

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener 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 18 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 forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Helle Cecilie Viekilde Pfeiffer
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	helvie@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	12/3 2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Behandling med intravenøs immunoglobulin ved PANS/ PANDAS- tilstandene hos barn.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Vi ønsker en vitenskapelig vurdering av evidensen bak bruken av behandling med intravenøs immunoglobulin (IVIg) ved tilstandene PANS og PANDAS hos barn. Det er noe uklarhet om dosis og varighet av denne behandling ved disse tilstandene, men ofte foreslås 1-2g/kg langsom infusjon delt på 2 dager og gjentatt månedlig i 1-6 måneder. Det åpnes i noen veiledninger opp for lengere tids bruk og også at denne behandlingen kan reinnstitueres ved residivering.

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

Vi har ved barnenevrologisk seksjon, over de seneste 3-4 år, opplevet en stigning i pasienter som henvises for vurdering av tilstandene (Paediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome) PANS og Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection (PANDAS). PANS og PANDAS er kliniske diagnose som baserer seg på en kombinasjon av både observerte og rapporterte symptomer og det typiske tidsmessige forløp av disse. Begge syndromer mangler gode biomarkører og avgrensning fra andre velkjente tilstander og er fortsatt kontroversielle.

Bruken av immunmodulerende behandling, heriblant IVIg, ved disse tilstandene har vært gjenstand for diskusjon gjennom en lengre årrekke og under denne tiden har Ganske få randomiserte studier blitt gjennomført. Studier som har blitt publisert har blitt kritisert på bakgrunn av metodologiske utfordringer. Det er derfor fortsatt slikt at behandling med IVIg ved disse tilstandene er kontroversiell og betraktes som eksperimentell.

Kombinasjonen av en økning av henvendelser for utredning og behandling og fortsatt ganske uavklarte grunnlag for korrekt behandling gjør det i økende omfang vanskelig for klinikkene å navigere. Vi vurderer derfor, at det er nødvendig å evaluere evidensen bak bruken av IVIg ved disse tilstandene, for herved å tilbyde støtte i valget av behandling for pasienten.

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

Er det evidens for at bruken av IVIG ved PANS og PANDAS hos barn gir bedre neuropsychiatric utkomme, både på kort og lang sikt, en ved bruk av «standard behandling»?

Ved standardbehandling kan f.eks. forstås all ikke immunmodulerende behandling eller alternativt all ikke IVIg behandling. Vi foreslår at man både vurderer kortere behandlingstid (1-2 måneder) og lengre behandlingstid (6 måneder og herover). Vi anbefaler at man vurderer dosis: boost intravenøs Immunglobulin 2 g/kg over 3-5 dager og heretter 1g/kg månedlig.

Utkommevurderingen kan enten legges til grunn det naturlige sykdomsforløp ved PANS og PANDAS, men dessverre er det er ganske lite viten om det naturlige sykdomsforløpet. Alternativt kan man sammenligne to behandlingsgrupper, helst med lengre oppfølgingsperiode. Ved utkommevurderingen kan man enten bruke validerte forelderrapporterte skjema, som utvelges avhengig av symptomfordelingen hos pasienten, eller en overordnet funksjonsvurdering; fortrinnsvis begge dele.

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

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

Vi arbeider på en klinisk guideline. Denne er vanskelig å utforme, da det vitenskapelige grunnlaget for behandlingen er veldig spinkelt.

I disse guidelines holder vi mot å være restriktive i bruken av IVIg ved disse tilstandene grunnet manglende evidens og at det ofte er tale om sammensatte problemstillinger, komplekse forløp og vanskelig avgrensbar tilstander. Samtidig er IVIg et humant blodprodukt med de utfordringer som dette gir, og behandlingen er ikke sjeldent forbundet med bivirkninger og krever innleggelse.

Vi tenker i utgangspunktet at behandlingen skal være forbeholdt en ganske avgrenset del av de aller sykeste barn, som ikke har respondert på annen behandling.

Dosisforslag: 2g/kg iv fordelt på en infusjon daglig i tre-fem dager. Heretter månedlig 1g/kg fordelt på en infusjon daglig i to dager. Denne behandlingen gjentas i alt tre ganger hvoretter effekten vurderes. Ved manglende effekt avstår man for videre IVIg-behandling. Ved delvis bedring men antatt mulighet for fortsatt bedring kan varigheten forlenges opp til 6 mdr. Ved komplett remisjon stanses behandlingen.

Ved residiv anbefaler vi i utgangspunktet at man er tilbakeholdende til gi ny behandling med IVIg.

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En ny og innovativ metode	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Vi har noe erfaring med behandlingen allerede. Det samme har våre samarbeidspartnere i utlandet. Vi har sjeldent erfaring med at pasientene blir friske av behandlingen, men mange forteller om noe men ikke blivende bedring.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Legemiddel | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr som er CE-merket* | <input type="checkbox"/> |

*Angi klassifisering og bruksområde:

- | | |
|---|--------------------------|
| Medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre | <input type="checkbox"/> |
| Screening | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv) | <input type="checkbox"/> |

8. Finansieringsansvar Ja Nei

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer:

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

- | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
|--|--------------------------|-------------------------------------|

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Metoden vil få konsekvenser for barn med PANS/ PANDAS.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input checked="" type="checkbox"/>
Etiske	<input checked="" type="checkbox"/>
Juridiske	<input checked="" type="checkbox"/>

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Tilstandene PANS og PANDAS varierer betydelig i alvorlighetsgrad, både mellom pasientene og over tid hos den enkelte pasient da tilstanden definisjonsmessig har et svingende forløp. Få av pasientene har alvorlig funksjonshemning pga. de mange og sammensatte symptomer. Tilstanden er ikke beskrevet som dødelig i noe litteratur vi har lest men alvorlig spisehemming med fysiologisk belastning er beskrevet. Alvorlig hjerneskade er ikke sett i klassisk forstand, men det er fremsatt postulat om at dette kan ses ved manglende behandling på bakgrunn av hypotesen om nevroinflammasjon. Vi kan ikke se sikkert i litteraturen at denne påstand er underbygget ved PANS/ PANDAS, men skadeeffekten av manglende immunbehandling er kjent ved autoimmun encefalitt.

Forventet effekt

Vi er veldig usikre på om det vil kunne finnes en positiv effekt. Det er vist noe trends i små randomiserte studier, men disse har metodologiske mangler.

Sikkerhet og bivirkninger

Vi har ofte sett at pasientene utvikler forbigående bivirkninger i forbindelse med infusjon av IVlg. Disse omfatter oftest hodepine, kvalme og svimmelhet og kan imøtegås (men ikke forhindres) ved å gi i.v. væske, kvalmestillende og svake smertestillende. Dette kan dog, alt i alt, være ganske krevende og forårsake lenge innleggelse. Det er smertefullt å få lagt intravenøs tilgang og hele behandlingen kan oppleves som skummel og skremmende. Nedenfor ses de vanligste bivirkningene som er listet opp i felleskatalogen:

Frekvens	Bivirkning
<i>Svært vanlige</i>	
Immunsystemet	Overfølsomhet
Nevrologiske	Hodepine
<i>Vanlige</i>	
Gastrointestinale	<u>Kvalme</u>
Generelle	Fatigue, <u>feber</u> , frysninger, reaksjon på injeksjonsstedet (kan omfatte ekstravasasjon, <u>erytem</u> , kløe)
Hud	<u>Eksem</u>
Muskel-skjelettsystemet	Ryggsmerter
<i>Mindre vanlige</i>	
Generelle	Brystsmerte
<i>Sjeldne</i>	
Blod/lymf	<u>Hemolytisk anemi</u> som krever blodoverføring
Hjerte	Redusert blodtrykk
Hud	Forbigående hudreaksjoner
<i>Svært sjeldne</i>	
Kar	Tromboemboliske reaksjoner (<u>hjerteinfarkt</u> , <u>hjerneslag</u> , <u>lungeemboli</u> , <u>dyp venetrombose</u>)
<i>Ukjent frekvens</i>	
Blod/lymf	<u>Hemolytisk anemi</u> , leukopeni, reversible hemolytiske reaksjoner, særlig ved blodtype A, B og AB
Gastrointestinale	<u>Diaré</u> , magesmerte, oppkast
Generelle	Asteni, brystubehag, <u>flushing</u> , hetetokter, <u>hyperhidrose</u> , influensalignende sykdom, kuldefølelse, letargi, <u>malaise</u> , svie, varmfølelse, <u>ødem</u>
Hjerte	<u>Angina pectoris</u> , <u>bradykardi</u> , <u>cyanose</u> , <u>hjerteinfarkt</u> , <u>palpitasjoner</u> , <u>takykardi</u>
Hud	<u>Alopesi</u> , <u>dermatitt</u> , <u>erytem</u> , erytematøst utslett, forbigående kutan <u>lupus erythematosus</u> , hudeksfoliasjon, pruritus, <u>urticaria</u> , utslett
Immunsystemet	<u>Anafylaktisk reaksjon</u> , anafylaktisk sjokk, anafylaktoid reaksjon, <u>angioødem</u> , ansiktsødem
Kar	<u>Flebitt</u> , <u>hypertensjon</u> , <u>hypotensjon</u> , pallor, perifer sirkulatorisk kollaps, sirkulatorisk kollaps, <u>trombose</u>
Luftveier	Bronkospasme, <u>dyspné</u> , hoste, <u>hypoksi</u> , <u>lungeemboli</u> , lungeødem, respirasjonssvikt, transfusjonsrelatert akutt lungeskade
Muskel-skjelettsystemet	Artralgi, muskel-skjelettstivhet, <u>muskelkramper</u> , muskelsvakhet, myalgi, nakkesmerte, smerte i ekstremitet
Nevrologiske	Aseptisk meningitt (inkl. reversibel), bevissthetstap, cerebrovaskulær hendelse, <u>fotofobi</u> , hypoestesi, <u>migrene</u> , parestesi, svimmelhet, taleforstyrrelse, tremor
Nyre/urinveier	Akutt nyresvikt, nyresmerte
Psykiske	<u>Agitasjon</u> , <u>angst</u> , forvirring, nervøsitet
Stoffskifte/ernæring	(Pseudo) <u>hyponatremi</u> , væskeoverbelastning
Undersøkelser	Falsk positiv blodglukose, økt <u> kreatinin</u> i blod, økte leverenzym
Øye	Synssvekkelse

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Vi anslår at det kan dreie seg om ca. 10 pas. i året, som denne behandlingen kunne være relevant for. Det er dog ikke gjort noen gode studier på prevalens eller insidens av denne tilstanden og heller ikke fordeling mellom alvorlighetsgrader i tilstanden.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det vil være relativt dyrt å gi denne behandling særlig hvis disse behandlingene skal gis over lengre tid eller ved gjentatte forverringer. Infusjoner krever innleggelse i 1-2 dager avhengig av om det utvikler seg bivirkninger eller ei. Dette vil naturligvis også kreve resurs fra helsevesenet. Omvendt vil det være stor gevinn for både helsevesenet, og samfunnet som helhet, hvis denne behandlingen kan helbrede eller betydelig bedre tilstanden til barna.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

Det er ikke tidligere gjort metodevurdering på dette i Norge.

Nedenstående referanser er sentrale for vurderingen:

1. Swedo et al. Am J Psychiatry. 1998 Feb;155(2):264-71. doi: 10.1176/ajp.155.2.264.
2. Swedo et al. Pediatr Therapeut 2:113. 2012 doi:10.4172/2161-0665.1000113
3. Frankovich et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017 27(7): 574-593. Doi: 10.1089/cap2016.0148
4. Gilbert, Donald L. J Child Neurol. 2019 Sep;34(10):598-611. doi: 10.1177/0883073819848635.
5. Wilbur et al. Paediatr Child Health. 2019 May;24(2):85-91. doi: 10.1093/pch/pxy145.
6. Sigra et al. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Mar;86:51-65. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.001.
7. Perlmutter et al. Lancet. 1999 Oct 2;354(9185):1153-8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12297-3.
8. Williams et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016 Oct;55(10):860-867.e2. doi:10.1016/j.jaac.2016.06.017.
9. Calaprice et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 Mar;28(2):92-103. doi: 10.1089/cap.2017.0101.
10. Johnson et al. Lancet Child Adolesc Health. 2019 Mar;3(3):175-180. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30404-8.

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

Human immunoglobulin til infusjon til kommersielt bruk produseres av flere legemiddelprodusenter, blant annet Octapharma (Octagam og Panzyga), Takeda (Kiovig) og Behring (Privigen).

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

Det er markedsføringstillatelse.

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller har ingen økonomisk interesse i denne vurderingen. Forslagsstiller og kolleger ved Barnenevrologisk Seksjon ved Rikshospitalet har fått til oppdrag og utferdige kliniske retningslinjer for utredning og behandling av tilstandene PANS og PANDAS. Til dette arbeid har vi opprettet en nordisk samarbeidsgruppe (N-PIG), da området er preget av stor usikkerhet, diskusjon og oppmerksomhet i offentligheten. I dette samarbeidet deltar Sverige, Danmark, Norge og Storbritannia. Forslaget om mini-metode vurdering av IVIG-behandling ved disse tilstandene er ønsket av ledelsen ved barneklubben ved OUS.