

Forslag til nasjonal metodevurdering av pembrolizumab

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):

MSD (Norge) AS

Navn på kontaktperson:

Ellen Larsen-Nyhus

Telefonnummer:

32207300

E-postadresse:

ellen.larsennyhus@merck.com

Sted og dato:

Drammen, 7. november 2014

1. Tittel på bestillingen:

Pembrolizumab for behandling av avansert malignt melanom.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Pembrolizumab forsterker kroppens eget immunforsvar mot kreftceller ved å fremme T-celle mediert immunrespons lokalt i kreftsvulsten.

«Programmed cell death 1» (PD-1) reseptor og dens ligander (PD-L1, PD-L2) representerer en hovedbryter for immunkontroll som tas i bruk av kreftceller for å unngå immunrespons mot- og -utryddelse av kreftcellene. PD-1 er en negativ regulator av T-celle aktivering.

Pembrolizumab er et potent og høyt selektivt humanisert monoklonalt antistoff designet til å blokkere interaksjonen mellom reseptoren «programmed cell death 1» (PD-1) og dens ligander (PD-L1, PD-L2). Slik er Pembrolizumab en T-celleforsterker som spesifikt blokkerer det hemmende signalet fra PD-1, som resulterer i T-celle aktivering, proliferasjon og lymfocytt infiltrasjon inn i svulster som fører til kreftcelledød.

Behandlingsforløpet som er foreslått:

Pembrolizumab 2mg/kg administrert intravenøst, 30 minutters infusjon, hver 3. uke.

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?)

Dagens behandlingstilbud for voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende melanom beskrives i nasjonale retningslinjer (1):

BRAF-WT:

- 1. linje: kjemoterapi (dacarbazin eller temozolomide)
- 2. linje: ipilimumab
- 3. linje: kjemoterapi (eks paclitaxel-carboplatin)

BRAF-mutant (ca. 50% av pasientene)

- 1.linje: BRAF inhibitor; vemurafenib
- 2.linje: ipilimumab
- 3.linje: kjemoterapi (eks. dacarbazin, temozolomide, paclitaxel-carboplatin)

Pembrolizumab administrert intravenøst 2mg/kg hver 3.uke viser seg å være en effektiv behandling for pasienter med avansert melanom uten andre effektive behandlingalternativer (2, 3,4).

Metoden som foreslås, bruk av Pembrolizumab, vurderes nå i kliniske studier som tillegg til eller som erstatning for dagens tilbud.

4. Hva gjelder forslaget?

	Ja	Nei
En helt ny metode?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?

Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?

Pasienter med inoperabel eller metastaserende malignt melanom har blitt behandlet med Pembrolizumab i Norge via kliniske studier, samt via Compassionate use program.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr/teknologi

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

Forebygging

Utredning og diagnostikk

Behandling

Rehabilitering

Spesialisthelsetjenesten

Primærhelsetjenesten

"Klikk her og beskriv"

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

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

Nei

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

Fagområde medisinsk onkologi (malignt melanom).

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

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

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

Det foreslås at Pembrolizumab først vurderes i en hurtig metodevurdering for å sikre pasientene rask tilgang, dvs. å eliminere forsinkelse i tilgang for relevante pasienter etter godkjenning av EMA.

Det er et så høyt medisinsk behov og så gode preliminare data at regulatoriske myndigheter har akseptert søknad; i Europa («conditional approval» under vurdering) og i USA («breakthrough therapy designation» april 2013 og godkjent 4. september 2014 under «accelerated approval»).

Nye kliniske data på pembrolizumab versus kjemoterapi i avansert melanom vil bli publisert i november.

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

Pasienter med inoperabel eller metastaserende melanom har pr. idag få eller ingen effektive behandlingsalternativer. Det er derfor et høyt medisinsk behov for ny og mer effektiv behandling.

Norge er blant de landene som har høyest insidens av malignt melanom i verden (5). Pr. 100.000 innbyggere er insidens for de nordiske land fordelt slik:

Norge: 18,8

Danmark: 19,2

Sverige: 18,04

Finland: 12,59

Island: 12,15

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Dødelig sykdom.

Forventet effekt

Data til nå, gir lovende resultater mht respons og overlevelse.

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

Se godkjent preparatomtale i USA (6).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

I 2012 ble det registrert 1755 nye tilfeller av malignt melanom i Norge (7).

Pembrolizumab vil være aktuelt for en andel av pasientene med stadium III og IV.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Immunrelaterte bivirkninger ved behandling av malignt melanom er pr i dag kjent av behandlende helsepersonell. God pasientinformasjon mht behandlingsforløp og viktigheten av å rapportere bivirkninger er essensiell.

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

Pembrolizumab vil være et nytt medikament til en pasientgruppe med svært begrenset behandlingstilbud.

Pembrolizumab bør vurderes inkludert i eksisterende nasjonale faglige retningslinjer.

Til orientering ble pembrolizumab nylig inkludert i NCCN retningslinjer (8).

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.)

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Nov. 2013.
2. Ribas et al. Efficacy and Safety of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in 411 Patients With Melanoma. Presented at: 2014 ASCO Annual Meeting; May 30-June 3, 2014; Chicago, Illinois, USA. Abstract 9000.
3. Hamid O *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):134-44.
4. Robert C *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014 Jul 14. pii: S0140-6736(14)60958-2. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
5. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/incidence/#By>
6. KEYTRUDA® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2014.
7. <http://www.kreftregisteret.no/>
8. NCCN Melanoma Treatment Guidelines, Melanoma, Version 1.2015.

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

MSD

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

Norsk MT forventes en måned etter EU godkjenning, søknad innsendt juni 2014.

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

Pembrolizumab (Keytruda) ble godkjent av FDA 4. september 2014 basert på gode fase I data. Dette er en «rolling submission» som krever at videre studier bekrefter disse dataene.

I EU er tilsvarende registreringsprosess i gang. En «conditional approval» er under godkjenning hos EMA, levert juni 2014.

Siden det er et stort medisinsk behov, bør norske myndigheter vurdere nytten av å ta Pembrolizumab inn i klinisk praksis. Pr. 17.oktober 2014 ble Pembrolizumab inkludert i anbefalinger fra NCCN – National Comprehensive Cancer Network (8).