

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	Morten Brændengen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Diakonhjemmet sykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	morten.braendengen@diakonsyk.no
Dato for innsending av forslag	29.10.25

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Søknad om nasjonal metodevurdering for bruk av immunterapi neoadjuvant ved lokalt avansert kreft i tykktarm

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

På vegne av en samlet faggruppe av onkologer i NGICG-CR, ønsker vi å søke om metodevurdering for bruk av neoadjuvant immunterapi ved lokalt avansert dMMR/MSI coloncancer, som beskrevet i NICHE-2 studien (N Engl J

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

Resultatene fra NICHE-2 studien er svært overbevisende, og det er enighet i den nasjonale faggruppen NGICG-CR om at dette vil være anbefalt behandling ved lokalt avansert kreft i tykktarm med tumorvev som er positiv for dMMR/MSI test.

Dette vil i hovedsak innebære lokalt avanserte svulster som er vanskelig resektabel, T4 svulster og avanserte T3 svulster.

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.*

Immunterapi med PD1-hemmer (pembrolizumab) er godkjent som rutinebehandling ved kolorektal kreft med spredning, dersom tumorvevet uttrykker dMMR/MSI. Dette er vel begrunnet ut fra randomiserte kliniske studier, og behandlingen er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft ([Kreft i tykktarm og endetarm – handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)).

I patologidelen av handlingsprogrammet beskrives analyser av MMR og MSI på følgende vis:

➤ **Mismatch reparasjonsproteiner (MMR):**

Ved immunhistokjemi undersøkes uttrykk av de fire reparasjonsproteinene MLH1, PMS-2, MSH-2 og MSH-6. Omtales som «proficient» om alle uttrykkes (pMMR), og som «deficient» (dMMR) om en eller flere ikke uttrykkes.

➤ **Mikrosatelitt instabilitet (MSI)** forårsakes av manglende funksjon av de proteinene som skal reparere feil ved nydanning av DNA etter splitting med DNA polymerase. Dette gir opphopning av mutasjoner spesielt i områder med repetisjoner av nukleotider (mikrosatelitter), og kan testes ved forskjellige metoder.

- PCR: Et begrenset antall spesifikke primere benyttes for å koble seg på områder på DNA som koder for mikrosatelitter.
- NGS: En lang rekke områder som koder for mikrosatelitter kan undersøkes samtidig, men søket etter de «riktige» områdene er også her av vesentlig betydning.

Prevalensen av dMMR/MSI i adenokarsinomer i tykktarm oppgis til å være rundt 10-15 %. Analyser av tumorvevet for påvisning av dMMR/MSI gjøres nå som reflekstesting hos alle pasienter som får påvist kreft i tykktarm.

I 2022 ble det for første gang presentert data på den europeiske ESMO-kongressen, der immunterapi ble gitt neoadjuvant, det vil si som en forbehandling før planlagt kirurgi av pasienter med lokalt avansert kreft i tykktarm. Pasientene var først diagnostisert med biopsi fra tarm som viste malignitet (adenocarcinom), og deretter viste immunhistokjemisk undersøkelse at tumorvevet uttrykte dMMR. Pasientene ble så inkludert i en klinisk fase II studie, der alle fikk immunterapi henholdsvis som kombinasjonsbehandling med PD1-hemmer (Nivolumab) og CTLA-4 hemmer med Ipilumimab på behandlingsdag 1 og monoterapi med Nivolumab på behandlingsdag 14. Alle pasientene ble operert innen 6 uker fra behandlingsstart.

Resultatene av studien (NICHE-2) ble publisert i N Engl J Med i juni 2024. 115 pasienter ble inkludert, og alle ble operert. 113 ble operert innen planlagt tid på 6 uker etter start behandling. Bivirkninger, grad III-IV, ble registrert hos 5 pasienter (4%) og ingen avsluttet behandling pga alvorlige bivirkninger.

*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.

Av 111 pasienter som ble inkludert i endelige analyser, viste histologisk undersøkelse av operasjonspreparat at 75 pasienter (68%) hadde patologisk komplett respons, og totalt 105 pasienter (95%) hadde «major» respons, dvs at det var < 10% gjenværende tumorceller.

Ved ESMO konferansen i Barcelona høsten 2024 ble det presentert 3 års sykdomsfri overlevelse, og denne viste at ingen av de 115 pasientene hadde fått tilbakefall av kreftsykdommen (DFS 100%).

Dette er foreløpig kun presentert i abstract fra ESMO, og ikke publisert som artikkel i tidsskrift.

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?)

Denne gruppen av pasienter med lokalt avansert tykktarmskreft får ikke standard neoadjuvant behandling per i dag. Mange opereres primært, mens noen er aktuelle for cellegift før operasjon. Risiko for tilbakefall/recidiv er ganske betydelig i denne gruppen.

Ved ESMO konferansen i Barcelona høsten 2024 ble det presentert 3 års sykdomsfri overlevelse etter NICHE studien, og denne viste at ingen av de 115 pasientene hadde fått tilbakefall av kreftsykdommen (DFS 100%).

Dette vil bli publisert i et anerkjent tidsskrift i nærmeste fremtid (muntlig meddelelse fra førsteforfatter Myriam Chalabi).

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:

Behandlingen er gitt til enkelte utvalgte pasienter med samme god effekt som i NICHE studien. Alle pasienter har hatt patologisk komplett remisjon, og ingen har fått tilbakefall.

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:

Dette er svært kortvarig behandling som ikke vil gi økte utgifter i spesialisthelse tjenesten sammenlignet med alternativer for behandling i dag.

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Behandlingen og de vitenskapelige resultater som er publisert er omtalt i nasjonale faglige retningslinjer.

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?))

Disse pasientene vil behandles av onkologer og gastrokirurger i tett samarbeid.
Øvrige involverte yrkesgrupper vil være radiolog, anestesilege og ulike sykepleiere.

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

Lokalt avansert kreft i tykktarm.

Forventet effekt

Ca 70 % får patologisk komplett remisjon. Ingen pasienter har fått tilbakefall 3 år etter operasjon (ref ESMO 2024, og tidligere omtale i søknaden).

Sikkerhet og bivirkninger

Immunrelaterte bivirkninger av ipilumimab og Nivolumab, men ingen økning av bivirkninger utover det som er vel beskrevet for denne kombinasjonen.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 120 pasienter

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Behandling med immunterapi intravenøst dag 1 og 14. Ingen økte bivirkninger ved kirurgien, men potensiale for betydelig færre tilbakefall og mindre ressursbruk i oppfølgingen av pasientene.
Det at flere pasienter blir kurert gir mindre ressursbruk totalt sett.

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

M. Chalabi et al, N Engl J Med i juni 2024
Abstract ESMO 2022 og 2024 (Chalabi et al)

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

BMS (Bristol -Myers Squibb) produserer Ipilumimab og Nivolumab.

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

NICHE-2 studien er en akademisk, utprøver-initiert studie, slik at BMS, som produserer Nivolumab og Ipilumimab, ikke har eierskap til data, og har derfor heller ikke har søkt om godkjenning for bruk av kombinasjons-immunterapi i denne behandlingssituasjonen. Det medfører at det ikke foreligger noen europeisk godkjenning for neoadjuvant immunterapi ved coloncancer.

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

Resultatene fra NICHE-2 studien er svært overbevisende, og det er enighet i den nasjonale faggruppen NGICG-CR om at dette vil være anbefalt behandling ved lokalt avansert kreft i tykktarm med tumorvev som er positiv for dMMR/MSI test. Pasienten skal være diskutert på tverrfaglig møte, MDT, og det skal være karakteristika ved svulsten som gjør at primær operasjon vil være komplisert, og med risiko for ufri margin (R1-reseksjon).

For å kunne gi behandling med immunterapi har man i de nordiske landene (nasjonale handlingsprogram og muntlig informasjon) definert de lokalt avanserte svulstene som inoperable, og benyttet immunterapi som konverterings terapi fra inoperabel til operabel svulst. Man har da gitt gjeldende behandlingsopplegg som ved palliativ behandling med 4 kurer Pembrolizumab før evaluering og operasjon.

Kombinasjonsbehandling med Nivolumab og Ipilumimab ved metastatisk sykdom er nå godkjent ut fra gjeldende evidens, og er lagt inn for godkjenning i vårt nasjonale handlingsprogram. Det gjør at neoadjuvant kombinasjonsbehandling, som i NICHE-2 studien, baseres på ytterligere bedret dokumentasjon som effektiv behandling ved coloncancer.

Det er derfor et unisont ønske fra faggruppen i NGICG at det gjøres en nasjonal metodevurdering.

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.)

Ingen interessekonflikter