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): [x]
* Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 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): [ ]

## Kontaktinformasjon:

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

Norsk Gynonkologisk forum v. styremedlem Anne Dørum

**Navn på kontaktperson:**

Anne Dørum (anndoe@ous-hf.no)

**Telefonnummer:**

95276022

**E-postadresse:**

anndoe@ous-hf.no

**Dato og sted:**

09.09.19

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*
\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:
2. **Forslag om antiøstrogener (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).**
3. **Forslag om antiøstrogen/Tamoxiphen til palliative pasienter med** **avansert eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).**
4. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:
5. Forslag om bruk av antiøstrogener (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).

Hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Behandling med antiøstrogener gir betydelig mindre bivirkninger enn kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (*Gershenson 2017*).

1. Forslag om antiøstrogen/Tamoxiphen til palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus.

I enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet *(Lindemann et al 2017*). Tamoxifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (*Ørbo 1996, Erikstein BK 2018*).

Et problem for bruk er at medikamentene ikke kan fåes på blå resept. Derfor er konvensjonell behandling med kjemoterapi eneste alternativ, noe som gir flere alvorlige bivirkninger og redusert livskvalitet for pasientene, og i tillegg gir ofte dårligere respons og er betydelig mer resurskrevende for spesialisthelsetjenesten.

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?)

OC er den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner, med om lag 450 nye tilfeller årlig og 5 års overlevelse er 40%. Avansert OC (>stadium I) er vanligst, om lag 70%, og 5 års overlevelse er kun 20-25%. Ved tilbakefall er det få kurative behandlingsalternativer.

De fleste opplever gjentatte tilbakefall som behandles med kjemoterapi med betydelig bivirkninger og redusert livskvalitet, som etter hvert har mindre effekt på kreftsykdommen med kortere behandlingsfritt intervall.

En mindre andel OC, omlag 30-40%, er hormonreseptor positive. Det gjelder særlig de lavgradige karsinomene. Disse karsinomene responderer dårlig på kjemoterapi.

**Dokumentasjon**

Hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Ved recidiv er dagens behandling tung kjemoterapi med kun moderat respons. Behandling med antiøstrogener gir betydelig mindre bivirkninger enn standard kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (*Gershenson 2017*).

Palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus. Det er vist at i enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen, uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet (*Lindemann et al 2017*). Tamoxifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (*Ørbo 1996, Erikstein BK 2018).*

**Forslag til bruk:**

Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil feks Letrozol ( Femar 2.5 mg x1) til progresjon. (*Gershenson 2017*).

Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus kan Tamoxifen stabilisere sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger *(Lindemann et al 2017). Ta*moxifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (*Ørbo 1996, Erikstein BK 2018).*

*REFERANSER*

*Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1103-1111. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0632. Epub 2017 Feb 21.*

*Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, Auranen A, Grenman S, Hoegberg T, Rosenberg P, Skeie-Jensen T, Hjerpe E, Dørum A, Gebski V, Kristensen. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). G.Br J Cancer. 2017 Feb 14;116(4):455-463. doi: 10.1038/bjc.2016.435. Epub 2017 Jan 24.*

*Erikstein BK. 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen.* [*www.tidsskriftet.no*](http://www.tidsskriftet.no)*).*

*Ørbo A, Lindal S, Mortensen E. Tamoxifen og endometriecancer. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 1877-8*

1. Forslaget gjelder: Ja Nei

En helt ny og innovativ metode [ ]  [x]

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

En sammenligning mellom flere metoder [ ]  [ ]

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]  [ ]

Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis [ ]  [ ]

Er metoden relevant for utfasing? [ ]  [ ]

1. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel [x]

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

\*Hvis metoden er CE-merket:

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket [ ]

Prosedyre [ ]

Screening [ ]

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud [ ]

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten [ ]

Annet (beskriv) [ ]

1. Metodens bruksområde:

Forebygging [x]

Utredning og diagnostikk [ ]

Behandling [x]

Rehabilitering [ ]

Spesialisthelsetjenesten [ ]

Primærhelsetjenesten [ ]

**Forslag til bruk:**

1. Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil feks Letrozol ( Femar 2.5 mg x1) til progresjon. (*Gershenson 2017*).
2. Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus kan Tamoxifen stabilisere sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger *(Lindemann et al 2017)*
3. Finansieringsansvar Ja Nei

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

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

 [x]  [ ]

Anbefalt i Nasjonal handlingsprogram for ovarial cancer (revisjon 2018-19)

1. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei
 [ ]  [x]

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

**Forslag til bruk:**

1. Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil feks Letrozol ( Femar 2.5 mg x1) til progresjon. (*Gershenson 2017*).
2. Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus kan Tamoxifen stabilisere sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger *(Lindemann et al 2017)*
3. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt [x]

Sikkerhet/bivirkninger [x]

Kostnader/ressursbruk [ ]

Kostnadseffektivitet [ ]

Organisatoriske konsekvenser [ ]

Etiske [ ]

Juridiske [ ]

1. 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.

1) Forslag om bruk av antiøstrogener (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).

Hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Behandling med antiøstrogener gir betydelig mindre bivirkninger enn kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (Gershenson 2017). Behandlingen er betydelig mindre kostbar og resurskrevende for spesialisthelsetjenesten enn konvensjonell kjemoterapi.

2) Forslag om antiøstrogen/Tamoxiphen til palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus. I enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet (Lindemann et al 2017). Alternativ er kjemoterapi for symptomlindring, som er mer kostbar og resurskrevende for spesialisthelsetjenetsen.

*Et problem for bruk er at medikamentene ikke kan fåes på blå resept. Derfor er konvensjonell behandling med kjemoterapi eneste alternativ, noe som gir flere alvorlige bivirkninger og redusert livskvalitet for pasientene, og i tillegg gir ofte dårligere respons og er betydelig mer resurskrevende for spesialisthelsetjenesten.*

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

Få bivirkninger. Ofte unge pasienter med lavgradig OC. Behandlingen er betydelig mindre kostbar og resurskrevende for spesialisthelsetjenesten enn konvensjonell kjemoterapi.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasientgruppen har dårlig prognose, 45% 5-års overlevelse. Alternativ er gjentatte linjer med tung kjemoterapi.

Forventet effekt

1. Letrozol; forsinke progresjon eller tilbakefall
2. Tamoxiphen; lindre stabilisere i palliative setting.

Sikkerhet

Kjendte bivirkninger av ikke alvorlig art.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

480 nye OC pas /år og ca 5% av disse er lavgradige. Av disse har ca 50-70% avansert sykdom og av disse er de fleste ER positive og kan ha nytte av antiøstrogener.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Pasientene har mindre bivirkninger enn om de skulle fått tradisjonell kjemoterapi og derfor betydelig mindre krevende for spes.helsetjenesten.

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

Allerede anbefalt i «Nasjonalt handlingsprogram for ovarialcancer»

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.)

Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1103-1111. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0632. Epub 2017 Feb 21.

Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, Auranen A, Grenman S, Hoegberg T, Rosenberg P, Skeie-Jensen T, Hjerpe E, Dørum A, Gebski V, Kristensen. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). G.Br J Cancer. 2017 Feb 14;116(4):455-463. doi: 10.1038/bjc.2016.435. Epub 2017 Jan 24.

Erikstein BK. 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)).

Ørbo A, Lindal S, Mortensen E. Tamoxifen og endometriecancer. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 1877-8

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

Letrozol Orifarm 2,5 mg tablett

Femar 2,5 mg (Letrozol) Novartis

1. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.
2. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Forslaget er utarbeidet av styret i Norsk Gyn-onkologisk Forening v styremedlem Anne Dørum

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 tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)