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):** [x]
* Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle
 interessekonflikter» (kryss av): [x]
* 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](https://nyemetoder.no/Documents/Om%20systemet/Veiledende%20kriterier%20for%20medisinsk%20utstyr%20i%20Nye%20metoder%20%2829.06.17%29.pdf) (link) (kryss av): [ ]

## Opplysninger om forslagsstiller

|  |  |
| --- | --- |
| Navn/kontaktperson | Kristina Lindemann |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass | Kompetansetjeneste for gynekologisk kreft |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | klinde@ous-hf.no |
| Dato for innsending av forslag | 21.12.2020 |

**Opplysninger om metoden som foreslås**

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*
\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi hos pasienter med endometriekreft

1. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Vi ber om vurdering av innføring av behandling med trastuzumab i kombinasjon med platinum basert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu positiv endometrie cancer. En nylig randomisert fase II studie har vist forbedret progresjonsfri overlevelse fra 8.0 til 12.9 måneder hos pasienter med serøs endometriecancer som fikk trastuzumab i tillegg til kjemoterapi. Det var også en gevinst i total overlevelse fra 24.4 mndr til 29.6 mndr (HR: 0.58; 90% CI, 0.34–0.99; P: 0.046). Hos pasienter med stadium III/IV var total overlevelse 24.4 mndr i kontrollgruppen mens median overlevelsestid ikke var ikke nådd i gruppen som fikk trastuzumab (HR: 0.49; 90% CI, 0.25–0.97; P: 0.041). Det antas at metoden vil være aktuell for ca 30-40 pasienter i Norge/år.

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

Endometriecancer er den hyppigste gynekologiske kreftformen i Norge med økende forekomst de senere årene. Det var 797 tilfeller i Norge i 2018; 75 kvinner dør hvert år av denne kreften. 5 år relativ overlevelse ved regional utbredelse er kun 33.1 %, ved fjernmetastaser kun 7.8 %. Metodeforslag omhandler en undergruppe serøse endometrie cancere av som forekommer sjelden. Serøse endometriecancere utgjør ca. 10-15% og har en høy risiko for tilbakefall og spredning. 60-70% av ny diagnostiserte pasienter med serøs undertype vil ha sykdom utenfor livmoren ved diagnosetidspunktet. 5 års overlevelse for denne typen uavhengig av stadium er kun 55%. Her-2/neu er en tilleggsfaktor for dårlig prognose. Pasienter med FISH positive tumores har 4 år sykdomsfri overlevelse på 17% sammenliknet med 84% FISH negative. Det er derfor viktig med nye behandlingsmetoder for denne gruppen. Størrelsen på gruppen gjør at det vil være vanskelig å utføre placebo kontrollerte fase III studier med tilstrekkelig styrke. Ingen målrettet behandling er godkjent for denne gruppen. Dataene som legges til grunn for dette forslaget stammer fra en randomisert fase II studie og det foreligger resultater på total overlevelse. Trastuzumab er et kjent medikament som har en EMA godkjenning for behandling av bryst- og magekreft (EMEA/H/C/000278). Populasjonen som vil være aktuell for behandling selekteres på bakgrunn av Her2-neu utrykk som er en kjent prediktiv marker for respons hos pasienter med brystkreft. Metoden for deteksjon er etablert i Norge. Det antas at metoden vil være aktuell for ca 30-40 pasienter i Norge/år.

1. 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.\*

P: Pasienter med tilbakevendende eller primær stadium III/IV serøs livmorkreft. Positiv testet for Her2/neu med immunhistokjemi (3+ eller 2+), bekreftet med FISH.

I: Carboplatin AUC 5/Paclitaxel 175 mg/m2 plus trastuzumab 8 mg/kg den første dosen og 6 mg/kg ved senere doser inntil progresjon eller toksisitet.

C: Carboplatin AUC 5 og Paclitaxel 175 mg/m2 hver 3. uke

O: Progresjonsfri overlevelse og total overlevelse

\*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.

1. 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?)

Disse pasientene vil i dag motta kjemoterapi med carboplatin/paklitaxel som i kontrollarmen. Metoden vil endre denne behandling hos en subgruppe med Her2/neu positiv sykdom og erstatte nåværende behandling hos disse. Dvs det vil gis tillegg av trastuzumab til kjemoterapi.

1. Forslaget gjelder: Ja Nei

En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten [x]  [ ]

En ny og innovativ metode [ ]  [x]

Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode [x]  [ ]

En sammenligning mellom flere metoder [ ]  [x]

Er metoden tatt i bruk? [ ]  [x]

 Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis [ ]  [x]

 Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving [ ]  [x]

Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis [ ]  [x]

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden er i bruk for pasienter med bryst- og magekreft.

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

Legemiddel [x]

Medisinsk utstyr som er CE-merket\* [ ]

\*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket [ ]

Prosedyre [ ]

Screening [ ]

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud [ ]

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten [ ]

Annet (beskriv) [ ]

1. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? [ ]  [x]
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? [x]  [ ]

Eventuelle kommentarer:
2. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

 [x]  [ ]
Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Nasjonalt behandlingsprogram for livmorkreft er under revisjon og metoden skal omtales i den nye revisjonen.

1. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei
 [ ]  [x]
Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:
2. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?)

Fagområde: Gynekologisk kreft.

Studiepopulasjon: Pasienter i den kliniske studien var pasienter med serøs endometrie cancer som var Her2/neu positiv. 17%-30% av høygradige endometrie cancere vil vise Her2/neu amplifikasjon, opptil 80% vil vise en overekspresjon. Blant serøse endometriecancere er det rapportert overekspresjon hos 14-61% (2+/3+) og opptil 21% FISH amplifikasjon hos pasienter med stadium III/IV sykdom. Størrelsen på studiene (38-88 pasienter med serøs endometriecancer) og forskjeller i scoringen av Her2/neu positivitet forklarer variasjon i rapportert prevalens. For beregningene av pasienter som vil være aktuell for metoden har vi antatt en overekspresjonsrate på 30%. Pasienter med Her2/neu uttrykk (gen amplifikasjon) har dårligere prognose med 4 års overlevelse på 33%. Også noen andre sjeldne høygradige endometrie cancere vil kunne vise Her2/neu utrykk, se pkt 17.

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

Klinisk effekt [x]

Sikkerhet/bivirkninger [ ]

Kostnader/ressursbruk [x]

Kostnadseffektivitet [ ]

Organisatoriske konsekvenser [x]

Etiske [ ]

Juridiske [ ]

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

5 år relativ overlevelse ved regional utbredelse er kun 33.1%, ved fjernmetastaser kun 7.8%. Særlig serøse svulster har en risiko for tilbakefall og spredning. 60-70% av ny diagnostiserte pasienter med serøs undertype vil ha sykdom utenfor livmoren ved diagnosetidspunktet. 5 års overlevelse for denne typen uavhengig av stadium er kun 55%. Det er holdepunkt for at Her2/neu er en tilleggsfaktor for dårlig prognose, se pkt. 11. Kjemoterapi er standardbehandling ved avansert sykdom eller tilbakefall men responsraten på kjemoterapi er lav. En nylig publisert randomisert fase II studie hos pasienter også med andre typer endometrie cancer viste progresjonsfri overlevelse på 10.5 mndr på behandling med kjemoterapi alene.

Forventet effekt

Signifikant forbedret progresjonsfri overlevelse med forlenget tid til evtl ny kjemoterapi. Signifikant forbedret overlevelse i total populasjon med 5.2 mndr, og en enda høyere benefit hos pasienter med stadium III/IV sykdom hvor median overlevelse ikke var nådd i kontrollarmen.

Sikkerhet og bivirkninger

Ingen av pasienter måtte stoppe behandlingen med trastuzumab i løpet av den mediane behandlingstiden i studien på 11.3 mndr. 57 av 60 evaluerbare pasienter hadde en adverse event. I en preliminær analyse var det ingen signifikante forskjeller i toksisitet mellom de to armene. Sikkerhetsprofilen til trastuzumab er godt kjent (se felleskatalogen).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 30-40 pasienter i Norge/år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ressursbruk vil innebære Her2/neu testing av pasienter med serøs endometriecancer. Pasienter bør testes ved primær avansert stadium og ved residiv. Her2/neu utrykk finnes også i noen andre høygradige endometrie cancere. Også disse er sjeldne tumores med dårlig prognose. Viser til Pkt 17 i søknaden.

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

Fader et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin–Paclitaxel Compared with Carboplatin–Paclitaxel–Trastuzumab in Advanced (Stage III–IV) or Recurrent Uterine Serous

Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis 2020DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0953

Salama et al. Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. 2019 doi: [10.4132/jptm.2019.02.12](https://dx.doi.org/10.4132/jptm.2019.02.12)

Santin AD, Bellone S, Van Stedum S, Bushen W, Palmieri M, Siegel ER, De Las Casas LE, Roman JJ, Burnett A, Pecorelli S. Amplification of c-erbB2 oncogene: a major prognostic indicator in uterine serous papillary carcinoma. Cancer. 2005;104(7):1391.

Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95 Suppl 1:S105.

Buza N, English DP, Santin AD, Hui P. Toward standard HER2 testing of

endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and

recommendations for clinical practice. Mod Pathol 2013 Dec;26:1605–12.

Santin AD, Bellone S, Siegel ER, PalmieriM, ThomasM, CannonMJ, et al. Racial

differences in the overexpression of epidermal growth factor type II receptor

(HER2/neu): a major prognostic indicator in uterine serous papillary cancer.

Am J Obstet Gynecol 2005;192:813–8.

Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized

Phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxeltrastuzumab

in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal

growth factor receptor 2/neu. J Clin Oncol 2018;36:2044–51.

Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH,

et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in

breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American

Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med 2014;

138:241–56.

Lorusso et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. 2019. Gynecol Oncol. DOI: [10.1016/j.ygyno.2019.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.10.013)

Rottman et al. HER2 testing of gynecologic carcinosarcomas: tumor stratification for potential targeted therapy Mod Pathol . 2020 Jan;33(1):118-127. doi: 10.1038/s41379-019-0358-x

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

Roche (herceptin)

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

Herceptin patentet utløp i 2019.

EMA har kun godkjent indikasjon HER2+ mamma- og ventrikkel cancer og det vil ikke komme flere søknader fra firma. Det foreligger norsk MT på disse indikasjonene.

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

Det er også noen andre høygradige endometrie cancere som viser positiv Her2/neu utrykk. Et eksempel er karsinosarkomer. 13-16% av karsinosarkomer ble nylig rapportert til å være positiv i henhold til etablert standard. 60% av pasienter med karsinosarkom har spredning til lymfeknuter ved primærdiagnose og flere enn 40% vil oppleve tilbakefall. 5 års overlevelse er estimert til mindre enn 30%.

1. 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.)

Foreslagsstiller har vært utprøver på Oslo universitetssykehus i en Roche finansert internasjonal klinisk studie og i internasjonale studier hvor Roche har levert medisinen til studien. Forslaget er ikke relatert til disse studiene.