

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	Iselin Marie Wedding (lege)/ Mathias Toft (seksjonsleder)
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nevrologisk avd., Oslo Universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	uxwedi@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	13.09.21

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Interferon gamma-1b (Imukin) ved Friedreich ataksi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Friedreich ataksi er en recessivt arvelig alvorlig progredierende ataksi som også kan gi komplikasjoner i form av bl.a. kardiomyopati, diabetes, syns- og hørselsaffeksjon. Det finnes dessverre ikke kurativ behandling mot tilstanden, men ca. 7 norske Friedreich-pasienter har på eget initiativ i flere år fått utskrevet Imukin, Interferon gamma-1b, off-label av egne primærleger og fått det refundert av HELFO. Nå kreves imidlertid H-resept for refusjon, og det vil være pasientens behandlende sykehusleger som må kontinuere behandlingen. Det finnes flere mindre ukontrollerte pasient-serier og case reports som antyder god effekt på nevrologiske symptomer ved bruk av Imukin, det er også beskrevet bedring av enkelte kardielle parametre i enkeltkasuistikker. Imidlertid ble det ikke funnet effekt på nevrologisk funksjon i den eneste større placebo-kontrollerte fase 3-studien som er gjennomført, og studien ble derfor avsluttet tidligere enn planlagt (*Lynch et al., 2019*). Internasjonalt bruker noen pasienter interferon gamma-1b off-label for Friedreich ataksi (FRDA), men det er ikke etablert eller anbefalt behandling i noe land, og det er ikke registrert pågående studier på interferon gamma-1b ved FRDA på Clinical Trials nå.

På bakgrunn av manglende evidens fra større studier om effekt der den eneste kontrollerte studien var negativ, er vi usikre på indikasjonen for å skrive ut interferon gamma-1b med refusjon gjennom H-resept-ordningen. Dette har hittil ikke vært mulig ved OUS, men det er rapportert ulik praksis for utskrivning av interferon gamma-1b mellom sykehus i Norge. Saken er behandlet i avdelingens fagråd for sjeldne sykdommer og ikke-etablerte behandlingsformer, og det er ønsket en ønsker en metodevurdering fra Nye Metoder for å kunne få en samordnet praksis nasjonalt.

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

Friedreich ataksi er en alvorlig progredierende sykdom uten kurativ behandling. Noen norske pasienter har opplevd effekt av interferon gamma-1b, spesielt i form av opplevelse av bedre nevrologisk funksjon og økt energinivå, som har gitt en betydelig bedring av livskvalitet. Behandlingen er kostbar, og når refusjonsordningen gjennom HELFO frafalt, har flere pasienter måttet avslutte/reducere behandling som de har brukt over flere år. De opplever da betydelig forverring av funksjon, spes. økende fatigue, men også redusert nevrologisk funksjon og spesielt økende dysartri og dermed betydelig forverret livskvalitet.

Det er rapportert noe ulik praksis mellom sykehus der noen sykehus har skrevet ut Imukin med refusjon gjennom H-reseptordningen. Det er svært viktig at det tilstrebes et likeverdig og godt tilbud og praksis nasjonalt, og det vil derfor være viktig at metodevurderingen gjennomføres.

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 indikasjon for refusjon gjennom H-reseptordningen for interferon-gamma 1b ved Friedreich ataksi i Norge? Som tidligere angitt finnes ingen annen etablert medikamentell behandling ved denne alvorlige tilstanden, og de aktuelle pasientene opplever betydelig bedring i funksjons- og energinivå under behandling. Små åpne studier og kasiustikker angir noen positive effekter, men dette gjenfinnes ikke i en større kontrollert studie, og det er ikke en etablert behandlingsform internasjonalt. Det er nå ulik praksis mellom sykehus, ønskelig med etablering av nasjonal praksis.

*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?)

Det finnes dessverre ikke noe behandlingstilbud for Friedreich ataksi i dag, foruten støttebehandling med bl.a. fysioterapi og logopedi, samt symptomatisk behandling for bl.a. hjerteaffeksjon, diabetes, spastisitet, smerter og lungefunksjon.

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 checked="" 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 type="checkbox"/>

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Interferon-gamma brukes hos enkelte pasienter internasjonalt off-label, det er ikke godkjent indikasjon i noe ved Friedreich ataksi i noe land som u.t. kjenner til. Det har også blitt brukt i studier (se under), men det er ikke registrert pågående studier på clinical Trials nå.

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

- | 8. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer:

HELFO har tidligere godkjent refusjon av interferon gamma-1b til Friedreich ataksi

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

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 gjelder for nevrologi og kardiologi, og omfatter pasienter med Friedreich ataksi, som foruten uttalte nevrologiske symptomer også kan få komplikasjoner fra hjerte, lunge, diabetes, skjelett osv.

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

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk

Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input 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

Alvorlig progredierende neurologisk tilstand som vanligvis debuterer i barneår, med redusert forventet livslengde

Forventet effekt

Ikke funn av signifikante effekter på neurologiske funksjon i en større placebo-kontrollert studie, men i mindre åpne studier angitt effekt på neurologisk funksjon og muligens hjerteaffeksjon. Flere norske pasienter har imidlertid brukt Imukin med til dels svært god opplevd effekt, spesielt på opplevelse av energi og neurologisk funksjon.

Sikkerhet og bivirkninger

Imukin gir hos de fleste influensa-liknende bivirkninger på injeksjonsdagen og dagen etter. Dette beskrives mildt og håndteres med Paracetamol og ibuprofen. I preparat-omtalen i Felleskatalogen beskrives også gastrointestinalt besvær, økte leverenzymmer, nøytropeni, depresjon. Selv om ingen direkte kardiotoxiske effekt er påvist, kan pasienter med kjent hjertesykdom oppleve en akutt, begrenset eksaserbasjon av hjertesykdommen ved doser $\geq 250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$. AV-blokk, hjerteinfarkt, hjertesvikt og takyarytmi er registrert som bivirkninger.

Pasientene i studiene har tolerert medikamentet godt uten alvorlige komplikasjoner, foruten ett dødsfall pga eosinofil kardiomyopati som ikke ble satt i sammenheng med medikamentet.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca. 30 pas. har Friedreich ataksi i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

I den placebo-kontrollerte studien (Lynch et al, 2019) ble pasientene trappet opp til en dosering på $100 \text{ mcg}/\text{m}^2$ – tilsvarende 168 mcg 3 x/uke for en gj.snittspasient på 170 cm og 60 kg . Dette tilsvarer en kostnad på $29490 \text{ NOK}/\text{mnd}$ iht Felleskatalogen, tilsvarende ca. $353\,888/\text{år}$. Noen reduserte denne dosen på bakgrunn av bivirkninger, og kostnaden vil i så fall være noe lavere. Flere norske pasienter har titrert seg opp til en noe høyere dose for optimal opplevd effekt, som gir en noe høyere kostnad

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

[Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- \$\gamma\$ 1b in Friedreich Ataxia.](#) Lynch DR, Hauser L, McCormick A, Wells M, Dong YN, McCormack S, Schadt K, Perlman S, Subramony SH, Mathews KD, Brocht A, Ball J, Perdok R, Grahn A, Vescio T, Sherman JW, Farmer JM. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 Feb 27;6(3):546-553. doi: 10.1002/acn3.731. eCollection 2019 Mar. PMID: 30911578

[Safety and efficacy of interferon \$\gamma\$ in friedreich's ataxia.](#) Vavla M, D'Angelo MG, Arrigoni F, Toschi N, Peruzzo D, Gandossini S, Russo A, Diella E, Tirelli S, Salati R, Scarpazza P, Luffarelli R, Fortuni S, Rufini A, Condò I, Testi R, Martinuzzi A. *Mov Disord.* 2020 Feb;35(2):370-371. doi: 10.1002/mds.27979. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31930551 No abstract available.

[Efficacy and Tolerability of Interferon Gamma in Treatment of Friedreich's Ataxia: Retrospective Study.](#) Yetkin MF, Gültekin M. *Noro Psikiyatr Ars.* 2020 Sep 21;57(4):270-273. doi: 10.29399/npa.25047. eCollection 2020 Dec. PMID: 33354116

[Open-label pilot study of interferon gamma-1b in Friedreich ataxia.](#) Seyer L, Greeley N, Foerster D, Strawser C, Gelbard S, Dong Y, Schadt K, Cotticelli MG, Brocht A, Farmer J, Wilson RB, Lynch DR. *Acta Neurol Scand.* 2015 Jul;132(1):7-15. doi: 10.1111/ane.12337. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25335475

[IFN- \$\gamma\$ for Friedreich ataxia: present evidence.](#) Wells M, Seyer L, Schadt K, Lynch DR. *Neurodegener Dis Manag.* 2015 Dec;5(6):497-504. doi: 10.2217/nmt.15.52. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26634868

[Interferon gamma may improve cardiac function in Friedreich's ataxia cardiomyopathy.](#) Wyller VB, Jacobsen K, Dahl MB, Nilsen H, Proske S, Horter T, Brun H. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:376-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.288. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27404709

[Interferon gamma upregulates frataxin and corrects the functional deficits in a Friedreich ataxia model.](#) Tomassini B, Arcuri G, Fortuni S, Sandi C, Ezzatizadeh V, Casali C, Condò I, Malisan F, Al-Mahdawi S, Pook M, Testi R. *Hum Mol Genet.* 2012 Jul 1;21(13):2855-61. doi: 10.1093/hmg/dds110. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22447512

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

Clinigen

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

Imukin er allerede i salg og i bruk på andre indikasjoner. Godkjente indikasjoner for interferon gamma-1b i Norge er noen sjeldne immunsykdommer som kronisk granulomatøs sykdom, og i USA også for malign osteopetrose.

Imukin er ikke godkjent for Friedreich ataksi av noen instans, men har blitt brukt off-label av flere pasienter internasjonalt.

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 behandler pasienter med Friedrich ataksi som er fortvilet over at de ikke lenger får refundert denne behandlingen, forøvrig ingen andre bindinger.