

# 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/produsent):

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.

**Navn på kontaktperson:**

Steinar Bustad

**Telefonnummer:**

+47 908 04 805

**E-postadresse:**

steinar.bustad@bms.com

**Sted og dato:**

Lysaker 11. desember 2014

**1. Tittel på bestillingen:**

Nivolumab for behandling av avansert malignt melanom

## 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.

## 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) i tillegg er behandlingstilbud som gis innenfor rammen av den nasjonale fase IV-studien inkludert:

BRAF-wild type:

- 1. linje: kjemoterapi (dacarbazin eller temozolomide) *eller* ipilimumab (innenfor rammen for den nasjonale fase IV-studien)
- 2. linje: ipilimumab (innenfor rammen for den nasjonale fase IV-studien) hvis kjemoterapi gis i 1. linje *eller* kjemoterapi (dacarbazin eller temozolomide) hvis ipilimumab gis i 1. linje
- 3. linje: kjemoterapi (paclitaxel-carboplatin)

BRAF V600E-mutasjon (ca. 50% av pasientene)

- 1.linje: BRAF inhibitor; vemurafenib eller ipilimumab (innenfor rammen for den nasjonale fase IV-studien)
- 2. linje: ipilimumab (innenfor rammen for den nasjonale fase IV-studien) hvis BRAF inhibitor gis i 1. linje *eller* BRAF inhibitor om ipilimumab gis i 1. linje
- 3.linje: kjemoterapi (dacarbazin, temozolomide, paclitaxel-carboplatin)

Nivolumab administrert intravenøst 3mg/kg hver 2.uke har i flere studier vist seg å være en effektiv behandling for pasienter med avansert melanom (3, 4).

Metoden som foreslås (nivolumab) 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?
- Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?
- Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?

Pasienter med metastaserende malignt melanom blir behandlet med nivolumab i kliniske studier.

**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):**

Nivolumab bør først vurderes i en hurtig metodevurdering for å sikre rask tilgang til legemiddelet når det er godkjent. Det er viktig å unngå forsinkelse av ny og effektiv behandling for aktuelle pasienter etter godkjenning av EMA.

Det medisinske behovet er fortsatt stort for pasienter som lider av avansert malignt melanom. BMS har søkt om markedsføringsgodkjenning hos både FDA i USA og EMA i EU.

In the U.S., the Food and Drug Administration has accepted for priority review the Biologics License Application for previously treated advanced melanoma and the goal date for a decision is March 30, 2015. The FDA also granted Opdivo Breakthrough Therapy status for this indication.

In the European Union, the European Medicines Agency has validated for review the Marketing Authorization Application for Opdivo in advanced melanoma. The application has also been granted accelerated assessment by the EMA.

Nye kliniske data vil bli publisert i 2015 på vitenskaplige kongresser og/eller direkte i vitenskaplige tidsskrifter.

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

Norge er blant de landene som har høyest insidens av malignt melanom i verden (1). Pasienter med avansert melanom har, til tross for flere nye behandlingsformer, fortsatt et stort behov for flere effektive behandlingsalternativer. Det er derfor et stort medisinsk behov for ny og mer effektiv behandling.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Terminal sykdom som leder til døden, for i prinsipp samtlige pasienter, hvis de ikke får behandling (2).

## Forventet effekt

Publiserte og/eller presenterte data fra fase I- og fase III-studier viser meget gode resultater for nivolumab.

Studiene nedenfor undersøker nivolumab som mono-terapi, men studier med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab pågår. Resultater fra disse studiene er enda ikke presentert.

### **Checkmate 066 (3):** (bare pasienter som er BRAF wild type inngår i Checkmate 066)

Nivolumab is a fully human IgG4 programmed death 1 (PD-1) immune-checkpoint-inhibitor antibody that selectively blocks the interaction of the PD-1 receptor with its two known programmed death ligands, PD-L1 and PD-L2, disrupting the negative signal that regulates T-cell activation and proliferation.

A significant benefit with respect to overall survival was observed in the nivolumab group, as compared with the dacarbazine group (hazard ratio for death, 0.42; 99.79% CI, 0.25 to 0.73;  $P < 0.001$ .)”

The median overall survival was not reached in the nivolumab group and was 10.8 months (95% confidence interval [CI], 9.3 to 12.1) in the dacarbazine group.

The overall survival rate at 1 year was 72.9% (95% CI, 65.5 to 78.9) in the nivolumab group and 42.1% (95% CI, 33.0 to 50.9) in the dacarbazine group.

### **Checkmate 037 (4):**

In patients with advanced melanoma who have progressed after ipilimumab and BRAF inhibitors, nivolumab monotherapy demonstrated superior Overall Response Rate to Investigator’s Choice of Chemotherapy.”

Responses to nivolumab were observed irrespective of tumor PD-L1 status, BRAF status, prior ipilimumab benefit, and in patients with poor prognostic factors.

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

### **Checkmate 066 (3):**

The incidence of treatment-related adverse events of any grade was similar in the nivolumab group and the dacarbazine group (74.3% and 75.6%, respectively). However, treatment-related adverse events of grade 3 or 4 were reported less frequently in the nivolumab group than in the dacarbazine group (11.7% vs. 17.6%).”

### **Checkmate 037 (4):**

In nivolumab-treated patients, the subgroups with poor prognostic factors had a similar safety profile to the entire population. The majority of all grade drug-related immune-mediated AEs resolved and were manageable using recommended guidelines.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det finnes ingen sikker insidens for avansert melanom fordi pasientene dels kan få avansert sykdom som primærdiagnose, og dels kan få relaps fra tidligere ikke-avansert primærdiagnose. Dette gjør mortalitetsdata til den beste proxyvariabelen på insidens for avansert melanom. Mellom 2007-2012 økte mortaliteten med i gjennomsnitt 6,5 personer pr år i Norge (5). Basert på rapportert mortalitet fra 2010 vil en enkel ekstrapolering resultere i cirka 327 dødsfall av melanom i 2014 og 353 dødsfall i 2017. Dette er den beste proxyvariabelen for insident av avansert melanom vi kan beregne med tilgjengelig statistikk. I 2017 kan altså nivolumab være aktuell behandling for cirka 350 pasienter med avansert melanom.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Nivolumab vil erstatte annen behandling og gis til et lite antall pasienter. De særskilte immunrelaterte biverkningene som kan oppstå under behandlingen er idag kjent av behandlende helsepersonell. Det er viktig at riktig informasjon gis om bivirkningshåndtering og at denne informasjonen følges opp i praksis.

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

Nivolumab vil være et nytt medikament til en pasientgruppe med svært begrenset behandlingstilbud og med ett stort medisinsk behov

Nivolumab bør vurderes inkludert i eksisterende nasjonale faglige retningslinjer.

**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. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/incidence/#By>
2. Korn, E., Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol, 2008. 26(4): p. 527-534.
3. Robert et al. NEJM, e-publication ahead of print 16 November 2014
4. D'Angelo et al. Presentation på Society for Melanoma Research-kongress (SMR), 2014. Publikasjon i vitenskapelig tidsskrift pågående.
5. Statistisk sentralbyrå, d., *Tabell: 08871: Dødsfall av svulster, etter kjønn, alder og dødsårsak 2012.*

**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-kommissionens godkjenning.

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

"Klikk her og skriv"