruk av et legemiddel
Hurtig metodevurdering	☐	Det kan være hensiktsmessig å vurdere nye legemidler som krever innføring av nye diagnostiske analyser ved hurtig metodevurdering. Kostnader knyttet til testing må tas med i disse analysene.
Fullstendig metodevurdering	☒	Det er behov for utredning av organisatoriske og juridiske konsekvenser knyttet til TMB-analyser og molekylerprofilering generelt. Det er aktuelt med scenarioanalyser knyttet til behov for å etablere NGS og molekylerprofilering og en forventet økning av legemidler som forutsetter denne typen analyser.
Annet	☐	Det er behov for å utrede hva som vil være tilstrekkelig dokumentasjon for å ta i bruk andre strategier for TMB-analyser, NGS og molekylerprofilering relativt til test strategier brukt i den kliniske dokumentasjonen for legemidler.

Hovedkilder til informasjon

Vi har basert metodevarselet på informasjon gitt i forbindelse med et møte med legemiddelselskapet Bristol Myer Squibb og gjennomgang av hjemmesidene til de leverandørene leverandører av NGS plattformene Illumina og ThermoFisher. I tillegg er følgende kilder gjennomgått:

1. Evidence Builds for Tumor Mutational Burden as Biomarker in Lung Cancer hentet 3.12.2018 fra <http://www.ascopost.com/issues/july-10-2018/evidence-builds-for-tumor-mutational-burden-as-biomarker-in-lung-cancer/>
2. Helsedirektoratet 2018. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Hentet 03.12.2018 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft-mesoteliom-og-thymom>
3. Tumor Mutational Burden (TMB) Standardization Initiative: Establishing a Consistent Methodology for TMB Measurement in Clinical Samples <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Tumor-Mutational-Burden-TMB-Standardization-Initiative-Establishing-a-Consistent-Methodology-for-TMB-Measurement-in-Clinical-Samples>

Dette utkastet er sendt til norske fageksperter for kommentar.

Første varsel Utkast 07.12.2018

Siste oppdatering 07.12.2018

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