

# 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):**
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 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 forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

## Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Elin Hallan Naderi
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	<a href="mailto:elinad@ouf-hf.no">elinad@ouf-hf.no</a>
Dato for innsending av forslag	11.12.2020

## Opplysninger om metoden som foreslås

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Dabrafenib og trametinib til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom

### 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Primær medikamentell behandling med dabrafenib 150 mg x 2 og trametinib 2 mg x 1 ved inoperabel BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom (ATC), dvs inoperabel lokalavansert (stadium IVB) og fjernmetastatisk (stadium IVC) sykdom.

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

Anaplastisk thyroidakarsinom er en svært aggressiv kreftsykdom med kort forventet levetid og ingen kurativ behandling utover for en liten andel av tilfellene der komplett reseksjon av primærtumor er mulig (stadium IVA og operabel stadium IVB). Det finnes per i dag ingen veldokumentert systemisk tumorrettet behandling med effekt på livskvalitet eller overlevelse, og følgelig heller ingen forhåndsgodkjent behandling. Fase II-data og kasuistiske rapporter tyder på at undergruppen av pasienter med BRAF-mutasjon kan ha betydelig nytte av kombinert BRAF- og MEK-hemming (ref 1, 2). Behandlingen ble godkjent av FDA i mai 2018 og benyttes en del off-label i Europa. Dette, kombinert med sykdommens lave insidens og dårlige prognose, gjør at det anses lite sannsynlig at høykvalitets dokumentasjon i form av randomiserte fase III-studier vil genereres.

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:** BRAF-mutert inoperabel lokalavansert (stadium IVB) eller fjernmetastatisk (stadium IVC) anaplastisk thyroideakarsinom med tilfredsstillende funksjonstilstand (ECOG  $\leq$  2)

**I:** Dabrafenib 150 mg x 2 og trametinib 2 mg x 1

**C:** Man har per i dag ingen etablert systemisk tumorrettet behandling for denne pasientgruppen med dokumentert effekt på overlevelse eller livskvalitet. Avhengig av symptomer, alder og allmenntilstand gis oftest lokoregional strålebehandling mot tumor på hals med intensjon om lokal tumorkontroll/unngåelse av død i asfyksi. For svært behandlingsmotiverte pasienter vurderes behandlingsforsøk med kombinasjonskemoterapi (f.eks. karboplatin/paklitaxel), men dette er behandling med usikker nytteverdi og betydelig toksisitet. Grunnet svakt evidensgrunnlag, er behandling i liten grad standardisert innad i/mellom land. To retrospektive studier som sammenfatter resultatene av aggressiv multimodal behandling tilbudt de sprekste/mest behandlingsmotiverte pasientene, er referert under (ref 4, 5).

**O:** Ideelt sett totaloverlevelse og livskvalitet, med det foreligger kun fase II-data på ORR (69%), estimert 12-mnd DOR (90%), PFS (79%) og OS (80%) (ref 1). Vi har ikke gode sammenliknende tall for dagens behandling, kun retrospektive data (ref 4, 5).

\*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.

4. 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?)

For denne pasientgruppen (ATC, inoperabel stadium IVB og stadium IVC) finnes ikke kurativt behandlingstilbud eller behandling som gir godt dokumentert effekt på overlevelse og livskvalitet. Retrospektive studier gir indikasjon på at aggressiv behandlingstilnærming med lokoregional kirurgi/høydosert strålebehandling med etterfølgende kombinasjonskemoterapi kan gi noe forlenget levetid ved lokalavansert sykdom (stadium IVB) men sannsynligvis i liten grad ved fjernmetastatisk sykdom (stadium IVC), for sistnevnte gruppe er median overlevelse på kun 3-4 mnd (ref 4, 5). Dagens behandling stratifiseres således skjønnsmessig utfra alder, allmenntilstand og sykdomsutbredelse. Pasienter i inoperabelt stadium IVB med god allmenntilstand og alder opp mot 70-75 år tilbys primær hyperfraksjonert strålebehandling til 64 Gy med konkomitant ukedose doxorubicin. Påfølgende kombinasjonskemoterapi, f.eks. karboplatin/paklitaksel vurderes. Dersom høy alder, redusert allmenntilstand eller manifeste fjernmetastaser ved diagnose, tilbys ofte palliativ lokoregional strålebehandling mot hals med mål om tumorkontroll i pasientens gjenværende levetid for palliasjon av lokoregionale symptomer, unngåelse av tracheostomi og død i asfyksi. For øvrig fokus på god symptomlindrende behandling/palliasjon.

Dersom behandling med dabrafenib/trametinib innføres, anbefales dette i internasjonale retningslinjer å gis som primær behandling med rask oppstart etter diagnose (ref 3, ventede oppdaterte ATA (American Thyroid Association)-retningslinjer). Ved inoperabelt stadium IVB, kan respons konvertere pasienten til operabel status. I så fall vil påfølgende kirurgi og postoperativ strålebehandling bli aktuelt som tilleggsbehandling. Tilsvarende kan være aktuelt ved stadium IVC og god tumorrespons på dabrafenib/trametinib: selv ved rester av markoskopisk fjernmetastatisk sykdom, kan radikal lokoregional tumorkirurgi og postoperativ strålebehandling være aktuelt for å gjøre påfølgende symptomatisk lokoregional progresjon i gjenværende levetid mindre sannsynlig. Slik sett kan ny behandling for enkelte pasienter komme i tillegg til allerede etablert behandling.

- | 5. Forslaget gjelder:  | Ja                                  | Nei                                 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| En ny og innovativ metode  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| En sammenligning mellom flere metoder                                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk?  | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis                      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Ad punkt 6.5: det er gitt tillatelse til off-label behandling ved noen tilfeller i Norge de siste årene.

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

Legemiddel

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)

7. Finansieringsansvar Ja      Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

Antas å eventuelt finansieres gjennom H-reseptordning

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Gjeldende «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen» ble publisert i 2017, det vil si før hovedstudien som ligger til grunn for denne søknaden ble publisert (ref 1). Behandlingen er anbefalt i ESMO-retningslinjer fra 2019 (ref 3) og vil anbefales i nye ATA-retningslinjer for ATC som ventes publisert tidlig i 2021. Etter all sannsynlighet vil behandlingen også gis faglig anbefaling når vårt nasjonale handlingsprogram snart skal opp til revisjon.

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Fagområde: onkologi
Pasienter: BRAF-mutert ATC, inoperabelt stadium IVB og stadium IVC
Andre grupper: nei

11. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (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 type="checkbox"/>
Etiske	<input checked="" type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Svært alvorlig sykdom uten kurativt behandlingstilbud eller etablert behandling med dokumentert effekt på overlevelse eller livskvalitet. Pasientene har kort forventet levetid og risiko for svært plagsomme/truende lokoregionale symptomer.
--

Forventet effekt

Tumorrespons med påfølgende redusert symptomtrykk, muligheter for mer aggressiv lokalbehandling, forlenget levetid og sannsynlig bedret livskvalitet
--

Sikkerhet og bivirkninger

Forventes sammenliknbart med bruk av medikamentene på etablert indikasjon (BRAF-mutert malignt melanom og ikke-småcellet lungekreft)
--

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Insidensen av ATC i Norge er 10-20 pasienter per år. Et flertall av disse pasientene vil være i inoperabelt stadium IVB og stadium IVC ved diagnose. En stor andel av pasientene med initialt stadium IVA og operabelt stadium IVB vil påfølgende residivere med fjernmetastaser. I motsetning til bl.a. nord-amerikanske data som angir BRAF-mutasjonsfrekvens ved ATC til 40-60%, sees i franske og tyske data langt lavere BRAF-mutasjonsfrekvens på 10-15% (ref 6, 7), sistnevnte samsvarer med inntrykk fra norsk populasjon uten at vi har egne data tilgjengelig. Dette tilsier at behandlingen kan være aktuell for anslagsvis 1-3 pasienter årlig i Norge.
---

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Medikamentene har en utsalgspris tilsvarende NOK 170.000/måned basert på oppgitt pris i Felleskatalog. Grunnet noen langvarige responser kan dette være behandling enkelte pasienter står på over lengre tid. På den annen side er behandlingen aktuell for et svært lavt antall pasienter per år.

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

1. Subbiah V et al., J Clin Oncol. 2018 Jan 1;36(1):7-13
2. Wang JR, et al., Thyroid. 2019 Aug;29(8):1036-43
3. Filetti S, et al. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1856-83
4. Prasongsook N, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2017 Dec 1;102(12):4506-14
5. Jacobsen AB, et al., Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Dec;274(12):4203-9
6. Bonhomme B, et al. Thyroid. 2017 May;27(5):682-692
7. Tiedje V, et al. Oncotarget. 2017 Jun 27; 8(26): 42613–42620

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

Novartis

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

Medikamentene har MT for BRAF-mutert malignt melanom og ikke-småcellet lungekreft

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

17. 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.)

Forslagsstiller er fagansvarlig for thyroideaonkologisk behandling ved avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, og har ingen interessekonflikter knyttet til behandlingen/Novartis.