

# 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	Thea Halvorsen (Merck) Øyvind Husby (Pfizer)
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Merck AB
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	<a href="mailto:Thea.halvorsen@merckgroup.com">Thea.halvorsen@merckgroup.com</a> <a href="mailto:Oyvind.Husby@pfizer.com">Oyvind.Husby@pfizer.com</a>
Dato for innsending av forslag	30.11.21

## Opplysninger om metoden som foreslås

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Revurdering av avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). Metodevurdering løp A.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Avelumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Avelumab binder PD-L1 og blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og reseptorene for programmert celledød-1 (PD-1) og B7-1. Dette fjerner de suppressive effektene av PD-L1 på cytotoksiske CD8+ T-celler og potenserer antitumor T-cellerespons. Avelumab er også påvist å indusere naturlige drepeceller (NK)-cellemediert direkte tumorcelle nedbrytning via antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC; antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).

Aksitinib er en potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktor reseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Disse reseptorene er involvert i patologisk angiogenese, tumorvekst og metastaseprogresjon ved kreft. Det er vist at aksitinib er en potent hemmer av VEGF-mediert endotelcelleproliferasjon og overlevelse. Aksitinib hemmet fosforyleringen av VEGFR-2 i xenograft tumorvaskulatur, som uttrykte målet in vivo og førte til forsinket tumorvekst, samt tilbakegang og hemming av metastaser i mange eksperimentelle kreftmodeller.

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

Revurdering av avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC), vil gi onkologer flere alternativ i verktøykassa for behandling av pasienter med avansert RCC. Kombinasjonsbehandlingen Avelumab + aksitinib har vist klinisk relevant effekt for disse pasientene i studien JAVELIN Renal 101.

Det foreligger allerede en metodevurdering for Avelumab+aksitinib til behandling av avansert RCC fra 2019-2020. I etterkant er avelumab+aksitinib satt i samme sammenlikningsgruppe som annen IO+TKI i anbudet. I tildelingsbrevet for LIS 2131 PD-1/PD-L1 hemmere ble avelumab+aksitinib rangert foran pembrolizumab+aksitinib. Følgelig har avelumab+aksitinib lavere behandlingstkostnad enn pembrolizumab+aksitinib som er tilgjengelig i dag. Innføring av kombinasjonen vil føre til kostnadsbesparelser for sykehus sammenliknet med pembrolizumab-kombinasjonen.

Avelumab+aksitinib fikk avslag i Beslutningsforum i august 2020, og i ettertid har det skjedd endringer på området. Kombinasjonsbehandling med enten IO+IO eller IO+TKI er ny standard behandling for denne pasientgruppen. I 2020 besluttet Beslutningsforum å innføre pembrolizumab+aksitinib til førstelinjebehandling av pasienter diagnostisert med avansert RCC. Ressursbruken av kombinasjonen IO+TKI er dermed allerede vurdert og godkjent av helseforetakene.

I tillegg vil nye, konkurrerende legemiddelkombinasjoner vurderes i løp A og innføres så fremt prisen ikke er høyere enn annen tilgjengelig behandling. Dette gjelder kombinasjonen nivolumab+cabozantinib og pembrolizumab+lenvatinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Det er ikke behov for en ny hurtig metodevurdering, men en forenklet sammenlikning av behandlingstkostnader i anbudet. Vi foreslår et metodevurderingsløp A, på lik linje som konkurrerende legemiddelkombinasjoner. Løp A er beskrevet på Legemiddelverket sine sider: «Oppsummere effekt og sikkerhet, pasientpopulasjon, plassering i behandlingstilbudet og vise til tidligere alvorlighetsberegning for terapiområdet.

Et slikt løp kan benyttes når en indikasjon har fått en etablert behandlingspraksis hvor det foreligger flere metode-vurderinger, god kjennskap til virkningsmekanismene, ikke dokumentert mereffekt og konkurranse på markedet. Det nye legemidlet vil tjene som enda et alternativ i "verktøykassen" og bidra til større konkurranse».

[Legemiddelverket effektiviserer metodevurderingene - Legemiddelverket](#)

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.\*

Det foreligger allerede en metodevurdering for avelumab+aksitinib til behandling av avansert RCC fra 2019-2020. I etterkant er avelumab+aksitinib satt i samme sammenlikningsgruppe som annen IO+TKI i anbudet. Det vil derfor ikke være behov for en ny hurtig metodevurdering, men en forenklet sammenlikning av behandlingskostnader i anbudet. Vi foreslår et metodevurderingsløp A.

Patient: Voksne pasienter diagnostisert med avansert nyrecellekarsinom

Intervention: Avelumab + aksitinib

Comparator: Kombinasjonen pembrolizumab + aksitinib og nivolumab+cabozantinib for alle risikogrupper og kombinasjonen nivolumab + ipilimumab intermediate/høy risikogruppe

Outcome: Behandlingskostnader

\*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?)

Dagens standard behandling for pasienter med avansert nyrecellekarsinom som behandles i førstelinje, er enten kombinasjonen nivolumab+ipilimumab for pasienter i intermediær/høy risikogruppe eller kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab + aksitinib for pasienter i god/intermediær eller høy risiko-gruppe. Nivolumab+cabozantinib fikk godkjenning i Beslutningsforum i november 2021. Kombinasjonsbehandlingene har vist klinisk relevant effekt for disse pasientene.

Kombinasjonen avelumab+aksitinib vil derfor komme i tillegg til dagens tilbud og inngå i det pågående anbudet.

- | 6. Forslaget gjelder:  | Ja                                  | Nei                                 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| En ny og innovativ metode  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| En sammenlikning mellom flere metoder                                  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Er metoden tatt i bruk?  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis                      | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Kombinasjonsbehandlingen er godkjent i EMA og har norsk markedsføringstillatelse. Metoden er blant annet anbefalt og tilgjengelig i Sverige for alle risikogrupper. Metoden er også anbefalt av NICE og tilgjengelig i England gjennom den nasjonale ordningen, cancer drug fund.

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:

Avelumab (Bavencio) har godkjent finansiering for andrelinjebehandling av metastatisk merkelcelle karsinom (MCC), og har godkjent finansiering for førstelinje vedlikeholdsbehandling for pasienter med avansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC).

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 handlingsprogram for nyrekreft er ikke oppdatert.

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?))

Metoden gjelder innenfor fagområdet onkologi, og det er pasienter med avansert nyrecellekarsinom som er aktuelle for behandling.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Absolutt prognosetap for førstelinje-kombinasjonsbehandling for aRCC er beregnet til mellom 12-14 QALYs.

Forventet effekt

Effekten av kombinasjonsbehandlingen avelumab + aksitinib sammenliknet med tidligere standardbehandling, sunitinib, er vist i studien JAVELIN Renal 101. I studien viste kombinasjonsbehandlingen avelumab + aksitinib signifikant lengre median progresjonsfri overlevelse sammenliknet med sunitinib (13,3 måneder vs. 8,0 måneder) i hele pasientgruppen, med HR 0,69 (0,574, 0,825). Data for overlevelse er fremdeles umoden (interim analyse). Observerte overlevelse HR 0.8 (0.616-1.027) er foreløpig ikke signifikant for kombinasjonen Avelumab+Aksitinib vs. Sunitinib.

JAVELIN Renal 101: [Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM](#)

Estimert avslutning av studien er 2024. Det foreligger oppdatert data-cut fra interim-analyse 3. Dokumentasjonen er ikke publisert.

Sikkerhet og bivirkninger

Avelumab:

Avelumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger.

Aksitinib:

De vanligste bivirkningene ( $\geq 20\%$ ) som ble sett etter behandling med aksitinib var diaré, hypertensjon, fatigue (utmattelse), redusert appetitt, kvalme, vektreduksjon, dysfoni, palmarplantar erytrodysese (hånd-fot-syndrom), blødning, hypotyreoidisme, brekninger, proteinuri, hoste og forstoppelse.

Avelumab + aksitinib

Sikkerheten av avelumab i kombinasjon med aksitinib er evaluert hos 489 pasienter med avansert RCC som fikk 10 mg/kg avelumab hver 2. uke og aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig i to kliniske studier. I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene diaré (62,8 %), hypertensjon (49,3 %), fatigue (42,9 %), kvalme (33,5 %), dysfoni (32,7 %), nedsatt appetitt (26,0 %), hypotyreose (25,2 %), hoste (23,7 %), hodepine (21,3 %), dyspné (20,9 %) og artralgi (20,9 %).

For utfyllende informasjon om avelumab og aksitinib henvises det til preparatomtalen til henholdsvis Bavencio og Inlyta.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

290-350 pasienter i året (fra metodevurdering).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

I 2020 besluttet Beslutningsforum å innføre kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib til førstelinjebehandling av pasienter diagnostisert med avansert RCC. Ressursbruken av kombinasjonen IO+TKI er dermed allerede vurdert og godkjent av helseforetakene. I tillegg vil nye, konkurrerende legemiddelkombinasjoner vurderes i løp A, og innføres så fremt prisen ikke er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Innføring av kombinasjonen avelumab+aksitinib vil ikke automatisk få konsekvenser for ressursbruken i helsetjenesten, da anbudsansbefalingene legger føringer for bruk og behandlingen med lavest kostnad få skal få størst prioritet. Avelumab+aksitinib har lavere behandlingstid enn pembrolizumab+axitinib, og innføring av kombinasjonen vil føre til kostnadsbesparelser sammenliknet med pembrolizumab-kombinasjonen.

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

JAVELIN Renal 101: [Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM](#)

[ID2019\\_065\\_avelumab\\_i\\_kombinasjon\\_med\\_aksitinib\\_hurtigmetodevurdering\\_offentlig.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

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

Merck AB og Pfizer

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

Metoden fikk norsk MT i 2019

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

Avelumab+aksitinib satt i samme sammenlikningsgruppe som annen IO+TKI i anbudet. I tildelingsbrevet for LIS 2131 PD-1/PD-L1 hemmere, ble avelumab+aksitinib rangert foran pembrolizumab+axitinib. Følgelig har avelumab+aksitinib lavere behandlingskostnad enn pembrolizumab+axitinib, og innføring av kombinasjonen vil føre til kostnadsbesparelser for sykehus.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagsstillers 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.)

Merck AB er MT innehaver for avelumab (Bavencio) og er i allianse med Pfizer om metoden. Pfizer er i tillegg MT innehaver for aksitinib (Inlyta).