

Forslag til nasjonal metodevurdering

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): ☒

Kontaktinformasjon:

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

Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssykehus

Navn på kontaktperson:

Olav Mella

Telefonnummer:

55972069

E-postadresse:

olav.mella@helse-bergen.no

Sted og dato:

Haukeland Universitetssykehus, 6. Oktober 2016

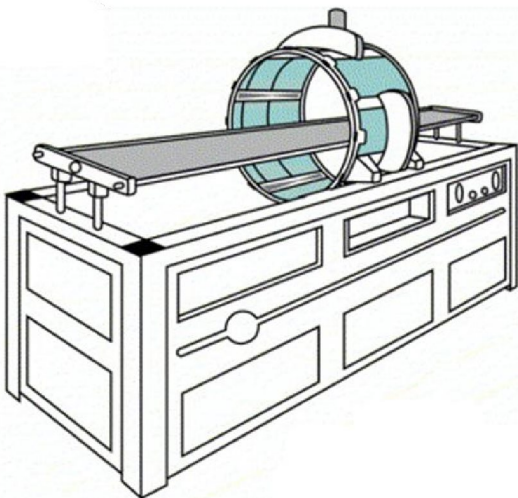
1. Tittel på bestillingen:

Regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden innebærer regional oppvarming av solide svulster til ca 42 grader °C i 60 minutter ved hjelp av radiobølger (med frekvenser på 100 eller 85 MHz) fra en Pyrexar BSD Sigma applikator (se figur under). Oppvarmingen kombineres vanligvis med kjemoterapi eller/og radioterapi for å forsterke effekten på svulstvevet. Pasienten ligger i en hengekøye som løper igjennom applikatoren som kan reguleres langs lengdeaksen avhengig av lokalisasjonen til svulsten, slik at applikatoren omslutter kroppsdelen som skal behandles. Applikatoren finnes i en sirkulær utgave (Sigma 60) og en mindre med elliptisk tverrsnitt (Sigma Eye) for optimal tilpasning. Oppvarmingen skjer ved at radiobølger sendes fra multiple antenner plassert i periferien langs applikatorens omkrets, og styres i retning av svulsten. En vannbolus (fylt vannpose) mellom applikator og pasient besørger overføring av radiobølgene. Temperaturmålere brukes til å monitorere/regulere temperaturen underveis. Behandlingen i applikatoren tar ca 1,5 time. I tillegg kommer forberedelser og evt. intravenøs kjemoterapi, slik at hele prosedyren vanligvis tar 3-4 timer.

Hypertermi utøver en direkte cytotoxisk effekt på kreftceller som fører til celledød, men virker også potenserende på kjemoterapi ved å bidra til øket frigjøring av cellegift fra blodet til svulstvevet, og på strålebehandling ved bl.a. å hemme kreftcellenes evne til selvreparasjon etter strålepåvirkning. Videre vil hypertermi stimulere til en systemisk immunrespons rettet mot kreftceller via aktivering av «heat shock proteins», spesielt Hsp70. Sistnevnte er antatt forklaring på at hypertermi kan ha effekter utover rent lokale virkninger i vevet som oppvarmes.



Pyrexar BSD Sigma applicator for regional hyperthermia



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?)

Regional hypertermi ble implementert ved Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus i 1994. Regional hypertermi benyttes primært i dag ved kurativ behandling av høy-risiko bløtvevssarkom hvor primær kirurgi ansees som vanskelig. Hypertermi kombineres med både kjemoterapi og strålebehandling, og administreres før og evt. etter kirurgi for å redusere omfanget av den kirurgiske reseksjonen, samt redusere risiko for tilbakefall.

Tillegg av regional hypertermi ved høy-risiko bløtvevssarkom i kombinasjon med kjemoterapi pre- og postoperativt har i en randomisert fase III studie (EORTC62961) vist en 5-års lokal progresjonsfri overlevelsesgevinst på 11 % (51 % versus 40 %). Nylig presenterte data for langtidsoppfølging viser en totaloverlevelsesgevinst på 11 % etter 9 år (54 % vs. 43 %) sammenlignet med kjemoterapi alene. På bakgrunn av sistnevnte ønsker avdelingen å styrke tilbudet om hypertermi for en selektert gruppe pasienter med høy-risiko bløtvevssarkom, slik at dette kan tilbys pasienter i hele Norge i tilfeller hvor man kan antas å oppnå bedre prognose/forlenget levetid.

Regional hypertermi vil videreføres og benyttes som tilleggsmodalitet til dagens behandling med kirurgi, kjemoterapi og radioterapi og vil bli tilbudt utvalgte pasienter med bløtvevssarkom med høy risiko for tilbakefall. Dagens behandlingstilbud til sarkompasienter er i tråd med nasjonale anbefalinger for sarkom, og regional hypertermi vil bli et supplement som inngår i disse retningslinjene.

4. 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?	☒	☐

Ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssykehus, har regional hypertermi kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi blitt brukt siden 1994, primært i forbindelse med kliniske studier for ulike tumordiagnoser (bløtvevssarkom, livmorhalskreft, endetarmskreft). Hypertermigruppen i Bergen deltok bl.a. i en fase III-studie i regi av European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC, hvor 20 pasienter fra Bergen og Oslo inngikk i studiegruppen fra Haukeland universitetssykehus.

For høy-risiko bløtvevssarkom finnes det dessuten et eget pilotprosjekt («Trimodalstudie») hvor pasienter har blitt inkludert siden 2007 (da EORTC-studien ble stengt for inklusjon). Her kombinerer man hypertermi med både neoadjuvant kjemoterapi og neoadjuvant radiokjemoterapi ved lokalavanserte bløtvevssarkom med høy risiko for tilbakefall/metastasing. Protokollen er åpen for skandinaviske pasienter.

Fase III-studien og pilotprosjektet er beskrevet som behandlingsalternativ i Nasjonalt handlingsprogrammet med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom, versjon 3/2015, kapittel 6.2.7.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Legemiddel | ☐ |
| Medisinsk utstyr/teknologi | ☒ |
| Prosedyre | ☒ |
| Screening | ☐ |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | ☒ |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | ☐ |
| Annet (beskriv) | ☐ |

Regional hypertermi innebærer at det appliseres radiobølger via en Pyrexar BSD Sigma applikator til en svulst, slik at denne varmes opp til >42 grader i minst 60 minutter. Temperaturen i svulsten blir monitorert via innlagte temperatursonder i svulst eller i naturlige åpninger i nærhet av svulsten (blære, rektum). Behandlingen foregår i et spesialbygget rom og administreres av personale med spesialkompetanse innen hypertermi (kreftlege, fysiker, stråleterapeut).

Regional hypertermi blir ikke brukt som kreftrettet behandling alene, men kombineres med kjemoterapi og/eller radioterapi for å forsterke effekten av disse behandlingsmodaliteter. I den forbindelse brukes samme kjemoterapiregimer og radioterapiregimer som man også ville brukt uten tillegg av hypertermi, d.v.s ingen nye medikamenter eller spesielle strålebehandlingsplaner er nødvendig.

6. Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | ☐ |
| Utredning og diagnostikk | ☐ |
| Behandling | ☒ |
| Rehabilitering | ☐ |
| Spesialisthelsetjenesten | ☒ |
| Primærhelsetjenesten | ☐ |

Metoden forutsetter kompetanse innen flermodal kreftbehandling, og krever tilstedeværelse av onkolog, ortopedisk kirurg, medisinsk fysiker samt stråleterapeuter med spesialutdanning innen hypertermi. Virksomheten er derfor knyttet til en høyspesialisert Kreftavdeling ved et Universitetssykehus.

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

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

Regional hypertermi involverer ikke-ioniserende stråling i form av radiobølger som appliseres via antenner i en applikator. Selve behandlingsrommet er skjermet slik at radiobølgene ikke forstyrrer annet teknisk utstyr. Radiofrekvent stråling i området 75-140 MHz faller inn under virkeområdet til *Lov om strålevern og bruk av stråling*. I forskriftene om strålevern fremgår at relevante retningslinjer fra den internasjonale kommisjonen for beskyttelse mot ikke-ioniserende stråling (ICNIRP) skal følges. Eksponering skal i prinsippet holdes så lavt som mulig, og der foreligger egne verneretningslinjer for opphold i skjermrommet. Radiobølgene som benyttes ved regional hypertermi ansees å innebære lav risiko for pasienten eller personalet, og godkjent personale kan på ethvert tidspunkt gå inn i behandlingsrommet til pasienten etter behov. Temperatur, smerter og andre vitalia (puls, blodtrykk, oksygenmetning) overvåkes kontinuerlig via monitoreringsutstyr som kommuniserer med apparatur utenfor det isolerte skjermrommet.

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

Metoden gjelder onkologiske pasienter, nærmere spesifisert pasienter med lokalavansert høy-risiko bløtvevssarkom uten metastaser og som får regional hypertermi i kurativ hensikt, som tillegg til medikamentell kreftbehandling, strålebehandling og kirurgi.

Der er ingen metoderelaterte helseskadelige konsekvenser for personalet som appliserer behandlingen, ei heller for pårørende.

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

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

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

Hovedproblemstilling:

- Om regional hypertermi som tillegg til kjemoterapi og strålebehandling ved lokalavansert høy-risiko bløtvevssarkom skal være etablert som standard metode til utvalgte pasienter der publiserte data indikerer nytte i forhold til sykdomsfri overlevelse/bedret prognose. Behandlingen er ekstra aktuell i tilfeller der man ellers neppe vil oppnå fri margin ved kirurgisk fjernelse av svulsten, eller dersom operasjon alene ville være svært mutilerende (f.eks. innebære amputasjon).

Underproblemstillinger:

Regional hypertermi kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi ved lokalavansert høy-risiko bløtvevssarkom tenkes benyttet i tråd med resultater fra den randomiserte EORTC-undersøkelsen. For å styrke kunnskapsgrunnlaget vil disse inkorporeres i en ny prospektiv studie som skal utarbeides ved Kreftavdelingen, Haukeland universitetssykehus, i samarbeid med det nasjonale sarkommiljøet samt Skandinavisk Sarkomgruppe.

Det planlegges parallelle forskningsprosjekter i samarbeid med forskningsgrupper lokalt, nasjonalt og skandinavisk for å øke forståelsen omkring mekanismene ved regional hypertermi, samt for å undersøke mulige biomarkører som kan bidra til seleksjon av pasienter som vil ha størst nytteeffekt av denne ressurskrevende metoden.

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

Metoden er allerede i bruk for utvalgte pasienter, men er svært ressurskrevende og behøver å styrkes dersom man realiserer de positive resultatene fra EORTC-studien. Videreføring av virksomheten, kompetansedeling og daglig drift krever forutsigbar refusjon for å trygge det økonomiske grunnlaget. Det skal tilstrebes lik tilgang til metoden for alle norske sarkompasienter som fyller kriteriene, og også for utvalgte pasienter i Skandinavia i tråd med nasjonalt handlingsprogram og Skandinavisk Sarkomgruppes anbefalinger (SSG). Det arbeides med en søknad om Nasjonal kompetansetjeneste for regional hypertermi ved høy-risiko bløtvevssarkom ved Haukeland Universitetssykehus, hvilket styrker begrunnelsen for at metoden bør derfor gjennomgå offisiell metodevurdering.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Lokalavansert høy-risiko bløtvevssarkom er per definisjon en aggressiv og alvorlig kreftsykdom. Totaloverlevelse for de 341 pasientene inkludert i EORTC-studien var etter 5 år 63 % i hypertermi-gruppen og 51 % i gruppen som fikk kjemoterapi alene. Etter 9 år var 54 % i live i hypertermi-gruppen, mot bare 43 % i kontrollgruppen. Tallene illustrerer den dårlige prognosen for denne selekterte pasientkohorten hvor metoden primært benyttes. Regional hypertermi kan bidra til økt overlevelse og representerer dermed et sårt tiltrengt tilskudd til det terapeutiske armamentarium for tilfeller av høy-risiko bløtvevssarkom.

Forventet effekt

Som dataene fra den randomiserte studien for høy-risiko bløtvevssarkom illustrerer, synes det å være en ca. 11 % overlevelsesgevinst ved å addere regional hypertermi til kjemoterapi i en adjuvant setting. I kreftssammenheng er dette lovende data for en pasientgruppe hvor andre fremskritt dessverre har latt vente på seg. For å øke sjansen for lokal sykdomskontroll benyttes strålebehandling som tillegg til kirurgi etter standard retningslinjer. Strålebehandlingen vil imidlertid ikke gi bedret totaloverlevelse. Indikasjonen og stråledosen styres i stor grad av kvaliteten på den kirurgiske marginen. Termokjemoterapi i den preoperative fasen vil kunne føre til reduksjon i tumorvolum og fasilitere komplett kirurgisk fjernelse av tumor med fri margin slik at omfanget av det kirurgiske inngrepet kan reduseres. Mindre mutilerende kirurgi kan bety forskjellen mellom f.eks. å spare en ekstremitet istedenfor å amputere. Videre kan behovet for høye stråledoser og derved potensielt alvorlige sen-effekter av strålebehandling begrenses.

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

Sikkerhet for både pasient og personalet ved benyttelse av ikke-ioniserende radiobølger til hypertermibehandling ivaretas ved at relevante kapitler i strålevernforskriftene følges (jfr. pkt 7 over). Metoden er tidkrevende men praktisk gjennomførbar. Pasienten ligger i et skjermet rom i en applikatorenhet spesialdesignet for regional hypertermi. Personalet har til enhver tid direkte kontakt med pasienten og mulighet for å gå inn i rommet, justere behandlingen eller om nødvendig avbryte behandlingen dersom uakseptabelt ubehag. Behovet for skjermet rom er hovedsakelig forstyrrelser fra andre elektriske apparater av radiobølgene som appliseres, ikke fordi metoden innebærer helsefare for personalet. For pasienten kan lokal oppvarming medføre smerte i det affiserte området, og systemiske smertestillende medikamenter brukes ved behov. I de sjeldne tilfeller behandlingen avbrytes er smerte som regel hovedårsak. Den lokale oppvarmingen medfører samtidig en oppvarming av hele pasienten som kan få hetebyer og ofte kraftig svette. Oppvarmingen kan således medføre en generell stressbelastning for kroppen, og pasientenes allmenne status og evt. komorbiditet undersøkes i forkant slik at det sikres at viktige organer (hjerte, nyrer osv.) er velfungerende. Videre kan det oppleves som ubehagelig for pasienten å ligge stille i ca 1,5 timer i applikatoren, og også trykket fra vannbolusen som omslutter kroppen kan gi ubehag. Andre bivirkninger pasientene kan oppleve etter behandlingen er avsluttet er smerter i oppvarmet område, vevshenfall/nekrose i oppvarmet vev, brannsår i hud, infeksjon, tretthet/fatigue, kvalme og feber. En sjelden gang forekommer irritasjon av nerver beliggende i det oppvarmede området som kan medføre forbigående nerveutfall. I kombinasjon med kjemoterapi vil benmargsfunksjonen påvirkes slik at immunforsvaret reduseres, og denne virkningen kan forsterkes av hypertermi. I den randomiserte EORTC-studien var der utover dette ingen signifikant øket toksisitet i hypertermigruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Risiko for alvorlige bivirkninger ansees derved som lav for denne metoden.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

10-20/år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

1 behandling med hypertermi krever samarbeid mellom stråleterapeut, sykepleier, hypertermilege, evt. kirurg samt fysiker; samlet tidsbruk for å gi 1 behandling er 3-4 timer. Prosedyren er ressurskrevende både med hensyn på bemanningsbehov og når det gjelder bruk av avansert utstyr til å gjennomføre og monitorere behandlingen. Videre forutsettes bruk av fasiliteter på kreftavdelingens poliklinikk og sengeavdeling. I ovennevnt fase III-studie er samlet antall hypertermibehandlinger 16 per pasient (8 preoperativt og 8 postoperativt). Regional hypertermi gis to ganger ukentlig parallelt med kjemoterapi hver 3. uke. Pasienten er inneliggende de dagene termokjemoterapi gjennomføres.

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

Regional hypertermi er allerede nevnt som behandlingsalternativ i dagens nasjonale handlingsprogram for behandling av sarkom. Videre er metoden og resultater (inklusive langtidsdata fra EORTC-studien) presentert på nasjonale og skandinaviske sarkommøter. Hvordan metoden skal implementeres i retningslinjene vil bli gjenstand for diskusjoner i det nasjonale sarkommiljøet i Norge, samt i Skandinavisk Sarkomgruppe. Om metoden utvikles videre og det tilknyttes nye forskningsprosjekter vil det nasjonale handlingsprogrammet oppdateres tilsvarende.

13. 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.)

Regional hyperthermia for high-risk soft tissue sarcoma treatment: present status and next questions.

Issels R, Lindner LH. Curr Opin Oncol. 2016 Sep;28(5):447-52. doi: 10.1097/CCO.0000000000000316.

Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study.

Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Wendtner CM, Vujaskovic Z, Wessalowski R, Jauch KW, Dürr HR, Ploner F, Baur-Melnyk A, Mansmann U, Hiddemann W, Blay JY, Hohenberger P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG); European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). Lancet Oncol. 2010 Jun;11(6):561-70. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70071-1. Epub 2010 Apr 29.

WG Kraybill, J Harris, IJ Spiro

Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. J Clin Oncol, 24 (2006), pp. 619–625

J van der Zee, D Gonzalez Gonzalez, G van Rhoon

Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective randomized, multicenter trial. Lancet, 355 (2000), pp. 1119–1125

Regional hyperthermia combined with chemotherapy in paediatric, adolescent and young adult patients: current and future perspectives.

Seifert G, Budach V, Keilholz U, Wust P, Eggert A, Ghadjar P.

Radiat Oncol. 2016 Apr 30;11:65. doi: 10.1186/s13014-016-0639-1. Review

Evaluation of power and phase accuracy of the BSD Dodek amplifier for regional hyperthermia using an external vector voltmeter measurement system.

Kongsli J, Hjertaker BT, Frøystein T.

Int J Hyperthermia. 2006 Dec;22(8):657-71.

A thermometry system for quality assurance and documentation of whole body hyperthermia procedures.

Hjertaker BT, Frøystein T, Schem BC.

Int J Hyperthermia. 2005 Feb;21(1):45-55.

Hyperthermia in combined treatment of cancer.

Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Lancet Oncol. 2002 Aug;3(8):487-97. Review

First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma.

Westermann AM, Jones EL, Schem BC, van der Steen-Banasik EM, Koper P, Mella O, Uitterhoeve AL, de Wit R, van der Velden J, Burger C, van der Wilt CL, Dahl O, Prosnitz LR, van der Zee J. Cancer. 2005 Aug 15;104(4):763-70.

G Wiedemann, S Roszinski, A Biersack, C Weiss, T Wagner

Local hyperthermia enhances cyclophosphamide, ifosfamide and cis-diamminedichloroplatinum cytotoxicity on human-derived breast carcinoma and sarcoma xenografts in nude mice. J Cancer Res Clin Oncol, 118 (1992), pp. 129–135

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

Produsent av behandlingsanlegget er Pyrexar Medical (www.pyrexar.com , Salt Lake City, Utah, USA), tidligere BSD Medical.

Vår leverandør (som distribuerer Pyrexar Medical / BSD produkt i Europa) er Dr. Sennewald Medizin-Technik (www.sennewald.de , München, Tyskland).

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

Pyrexar sine anlegg for regional hypertermi som markedsføres i Europa er CE-merket.

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

Det søkes parallelt om etablering av nasjonal behandlingstjeneste for regional hypertermi ved høy-risiko bløtvevssarkom ved Haukeland Universitetssykehus.