

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 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema 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):

OUS- utredningsgruppe: Almira Babovic, Eivor Hernes, Wolfgang Lilleby, Bjørn Brennhovd, Caroline Stokke

Navn på kontaktperson:

Almira Babovic

Telefonnummer:

97587564

E-postadresse:

ababovic@ous-hf.no

Dato og sted:

180618, Oslo

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

177Lu- PSMA basert behandling av prostatakrefte

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Behandlingen baserer seg på målsøkende stråleterapi med en radioaktiv nuklide som er bundet til et ligand som søker seg til PSMA. PSMA er et transmembralt protein som uttrykkes på prostataceller, og i 100-1000 ganger større grad på prostatakreftceller (spesielt på metastatiske celler).

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?)

Pasienter med metastatisk prostatakraft starter vanligvis med androgen deprivasjonsterapi. Likevel vil disse utvikle behandlingssvikt, såkalt kastrasjonsresistent prostatakraft, etter 12-24 måneder (1). Kastrasjonsresistent prostatakraft defineres som sykdomsprogresjon på tross av kastrasjonsnivå av serumtestosteron (<1.7 ng/mL).

Det foreligger 6 medikamenter med dokumentert livsforlengende effekt ved kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft: Abiraterone (2,3), enzalutamid (4,5), docetaxel (6,7), cabazitaxel (8), radium-223 (9) og sipuleucel-T(10). Sipuleucel-T er ikke tilgjengelig i Europa.

Ved progresjon under eller etter abiraterone, enzalutamid eller docetaxel behandles vanligvis pasienter med funksjonsnivå ECOG 0-2, som kan tilbys sekvensiell behandling med øvrige livsforlengende medikamenter nevnt over.

Radiofarmaka

-Radium-223 brukes ved symptomgivende skjelettmetastaser fra kastrasjonsresistent prostatakraft. Overlevelsesgevinst sammenlignet med "best supportive care" er dokumentert ved inntil 6 infusjoner hos pasienter uten viscerale metastaser som tidligere hadde fått docetaxel (2,3 måneder i median) eller som ikke var aktuelle for kjemoterapi (9).

177 Lu-PSMA har blitt testet i kastrasjonsresistent prostatakraft i fase 2 (11). Det ble gitt opp til fire kurer med 6 ukers intervall. Foreløpig evidens bekrefter en høy responsrate (fall i PSA ≥50%), smertereduksjon, forbedring i livskvalitets skår og lite toksisitet.

Det kan tenkes at 177-Lu-PSMA i kombinasjon med olaparib, en PARP-hemmer, ved hormon-resistent prostatakraft vil være en gunstig kombinasjon. Kjemoterapi-sensitive pasienter vil også være en velegnet gruppe for 177-Lu-PSMA konkomitant med abiraterone eller enzalutamid.

Framtidige studier burde teste 177-Lu-PSMA i kombinasjon med immunterapi, særlig DC-vaksiner som er utviklet ved OUS, som første linje behandling av residiv etter radikal behandling (prostataktomi, stråleterapi) før oppstart ADT (androgen deprevasjonsterapi) eller i kombinasjon.

1. Lilleby W., Hernes EH, Wæhre H., Fosså SD. Treatment of hormone-resistant prostate cancer. Tidsskr Nor Lægeforen 2006, 2998-801.
2. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa1704174
3. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 2017;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa1702900
4. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506
5. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2016;387(10024):1163-1177. doi:10.1016/S0140-6736(15)01037-5
7. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373(8):737-746. doi:10.1056/NEJMoa1503747
8. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet Lond Engl. 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X
9. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer, NEJM 2010,363:411-22.
11. Hofman M, Violet J et al. 177 Lu-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Lancet 2018, 18: 825-833.

4. Hva gjelder forslaget?	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 checked="" type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Er metoden relevant for utfasing?

Nei

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

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

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke 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 | <input type="checkbox"/> |
| Utredning og diagnostikk | <input type="checkbox"/> |
| Behandling | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Rehabilitering | <input type="checkbox"/> |
| Spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Primærhelsetjenesten | <input type="checkbox"/> |

Behandling forbeholdes regionsykehusene som samarbeid mellom onkologisk avdeling, nukleærmedisin og medisinsk fysikk.

7. 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"/> |

Kreftavdelingen og nukleærmedisin avtaler økonomiske forhold

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

Nei

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

Ja Nei

Det benyttes en radioaktiv nuklide; lutetium-177. Den har betaemisjon som gir behandlingseffekten (avsetter energi innen max 4 mm), og en mindre andel gamma-emisjon. Gammastrålingen har relativt lav energi og kun ca 20% av henfallene gir gammautsendelse.

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

Onkologi, nukleærmedisin, medisinsk fysikk
 Pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft. Beskrevet under punkt 3.
 Konsekvenser: Nye metode krever bl.a logistikk, se forøvrig punkter under.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (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 type="checkbox"/>

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, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

P: Menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (beskrevet under punkt 3)
 I: 177Lu-PSMA behandling
 C: Beste palliative terapi. Xofigo i tilfeller med kun skjelettmetastaser.
 O: Palliasjon, evt livsforlengelse. PSA reduksjon, og radiologisk/PET respons.
 S: Registerstudie med dokumentasjon av effekt og bivirkninger

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

Behandlingsalternativ for pasienter som har progrediert på standard behandling og har dårlig prognose. Eneste behandlingsalternativ for pasienter som også har bløtvevsmetastaser.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienter som har metastatisk sykdom på standard behandling og har redusert leveutsikter. Se også pkt 13.

Forventet effekt

Lindring av symptomer (smerter) og forlenget levetid

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Strålevernshensyn: Relativt lav eksponering av personell og pårørende. Mulig behov for isolering av pasient første døgn, ulik praksis i Europa. Må diskuteres med statens strålevern.

Bivirkninger: Mulig forbigående munntørrehet. Sjeldnere tørre øyne og fatigue. Benmargsdepresjon kan forekomme, oftest forbigående.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Basert på antall pasienter som årlig dør av prostatakreft; ca 1000. Det bemerkes imidlertid at ikke alle ville vært aktuelle, nøyaktig anslag er utfordrende å estimere.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Krever nærmere utredning. Må bl.a ta hensyn til om det kan utføres poliklinisk, om det kan inngå i eksisterende forskningspoliklinikk som finnes på regionssykehusene.

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

Ja, Handlingsprogrammet for prostatakraft må revideres.

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.)

Publikasjoner fra kliniske studier:

Awang ZH, Essler M, Ahmadzadehfar H. Radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: current approaches. *Radiat Oncol.* 2018 May 23;13(1):98. doi: 10.1186/s13014-018-1037-7. *Merknad: Review.*

Hofman MS, Violet J, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):825-833. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0. *Merknad: Publisert etter ovenstående review.*

Miyahira AK, Pienta KJ, et al. Meeting report from the Prostate Cancer Foundation PSMA-directed radionuclide scientific working group. *Prostate.* 2018 May 1. doi: 10.1002/pros.23642. [Epub ahead of print] *Merknad: Review.*

Initierte kliniske studier:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=psma-617&cntry=&state=&city=&dist=>

European Association of Nuclear Medicine rapport:

<https://www.eanm.org/publications/idtf-report/> *Merknad: Ref til seksjon om PSMA terapi mhp stråledoser og behandlingsplanlegging.*

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

Lu-177-PSMA produseres og leveres av finsk firma MAP Medical Technologies Oy.

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

Det foreligger ikke markedsføringstillatelse, det vil søkes registreringsfritak.

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

Se pkt 3.

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.)

Almira Babovic: ingen

Eivor Hernes: ingen

Caroline Stokke: ingen

Wolfgang Lilleby: ingen

Bjørn Brennhovd: ingen