

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	Prof. Kristina Lindemann
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Avd for kreftkirurgi, Seksjon for gynekologisk kreft
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	klinde@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Trametinib hos pasienter med lavgradig eggstokkreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Vi ber om en vurdering av innføring av behandling med trametinib hos pasienter med lavgradig eggstokkreft. I en nylig publisert fase 3 studie ble 260 pasienter behandlet i trametinib-gruppen (n=130) eller standardbehandlingsgruppen (n=130). Ved primæranalysen var det 217 progresjonsfrie overlevelseshendelser (101 [78 %] i trametinib-gruppen og 116 [89 %] i standard-of-care-gruppen). Median progresjonsfri overlevelse i trametinib-gruppen var 13,0 måneder (95 % KI 9,9–15,0) sammenlignet med 7,2 måneder (5,6–9,9) i standard-of-care-gruppen (hazard ratio 0,48 [95 % KI 0,36–0,64]; $p < 0,0001$).

ORR (overall response rate) for trametinib var 26 % (34 av 130 pasienter), med ytterligere 59 % (77 av 130) som hadde stabil sykdom i minimum 8 uker. Denne ORR er bedre enn responsraten i standard-of-care-gruppen som helhet (ORR 6 %; oddsratio 5,4 [95 % KI 2,4–12,2], $p < 0,0001$; stabil sykdom 71%) og med individuelle terapier: ORR på 14% for letrozole, 9% for paklitaxel, 3 % for pegylert liposomal doksorubicin, 0 % for tamoxifen og 0 % for topotekan.

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

Lavgradig eggstokkreft er en sjelden undergruppe. Kun rundt 10% av alle invasive karsinomer faller i den kategorien (Fortner et al. Int J Cancer 2022)

4. 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 lavgradig serøs eggstokkreft

I: trametinib-gruppen 2mg x1 daglig

C: standardbehandling med intravenøs paklitaksel 80 mg/m² etter kroppsoverflate på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus; intravenøs pegylert liposomalt doksorubicin 40–50 mg/m² etter kroppsoverflate én gang hver 4. uke; intravenøs topotekan 4 mg/m² etter kroppsoverflate på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus; oral letrozol 2,5 mg én gang daglig; eller oral tamoxifen 20 mg to ganger daglig.

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.

5. 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?)

Pasienten vil i dagens praksis standard ikke platinum basert kjemoterapi når de har progredierte på platinum basert behandling.

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En ny og innovativ 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 er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☒	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Trametinib er tilgjengelig via IMPRESS; men kun til biomarkør positive pasienter. Disse utgjør ca 17% av hele gruppen. Evidensen som foreligger er på gruppenivå uavhengig av biomarkørstatus. Det tilbudet introduserer således en forskjellsbehandling for denne pasientgruppen. Det er dessuten kunngjort at den kohorten forventes stengt om kort tid.

7. 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) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Nasjonalt behandlingsprogram for eggstokkreft er under revisjon og metoden skal omtales i den nye revisjonen. Tradisjonelt har handlingsplanen forholdt seg til godkjente metoder, derfor er metoden ikke inkludert enda. Metoden er inkludert i ESMO practice guidelines fra 2023. "For patients with recurrent LGSC, treatment with the MEK inhibitor trametinib should be considered after prior platinum-based ChT and hormone therapy (not EMA approved) [I, A]."

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja ☐ Nei ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Fagområde: Gynekologisk kreft.

Pasienter med lavgradig eggstokkreft

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

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☐ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |
| Kostnadseffektivitet | ☐ |
| Organisatoriske konsekvenser | ☐ |
| Etiske | ☐ |
| Juridiske | ☐ |

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienten med lavgradig eggstokkreft diagnostiseres i stadium III eller IV. Av de 254 pasienter som var med i en nylig publisert oversiktsartikkel var 179 påvist i stadium III eller IV. Sammenliknet med den mest vanlige typen eggstokk-/eggleder-, eller bukhinnekreft hadde disse pasienten en 300% økt relative risiko for død i St III (HR 3.07; 1.74-5.4) og en 600 % økt risiko for død i Stadium IV (HR 6.06; 95%Ci. 3.24-11.36). Den økte risikoen før død er begrunnet de lavere responsraten på standardbehandlingen med kjemoterapi. I den fase III studien var det kun 0-6% av pasienten som respondert på standardbehandlingen.

Forventet effekt

Signifikant forbedret progresjonsfri overlevelse med forlenget tid til evtl ny kjemoterapi. PFS på trametinib er rapportert til å være 13,0 måneder (95 % KI 9,9–15,0) sammenlignet med 7,2 måneder (5,6–9,9) i standard-of-care-gruppen (hazard ratio 0,48 [95 % KI 0,36–0,64]; $p < 0,0001$). Man vil med en lengre PFS og en høyere responsrate på 26% også anta en lavere symptombyrde for pasientene og bedre livskvalitet.

Sikkerhet og bivirkninger

De hyppigste grad 3 eller 4 bivirkningene i trametinib-gruppen var hudutslett (13 %), anemi (13 %), hypertensjon (12 %), diaré (10 %), kvalme (9 %) og tretthet (8 %). De hyppigste grad 3 eller 4 bivirkningene i standard-of-care-gruppen var magesmerter (17 %), kvalme (11 %), anemi (10 %) og oppkast (8 %). Det var ingen behandlingsrelaterte dødsfall. Fagmiljøet er godt kjent med disse bivirkningene basert på erfaringen vi har gjort med pasienter i IMPRESS.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

10-20

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Mindre bruk av kjemoterapi. Mindre ressurser på infusjonsenheten. Noe lengre behandlingstid og flere polikliniske besøk.

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

Characterization of ovarian cancer survival by histotype and stage: A nationwide study in Norway. Renée Turzanski Fortner, Cassia B. Trewin-Nybråten, Torbjørn Paulsen, Hilde Langseth
<https://doi.org/10.1002/ijc.34576>

Gershenson et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet. 2022 Feb 5;399(10324):541-553. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02175-9.

Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(10):833-848.
 González-Martín A, Harter P, Leary A, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee

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

Novartis L01E E01 (Trametinib)

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

EMA MT in 2014.

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

18. 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.)

KL: Advisory board of MSD, Eisai, Astra Zeneca, GSK, Genmab. Nycode. Research support to institution from GSK. Safety monitoring board: Karyopharm.