

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):

Oslo universitetssykehus HF

Navn på kontaktperson:

Steinar Aamdal

Telefonnummer:

+47 90138675

E-postadresse:

steinar.aamdal@medisin.uio.no

Sted og dato:

Oslo, 28.09.2014

1. Tittel på bestillingen:

Ipilimumab, Yervoy, til behandling av pasienter med avansert malignt melanom. Ny vurdering.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ipilimumab er et humanisert antistoff som binder seg til CTLA-4 på T-cellene og hindrer dermed nedreguleringen av immunreaksjonen mot melanom kreftcellene. Ipilimumab er det første medikament som har vist forlengelse av overlevelse, 2 år og lenger hos 20 % av pasientene med avansert malignt melanom (1-4). Ipilimumab representerer et helt nytt behandlingsprinsipp og representerer med det et paradigmeskifte i behandlingen av malignt melanom. En samlet oversikt over overlevelse hos 1861 pasienter i forskjellige ipilimumabstudier viste median overlevelse på 11.4 måneder og 3 års overlevelse på 22 %. Overlevelseskurven viste et platå fra 3 år og som fortsatte opp til opptil 10 år. Resultater fra 2985 pasienter som ble behandlet i såkalt Expanded Access Program viste median overlevelse på 9.5 måneder og 3 års overlevelse på 21 % (5).

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?)

Pasienter med melanom metastaser har median overlevelse på 4-10 måneder, avhengig av hvor metastasene er lokalisert. Behandlingstilbudet, uten ipilimumab, er DTIC som er et gammelt cytostatikum som gir objektiv respons med skrumpning av tumor hos under 10 % av pasientene og ingen livsforlengelse.

4. forslaget?	Hva gjelder	
	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? <i>I mange andre land</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	x	

Forslaget gjelder ny vurdering av ipilimumab for godkjenning til bruk i Norge for pasienter med avansert malignt melanom.

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 checked="" type="checkbox"/>

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

Medikamentet er utviklet av Bristol Myers Squibb

6. Metodens bruksområde:

Forebygging

Utredning og diagnostikk

Behandling

Rehabilitering

Spesialisthelsetjenesten

Primærhelsetjenesten

Behandling av pasienter som har metastaser fra malignt melanom.

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

(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?))

Metoden gjelder kreftbehandling. Ipilimumab behandling er til pasienter med malignt melanom med metastaser som ikke kan fjernes med kirurgi.

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):

Hovedproblemstillingen er om utvalget finner Ipilimumab kostnadseffektivt og godkjenner medikamentet til bruk i Norge.

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

Pasienter med metastaser fra malignt melanom, som ofte er unge pasienter, har de siste 30 årene hatt svært dårlige behandlingsmuligheter. DTIC, et cytostatikum, har vært terapien, men effekten er dårlig med under 10 % responsrate og ingen forlengelse av levetid.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Metastaser fra malignt melanom er en meget alvorlig tilstand som med dagens terapi, DTIC, de fleste ikke overlever.

Forventet effekt

Med lengre observasjonstid kan det forventes en økning av median overlevelse på 3,7 og at nesten 20 % av pasienten blir såkalte langtidsoverlevende.

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

Viktigste bivirkning av ipilimumab behandling er auto-immunitet slik som blant annet colit, dermatit, hepatit, hypophysitt, thyreoiditt. Med opplæring og tett oppfølging (innenfor rammen av et faglig nettverk) er erfaringen at bivirkningene i hovedsak ukompliserte å håndtere.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

60-70 pasienter årlig

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Behandlingen er svært kostbar og vil gi økte utgifter for helsevesenet.

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

Om Ipilimumab blir godkjent vil det føre til revisjon av Handlingsplan for malignt melanom.

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. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23

•• This is one of the two pivotal Phase III trials demonstrating improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.

2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26

•• This is the other pivotal Phase III trials demonstrating improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.

3. McDermott D, Haanen J, Chen TT, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol* 2013;24:2694-8

4. Maio M, Bondarenko I, Robert C, et al. Survival analysis with 5 years of follow-up in a phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma [abstract 3704]. Presented at: European Cancer Congress 2013; 27 September – 1 October 2013; Amsterdam, Netherlands

5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma [abstract LBA24]. Presented at: European Cancer Congress 2013; 27 September – 1 October 2013; Amsterdam, Netherlands

•• This presentation provides evidence of durable survival benefit of ipilimumab in patients with metastatic melanoma.

6. Robert C, Schadendorf D, Messina M, et al. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res* 2013;19:2232-9

•• This article describes the safety and efficacy of ipilimumab reinduction.

7. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-65

•• This study reveals the clinical activity of ipilimumab in neurologically asymptomatic patients with advanced melanoma involving the brain.

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

Bristol Myers Squibb Norway, Lysaker Torg 35, 1366 Lysaker

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

Medikamentet ble i 2013 vurdert for kostbart i forhold til nytte

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

Ipilimumab ble i 2013 vurdert av Helsedirektoratets ekspertgruppe til først å være for kostbar, men gruppen endret vurderingen og anbefalte tilslutt bruk av Ipilimumab i Norge. Helsedirektøren konkluderte i midlertid med behandlingen likevel var for kostbar i forhold til nytte.

Daværende Helseminister valgte løsningen med en Ipilimumab Forskningsstudie som skulle omfatte alle pasienter med føflekk kreft som kunne ha nytte av ipilimumab behandlingen og fylte kriteriene for inklusjon i studie. Hensikten med studien skulle være å dokumentere hva slags effekt behandlingen med ipilimumab hadde på kort og lang sikt, i form av overlevelse, symptomlindring og livskvalitet, og særskilt få økt kunnskap om og kartlegging av hvilke pasienter som hadde særlig god effekt av legemiddelet. Studien skulle inkludere til sammen 100 pasienter som ville bli rekruttert i løpet av 2 år med oppfølgingstid på 3 år. Studien, som fikk navnet "Phase IV, Ipilimumab in melanoma, a national multicenter interventional study in patients with unresectable or metastatic melanoma", med EudraCT-number: 2013-002408-15, godkjent av REK og SLV og startet tidlig i 2014. HSØ og OUS fikk oppgaven med å gjennomføre studien. Tilsammen 8 sentre har deltatt i studien: Oslo universitetssykehus, Sørlandet sykehus Kristiansand, Stavanger universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus, St. Olavs Hospital, Ålesund sykehus, Nordlandssykehuset Bodø og Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Inklusjonen av har gått lang gått raskere enn forventet slik at det allerede nå (01.10) er det 100 pasienter i studien slik at inklusjonen av nye pasienter avsluttet. Det betyr da at det i Norge, som har høy forekomst og den høyest mortaliteten av malignt melanom i Europa, ikke lenger er mulig å tilby pasienter behandling med ipilimumab, et medikament som ansees å være et terapeutisk gjennombrudd. Norge blir da det eneste landet i Norden og en av få i Europa som ikke kan gi Ipilimumab.

Siden Ipilimumab ble vurdert av myndighetene første gang er det behandlet tusenvis av pasienter rundt om i verden og det er ytterligere kunnskap om langtids-resultater og bivirkninger. Nye Lakemedelsgruppen (NLT) i Sverige anbefalte i mars 2014, etter helse økonomisk vurdering utført av TLV, bruken av ipilimumab og NICE (National Institute for Health and Care Excellence) i UK gjorde det samme i Juni 2014.