

# 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/producent):

Akershus Universitetssykehus HF

**Navn på kontaktperson:**

Daniel Heinrich

**Telefonnummer:**

91395554

**E-postadresse:**

daniel.heinrich@ahus.no

**Sted og dato:**

Jessheim, den 05.10.2015

**1. Tittel på bestillingen:**

Nivolumab for behandling av avansert eller metastatisk nyrekreft

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

Nivolumab er et fullt humant monoklonalt antistoff som blokkerer interaksjonen mellom reseptoren "programmed cell death 1" (PD-1) og dens ligander (PD-L1, PD-L2). PD-1 er et negativt regulerende molekyl som uttrykkes av aktiverte T- og B-lymfocytter. Binding av PD-1 til dets ligander, programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) og 2 (PD-L2), resulterer i en nedregulering av lymfocytaktivering. Blokkering av PD-1 med nivolumab, hindrer interaksjonen til PD-L1 slik at T cellene kan forbli aktive og respondere mot både fremmede antigener og selv antigener som de gjenkjenner. På denne måten styrkes kroppens eget immunforsvar mot kreftceller ved å fremme T-celle aktivering, proliferasjon og infiltrering inn i kreftsvulster. Kreftcellenes antigen profil inkluderer både fremmede antigener (mutasjoner) og selv-antigener noe som medfører til at T cellene kan respondere bredt mot kreftcellene uten å bli hemmet av PD-1/PD-L1/L2 interaksjonen.

Nivolumab ønskes vurdert som systemisk behandling for avansert eller metastatisk nyrekreft etter forutgående behandling med en eller to VEGF målrettede behandlinger.

## 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?)

Det finnes i dag (i Norge) åtte medikamenter som har MT for behandling av avansert eller metastatisk nyrekreft. Sunitinib, Pazopanib og Bevacizumab/ Interferon er VEGF målrettede behandlinger som har MT for første linjes behandling. Sunitinib og Pazopanib er mest brukt i første linje. Som andre eller tredje linjes behandling etter svikt av en eller to VEGF målrettede behandlinger har Everolimus, en såkalt mTOR inhibitor MT og har vært mest uttalt brukt i denne settingen.

Nivolumab er i godkjenningstudien (se referanse) blitt direkte sammenlignet med Everolimus. I nøyaktig samme setting vil den følgelig erstatte Everolimus (noe som ikke automatisk betyr at ikke Everolimus også i fremtiden kan brukes i andre situasjoner).

## 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Norge og dermed norske pasienter deltok i Godkjenningstudien CheckMate 025. Studien er fortsatt aktiv og pasienter følges opp, men det inkluderes ingen nye pasienter. Pasienter som var randomisert til Everolimus vil etter godkjenning av et amendment kunne få tilbud om Nivolumab i studien. Andre aktive pågående finnes ikke i Norge på denne indikasjonen.

**5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?**

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Legemiddel                                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr/teknologi                  | <input type="checkbox"/>            |
| Prosedyre                                   | <input type="checkbox"/>            |
| Screening                                   | <input type="checkbox"/>            |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input type="checkbox"/>            |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten    | <input type="checkbox"/>            |
| Annet (beskriv)                             | <input type="checkbox"/>            |

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

**6. Metodens bruksområde:**

- |                          |                                     |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging              | <input type="checkbox"/>            |
| Utredning og diagnostikk | <input type="checkbox"/>            |
| Behandling               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Rehabilitering           | <input type="checkbox"/>            |
| Spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Primærhelsetjenesten     | <input type="checkbox"/>            |

"Klikk her og beskriv"

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

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

"Klikk her og beskriv"

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

Medisinsk onkologi (medikamentell behandling av nyrekreft)

**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 checked="" type="checkbox"/> |

Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input checked="" 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):**

Hovedproblemstillingen bør være vurderingen av effekten og sikkerhet av Nivolumab sammenlignet med dagens standardbehandling i gitt setting.

Underproblemstillinger bør åpenbart være ressursbruken både ved den nye og den etablerte metoden, dette inkluderer men er ikke begrenset på rene medikamentkostnader.

Siden den nye metoden representerer en betydelig klinisk gevinst bør metodevurderingen gjennomføres raskest mulig (hurtigmetodevurdering).

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

Som innledningsvis nevnt finnes det i dag åtte medikamenter med MT for behandling av avansert og metastatisk nyrekreft. Med unntak av Tamsirolimus som kun er testet på en liten undergruppe av nyrekreftpasientene med spesielt dårlig prognose, har ingen av disse medikamenter fått sin MT med bakgrunn i forlenget totaloverlevelse. Selv om fagmiljøet nasjonalt og internasjonalt er utvetydelig klar på at innføring av de nye medikamentene de seneste årene har forbedret prognosen til pasientgruppen betydelig, så har altså formelt alle hittil godkjente medikamenter kun vist forlenget progresjonsfri overlevelse (igjen med unntak av Tamsirolimus).

Dette er annerledes med Nivolumab som i CheckMate 025 studien viser ett halvt års forlenget median overlevelse sammenlignet med gammel standardbehandling. Pasientene som fikk Nivolumab i studien hadde dessuten færre uønskede hendelser og stigende livskvalitet (mens livskvaliteten i komparatorarmen ble litt dårligere enn på baseline).

For oss leger som behandler pasienter med nyrekreft er det altså helt åpenbart at denne behandlingen raskest mulig bør gjøres tilgjengelig for norske nyrekreftpasienter.

**12. Kommenter metoden som foreslås vurdert mht. følgende punkter:**

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Metastatisk nyrekreft er en dødelig sykdom.

Forventet effekt

Forlenget overlevelse.

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

Som ved alle onkologiske medikamenter finnes det også ved Nivolumab bivirkninger som behandlende leger og andre som håndterer pasientene må kjenne til. Det er imidlertid påfallende gjennom alle studier med aktive komparatorarmer som hittil er gjort med Nivolumab (også på andre indikasjoner) at medikamentet alltid kommer bedre ut enn komparatorene.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ved avansert eller metastatisk nyrekreft ca. 250-300 per år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Økt ressursbruk vil bli en konsekvens hvis prisen til Nivolumab blir høyere enn prisen Everolimus har i dag. Hvis man legger vanlig dosering av sistnevnte til grunn (og den offisielle prisen) så koster 28 dagers behandling 31141,69 NOK. Prisen for Nivolumab for denne indikasjonen er per i dag ikke kjent (siden det ikke foreligger noe MT for nyrekreft enda).

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

Ja, og så snart undertegnede mottar offisiell oppdrag fra Helsedirektoratet, blir dette gjort omgående.

**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.)

Motzer, R.J. et al.; Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Sep 25. [Epub ahead of print]

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

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd

**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-kommisjonens godkjenning.

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

Ta gjerne kontakt med undertegnede ved spørsmål.