

# 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/producent):

Roche Diagnostics Norge

Navn på kontaktperson:

Tove Ofstad

Telefonnummer:

+47-91339331

E-postadresse:

tove.ofstad@roche.com

Dato og sted:

Oslo 14.12.2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Bedre triage av HPV DNA positive primærprøver i livmorhalsprogrammet, for å redusere unødvendig kolposkopi/biopsi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden er en dobbelfarging av cytologisk materiale, Ki-67 og p16, immunhistokjemisk metode, (CINtec PLUS). Ved å se en enkelt celle med samtidig rød kjerne og brunt cytoplasma, gir dette beskjed om en deregulering av cellen, og vitner om en onkogen transformasjon. De tydelige fargene forenkler identifisering av risikopasienter som skal videre til kolposkopi/biopsi. Instrumenter som benyttes til denne dobbelfargingen er allerede i bruk for andre Immunhistokjemiske metoder på norske patologiske laboratorier i dag.

Dette er også en cytologisk test, hvor prøvematerialet er den samme væskebaserte prøven, som benyttes til HPV DNA testen. Akkurat på samme måte som PAP cytologi gjøres i dag.

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?)

HPV DNA test blir, per 2022, innført som primær-test i livmorhalsscreeningsprogrammet for alle kvinner over 34 år. HPV DNA test er en mer sensitiv test enn PAP cytologi som tidligere brukt som primær-test. Dette vil medfører at man finner flere som potensielt vil ha behov for oppfølging.

Implementeringspiloten som ble gjort i Norge de siste 3-4 årene viser nettopp dette at ved en økt sensitivitet, finner man flere som igjen blir henvist til kolposkopi/biopsi. Økning av antall kolposkopier/biopsier, har gitt en økt arbeidsbelastning samt økte kostander for helsetjenesten.

Dette forslaget går ut på å benytte en bedre triage test, og derav kunne redusere antall kvinner som blir henvist videre, samt ha lengre intervall for oppfølgingsprøve. Her foreslår vi en test som kan skille mellom en transformering og en non-transforming HPV infeksjon. Er det en HPV DNA positiv kvinne med negativ CINtecPLUS, viser en ny publikasjon av Clarke i JAMA fra oktober 2018, at det kan være trygt å sende disse tilbake til screeningsprogrammet med intervall på 3 år.

**In healthy cells, expression of p16 and Ki-67 is mutually exclusive**

| CINtec® PLUS                               | CINtec® PLUS  | CINtec® PLUS  | Pap Cytology   |
|--|---|---|--|
|  |   |   |  |
| <b>Negative</b>                            | <b>Negative</b>   | <b>Disease</b>                                      | <b>Subjective</b>                                      |
| <b>p16 expression</b>                      | <b>Ki-67 expression</b>                                     | Simultaneous <b>p16</b> and <b>Ki-67</b> expression | No biomarkers  |
| Leads to cell cycle arrest in normal cells | Indicates cell cycle progression and cellular proliferation | Indicates cellular oncogenic transformation         | Relies on subjective interpretation of morphology only |

- | 4. Forslaget gjelder:  | Ja                                  | Nei                                 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny og innovativ metode                                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| En sammenligning mellom flere metoder                              | <input type="checkbox"/>            | <input 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"/>            |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis       | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| Er metoden relevant for utfasing?                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

Denne testen kan erstatte PAP cytologi som triage for HPV DNA positive kvinner. Denne har lik sensitivitet som HPV DNA, og lik spesifisitet som PAP cytologi.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

\*Hvis metoden er CE-merket:

*The CINtec® PLUS Kit is an immunocytochemistry assay for the simultaneous qualitative detection of the p16INK4a and Ki-67 proteins in cervical cytology preparations. It is intended to be used as an aid in the identification of women with high-grade cervical intraepithelial lesions in a screening population, and in the sub-groups of patients with a Pap cytology result of ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) or LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), or in patients with positive high-risk HPV test results.*

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

Roche Diagnostics

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

7. Finansieringsansvar Ja      Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?      

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?      

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

    

Metoden er tatt i bruk i flere andre land, og i både Spania og Portugal er den også med som alternativ i guidelines for triagering av HPV positive kvinner

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

    

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

Dette gjelder livmorhals programmet, hvor alle kvinner mellom 34 år og 69 år er med i screeningsprogrammet.

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.

Redusere unødvendige kolposkopier/biopsier og samtidig være trygt og ikke økte kostander i helsetjeneste perspektivet

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

Det er en utfordring med økt antall kolposkopier/biopsier. Dette kan reduseres ved å benytte en bedre triage test for HPV DNA positive kvinner. Vårt forslag er CINtec PLUS i stedet for PAP cytologi. Det finnes andre biomarkører som også evt kunne vært vurdert.

Dette er en forbedring av screeningsprogrammet for livmorhalskreft, må derfor må nasjonalt nivå.

Det er tidligere gjort en budsjett konsekvens analyse av Norges populasjon, og ved innføring av en slik test vil det i helsetjenesteperspektivet være 4-6% lavere enn dagens kostnader. Og i denne modellen ble det benytte 2 års oppfølgingstid av HPV DNA med negativ PAP cytologi. Nå er det data som viser 3 års oppfølgingstid, noe som senker kostandene ytterligere.

CINtec PLUS testen er aktuell uansett hvilken leverandør av HPV test som benyttes som primærscreenings test.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Livmorhalskreft screening

Forventet effekt

Redusere henvisning til kolposkopi/biopsi for kvinner med en forbigående HPV infeksjon

Sikkerhet

Clarke et al, JAMA Oncol. doi:[10.1001/jamaoncol.2018.4270](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270)

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

For livmorhalsscreeningsprogrammet for kvinner mellom 34-69 år, er det per pilotstedene rapport at det er en forekomst på 6,5% HPV positive. Nasjonalt vil det være ca 280 000 kvinner som går igjennom 5 års screeningsprogram, hvor 6,5% kan testes med CINtecPLUS : 18.200 per år. Dette er totalt, men hvis man ikke triagerer genotype 16/18, sender disse direkte til kolposkopi/biopsi, vil antallet som benytter CINtecPLUS som triage være mindre.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Endrer fra dagens PAP cytologi over til CINtec PLUS cytologi. På sikt samme ressurs, men i en overgangsperiode vil noen ønske å gjøre både og.

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

Norge skal over på nasjonal livmorhalskreft screening med HPV DNA som primærttest per 1.jan 2022. På det tidspunktet kunne det være bra å ha en bedre triage test på plass til den nye nasjonale algoritmen.

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.)

- Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. J Natl Cancer Inst. 2013;105(20):1550-1557. DOI: [10.1093/jnci/djt235](https://doi.org/10.1093/jnci/djt235)
- K.U. Petry et al. / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 212 (2017) 132–139. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.029>
- Clarke et al, JAMA Oncol. doi:[10.1001/jamaoncol.2018.4270](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270)
- Wright\_Gynecol Oncol 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.031>
- Tjalma BIM, EJOG 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.010>
- 

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

Roche Diagnostics Norge

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

Er CE IVD merket

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

Det er behov for bedre triage test. Vi leverer en løsning, og andre leverandører kan evt ha andre alternativer. Om det er riktig å gjøre en singel teknologi eller flere teknologier er et spørsmål.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller er ansatt hos Roche Diagnostics Norge