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.

## Kontaktinformasjon:

**Navn på forslagsstiller** (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Oslo universitetssykehus

**Navn på kontaktperson:**

Hege G. Russnes

**Telefonnummer:**

47300971

**E-postadresse:**

Hege.russnes@rr-research.no

**Dato og sted:**

Oslo 23.06.17

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

Bruk av Prosigna test (PAM50 ROR) til beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft

1. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden er en multigen test hvor resultatet vil bedre beslutningsgrunnlag for bruk av medikamentell tilleggsbehandling ved hormonreseptor positiv og HER2 negativ (HR+/HER2-) brystkreft hvor pasienten ikke har spredning til lymfeknuter i armhule (pN0). Dette er en undergruppe av brystkreftpasienter som utgjør ca. 1850 pasienter i Norge årlig.

Flere molekylære genprofilanalyser (hvor multiple gener blir analysert) er utviklet og etter hvert testet i større kliniske studier. Disse har vært presentert på store internasjonale møter de siste årene (også av forskningsgruppen for brystkreft ved OUS). Flere av disse har vist at testene forbedrer klassifikasjonen av pasienter i prognosegrupper (sammenlignet med rutinepatologiske undersøkelser), og at de kan skille ut pasienter som har tvilsom eller ingen nytte av for eksempel cellegiftbehandling. En av disse, Prosigna testen, gir informasjon om subtype brystkreft (PAM50) og ”risk of relapse” score (ROR). Testen skiller seg fra de fleste andre ved at den kan utføres på det enkelte sykehus, dersom en har kjøpt en analysemaskin som testen benytter seg av. En slik maskin, nCounter, er innkjøpt ved OUS og er plassert på Avd. for patologi som har benyttet den til analyser i flere forskningsprosjekter, inkludert test for PAM50/ROR. På bakgrunn av de resultatene som foreligger, er bruk av Prosigna test inkludert i ASCO anbefalingene for tester som kan brukes til å klargjøre hvilke HR+/HER2- brystkreft pasienter som bør få tilleggsbehandling i form av cellegift. I 2017 besluttet Norsk bryst cancer Gruppe (NBCG) å anbefale bruk av multigentest for denne undergruppen av brystkreftpasienter, dette er også omtalt i siste utgave av handlingsprogrammet, se <http://nbcg.no/retningslinjer/> og https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft .

Det er utført en mini-metodevurdering av Prosigna ved OUS, se dokumentasjon i den nasjonale databasen for mini-metodevurdering: [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no) /minimetodevurdering/sok

1. 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?)

Dagens praksis er best skissert ved å referer til Nasjonalt Handlingsprogram sin oversikt over adjuvant behandling for brystkreft (<http://nbcg.no/retningslinjer/> og <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft>). Grunnlaget for å gi tilleggsbehandling etter gjennomført brystkreftoperasjon er basert på de rutinepatologiske undersøkelser som gjøres på operasjonspreparatet, med klassifikasjon ut fra svulststørrelse, spredning til aksillære lymfeknuter, grad, hormonreseptor, HER2-uttrykk, og celledelingsgrad (Ki67). Kriteriene medfører at cirka 60% av alle brystkreftpasienter vil motta cellegift som del av tilleggsbehandlingen. Dagens kunnskap tydeliggjør at kriteriene som benyttes fører til overbehandling av mange pasienter (mottar cellegiftbehandling som de ikke vil dra nytte av), mens andre pasienter blir underbehandlet (mottar ingen eller begrenset del av tilleggsbehandlingen, men er likevel i en risikogruppe ved detaljert molekylær svulstundersøkelse som burde tilsi bruk av tilleggsbehandling).

Revidert handlingsprogram sier følgende: Genprofiltester (Oncotype Dx/Mammaprint/Prosigna) har god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon utover tradisjonelle histopatologiske analyser. Testene er nyttige som verktøy for å skille risikoprofil hos HR+/HER2- pasienter; LumA versus LumB, som har betydning for behandlingsvalg. Som følge av dette er det vedtatt å inkludere bruk av slike tester.

Når det gjelder utfasing av eksisterende diagnostiske analyser ønsker NBCG at metoden skal komme i tillegg til eksisterende modell i første omgang, men etter en overgangsperiode som ledd i kvalitetssikring, kan metoden erstatte proliferasjonsanalysen Ki67, potensielt også undersøkelse av histologisk grad. Disse metodene har vist utfordringer med inter-laboratorie og inter-observator variabilitet (se årsrapport fra Nasjonalt Kvalitetsregister for brystkreft: <https://www.kreftregisteret.no/Registrene/Kvalitetsregistrene/Brystkreftregisteret/>). Metodene er semi-objektive hvor avlesningen av testen skjer av patolog i mikroskop med visuell identifisering, telling og scoring av de aktuelle parametere.

1. Hva gjelder forslaget? Ja Nei

En helt ny metode?

Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode?

En sammenligning mellom flere metoder?

Er metoden tatt i bruk?

Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?

Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?

Metoden er av forskningsgruppen ved OUS brukt i både retrospektiv og prospektiv observasjonsstudie for denne undergruppen av brystkreftpasienter (HSØ støttet prosjekt; EMITebc), totalt er svulstvev fra nærmere 800 pasienter analysert. Det er nå planlagt intervensjonsstudie for en annen undergruppe av brystkreftpasienter (pasienter med HR+/HER2- svulster med spredning til lymfeknuter i armhule) nasjonalt hvor effekten av testens prediktive verdi for denne pasientgruppen vil bli studert.

1. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr/teknologi

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

NanoString nCounter genekspresjons-analysemaskinen representerer ny teknologi for multi-gen DNA og RNA analyser, og kan brukes på både formalinfiksert parafininnstøpt vev, ferskfrosset vev og celler. Svulstvev bevares i dag rutinemessig ved bruk av formalin og parafininnstøping da dette er mest optimalt for histopatologisk vurdering. Histopatologisk vurdering er per i dag og i overskuelig fremtid grunnstenen i kreftdiagnostikk, og molekylære tilleggsanalyser ønsker man derfor at er tilpasset fiksert vev. Prosessen formalinfiksering/parafininnstøping medfører degradering/oppdeling av mRNA og har tidligere vanskeliggjort senere mRNA analyse (genekspresjonsanalyse). NanoString nCounter, benytter kortere prober og direkte merking av molekylene, og systemet har vist seg mer egnet og gi høyere spesifisitet ved analyse av slikt vev enn eksisterende enzymbaserte systemer som innebærer amplifisering og RT-PCR.

*Kort fremstilling av metoden:* Et snitt fra svulsten i brystet granskes av patolog, som avmerker svulstområdet på snittet, før denne delen blir skåret ut av snittet og videre prosessert med isolering av RNA, etterfulgt av hybridisering av merkede prober for 50 gener som kan 1) skille ut subtyper av brystkreft (LumA, LumB, HER2-enriched, Basal) og 2) benyttes til beregning av en «risk-of-recurrence» (ROR) score. Prøven analyseres med analysemaskinen i «clinical mode», hvor svar på subtype, ROR score og risiko for tilbakefall beregnes. Prøven kan også senere analyseres i «research mode», hvor det er mulig å se nærmere på analysesvarene, for ytterligere klargjøring eller kunnskapsgenerering.

Metoden er utviklet kommersielt (Nanostring) og nCounter analysemaskin samt Prosigna test er innkjørt ved Avd. for patologi, OUS av patologer i tett samarbeid med laboratoriepersonell. Patolog vurderer svaret og integrerer det med de andre opplysningene man får fra tradisjonell histopatologisk vevsundersøkelse før det formidles behandlende lege (onkolog/kirurg).

1. Metodens bruksområde:

Forebygging

Utredning og diagnostikk

Behandling

Rehabilitering

Spesialisthelsetjenesten

Primærhelsetjenesten

Metoden kan utføres ved patologilaboratorier som har molekylærbiologisk kompetanse og tilgang til nCounter analysemaskin. Man trenger ikke bioinformatisk kompetanse da testen har komplett analysepakke som inkluderer dette.

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

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

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

Patologi og onkologi. Diagnostikk og behandling av pasienter med lokalisert brystkreft.

De største patologiavdelinger har spesialiserte laboratorier for molekylære analyser, personell der vil enkelt kunne håndtere denne type analysemaskin og test, men kan gi økt bemanningsbehov.

Innføring av metoden vil få konsekvens for personell ved kliniske enheter ettersom det blir færre sykehusbesøk (redusert bruk av cellegift), kontroller etc.

Metoden berører brystkreftpasienter. Pasienter kan slippe adjuvant cellegiftbehandling . Dette vil også ha konsekvens for pårørende ettersom pasienten slipper en lengre behandlingsperiode og dermed har betydelig færre sykehusbesøk. Pasienter (og indirekte pårørende) slipper bivirkninger og de konsekvenser det har i hverdag både på kort og lang sikt.

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

Klinisk effekt

Sikkerhet/bivirkninger

Kostnader/ressursbruk

Kostnadseffektivitet

Organisatoriske konsekvenser

Etiske

Juridiske

1. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):

Økt presisjon i diagnostikk kan identifisere en stor gruppe brystkreftpasienter som har like god prognose uten å få kjemoterapibehandling.

* Redusere kjemoterapibruk
* Redusere forekomst av seneffekter hos pasienter som kan slippe kjemoterapi
* Redusere bruk av sykemelding (og på sikt økt arbeidsevne ved at sannsynlig færre vil bli uføre)
* Redusere antall konsultasjoner og oppfølgning ved spesialisthelsetjenesten
* Bedre reproduserbarhet og presisjon av markør for aggressivitet (patologi)
* Redusert forbruk av helsepersonellressurser (i forbindelse med cellegift), men økt ingeniørtidsbruk (patologi)

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

Økt presisjon i diagnostikk for bedre å skreddersy behandling til den enkelte pasient.

Minimere ulikheter man ser på testresultater ved dagens metode mellom de ulike sykehusene.

Redusere overbehandling av en undergruppe brystkreftpasienter med god prognose.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Kreftsykdom, alvorlig

Forventet effekt

Andel brystkreftpasienter som vil unngå cellegiftbehandling redusert med 20-25% i den aktuelle pasientpopulasjonen (pasienter med HR+/HER2- brystkreft uten spredning til lymfeknuter i armhule).

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

Ingen kjent risiko ved utføring av analysen.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antallet kvinner som diagnostiseres med brystkreft hvert år i Norge er ca 3400. Av disse er 50 % aktuelle for Prosigna test.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Økt ressursbruk: For ca. 1850 pasienter med brystkreft vil Prosigna-test komme i tillegg til dagens diagnostikk.

Redusert ressursbruk: 370-460 pasienter vil ikke trenge adjuvant cellegiftbehandling med varighet 3-6 mnd (som også medfører redusert oppfølgning/behandling av bivirkninger, sykemeldingsbehov og på sikt redusert risiko for uførhet).

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

Bruk av multigentest er allerede omtalt i siste utgave av handlingsprogrammet, se <http://nbcg.no/retningslinjer/> og https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft .

1. 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.)

Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P, et al. **OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer.** Health Technol Assess. 2016;20(10):xxiii-xxix, 1-201.

Gnant M, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, et al. **Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype.** Ann Oncol. 2015;26(8):1685-91.

Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P, et al. **Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score.** J Clin Oncol. 2015; 33(8): 916-22.

Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, et al. **Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay**. BMC Med Genomics. 2015;8:54.

Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. **Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone**. Ann Oncol. 2014;25(2):339-45.

Filipits M, Nielsen T, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R, et al. **The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer**. Clin Cancer Res [. 2014; 20(5)

Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, et al. **Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer.** J Natl Cancer Inst. 2013;105(19):1504-11.

Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. **Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy**. J Clin Oncol. 2013;31(22):2783-90.

Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J, et al. **Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen.** Ann Oncol. 2012;23(11):2866-73.

Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T et al. **A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer.** Clin Cancer Res. 2010 Nov 1;16(21):5222-32

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

Laverandør av instrument og Prosigna test er Nanostring (http://www.nanostring.com)

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

Metoden er CE-merket og er tatt inn som tiltak for å sikre optimal bruk av adjuvant kjemoterapi i ESMO- og ASCO-retningslinjer samt St Gallen-konsensusanbefaling. Den brukes ikke i Norge nå, men er i bruk i en rekke land som feks EU-land og EØS-land som godkjenner CE-merking, USA, Canada, Australia, Hong Kong, Sør-Afrika mfl.

1. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)
2. 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.)

Ingen