

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- 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):
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema 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 forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av):

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Ivana Hollan, lege, PhD, Revmatismesykehuset, Lillehammer

Navn på kontaktperson:

Ivana Hollan

Telefonnummer:

+47 41334995

E-postadresse:

Ivana.hollan@gmail.com

Dato og sted:

15. april 2018, Boston, USA

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Elotuzumab som behandling for myelomatose

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Elotuzumab (ELO) er biologisk legemiddel som benyttes i kombinasjon med andre medikamenter ved behandling av myelomatose. Behandlingen er godkjent av FDA i USA, EMA i Europa og SLV i Norge, og brukes i klinisk praksis i mange land. ELO er anbefalt som myelomatosebehandling av flere retningslinjer. For eksempel er ELO oppført av National Comprehensive Cancer Network 2017 (USA) som en av de foretrukne behandlingsmåtene for myelomatose. ELO er også anbefalt i guidelines utarbeidet av European Society for Medical Oncology 2017 [1, 2].

ELO har en relativt god effekt og sikkerhetsprofil [3, 4]. Takket være Eloquent-2 studien, med den lengste observasjonstiden blant alle studier biologiske kreftmedikamenter, er langtidsvirkningen/-sikkerhet av ELO ved myelomatose relativt godt undersøkt. 4-års data fra Eloquent-2 viste at ELO i kombinasjon med revlimid og dexamethasone hadde en langvarig klinisk signifikant effekt ved myelomatose, mens tilføyelse av ELO til revlimid og dexamethasone førte bare til minimal økning i bivirkningsrisikoen [5].

I Norge er ELO foreløpig likevel ikke tatt i ordinær klinisk bruk, da den ikke ble godkjent av Nye metoder i 2016 grunnet høy pris.

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?)

Myelomatose oppfattes fortsatt som en uhelbredelig sykdom (eneste tilgjengelige metode som kunne gitt sjanse til helbredelse har vært allogen benmargstransplantasjon, men denne brukes nesten ikke i behandling av myelomatose pga. høy mortalitet).

Hovedbehandlingen for myelomatose i dag er autolog stamcelletransplantasjon (hos en subgruppe av pasienter) og farmakologisk behandling.

For bare svært få år siden var forventet levealder etter diagnosetidspunktet bare 2-3 år. Takket være forbedret behandling, spesielt pga. utvikling av nye medikamenter, er prognosen nå blitt betraktelig forlenget: det finnes holdepunkter for at pasientene kan forventes å leve 10-15 år etter diagnosetidspunktet, og femårs overlevelse er stadig økende [6]. Selv om det mangler forskningsdata vedrørende overlevelse av dagens pasientpopulasjon, er det grunn til å anta at de nyeste medikamentene forbedrer prognosen ytterligere. Noen i fagmiljøene har allerede begynt å betrakte myelomatose som en kronisk sykdom.

Myelomatose er karakterisert med rask utvikling av resistens mot legemidler. For å kunne holde sykdomsaktiviteten under kontroll er det ofte nødvendig med kombinasjoner av flere medikamenter, og hyppig skifte av medikamentene. Bytte av medikamenter kan også være påkrevd pga. bivirkninger (som har høy forekomst ved nåværende myelomatosebehandlinger). For å kunne sørge for nødvendig medikamentbytte er det derfor viktig med et bredt utvalg av tilgjengelige midler.

Strategier for dagens behandling av myelomatose kan derfor delvis minne om behandling av autoimmune sykdommer, slik som revmatoid artritt.

De ovenfor nevnte internasjonale retningslinjene systematiserer derfor bruk av tilgjengelige midler ut fra dagens kunnskap.

Selv om medikamenter vanligvis har begrenset virkning er det viktig å påpeke at bruken av dem likevel er meget viktig. Sammen med andre etterfølgende regimer kan de forlenge pasientenes liv betraktelig, og føre til betydelig forbedret livskvalitet.

Det er grunn til å anta at det i løpet av 2019 vil bli tatt i bruk en ny, potensielt revolusjonerende behandlingsmåte av myelomatose. Behandling med Car-T (immunterapi) vil muligens kunne føre til langvarig remisjon (og til og med helbredelse) hos en del myelomatosepasienter. I tillegg er det for tiden også mange andre medikamenter for myelomatose under utvikling (og noen av de lovende preparatene er billige).

Selv om visse myeloma-midler, slik som ELO, er dyre, er det følgelig muligheter for at bruken av dem vil kunne være relativt begrenset i tid, og dermed at kostnadene ved bruken også blir begrenset. Som nevnt vil begrenset behov for bruk kunne komme ikke bare av potensiell mulighet for at det relativt snart vil komme nyere og gunstigere behandlingsmåter, men også pga. den høye risikoen for utvikling av medikamentresistens ved myelomatose.

For dagens pasienter vil det uansett være avgjørende å kunne ha enda et valgalternativ ved myelomabehandling. Et ekstra valgalternativ kan utgjøre forskjellen mellom liv og død. Et slikt alternativ kan hjelpe pasientene til å overleve inntil andre og mer effektive behandlingsmåter kommer på markedet (og noen av disse kan være billigere enn ELO).

- | 4. Hva gjelder forslaget? | Ja | Nei |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny og innovativ 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? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er metoden relevant for utfasing? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

ELO er blitt tatt i bruk i klinisk praksis i USA og i flere Europeiske land, men ikke i Norge.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke CE-merket
- 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

Behandling av myelomatose.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Det antas at middelet ville finansieres på samme måte som andre tilsvarende medikamenter for myelomatose.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Nei

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

Ja Nei

"Klikk her og beskriv kort beskrivelse type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

Biologisk behandling for pasienter med myelomatose. Forventes ikke å ha andre konsekvenser for pårørende og helsepersonell enn det som er vanlig ved andre brukte biologiske midler.

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

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet

- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

Vurdere å ta i bruk ELO for behandling av myelomatose (pga. god effekt, god sikkerhetsprofil og pga. ellers begrensede behandlingsmuligheter for myelomatose).

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

ELO synes å ha en relativt god effekt og sikkerhetsprofil ved myelomatose. Fordi behandlingsmulighetene for myelomatose er svært begrenset, og fordi det vanligvis raskt oppstår resistens mot de aktuelle legemidlene, er det viktig å ha et bredt repertoar av medikamenter å spille på. ELO har lenge vært i bruk i andre land. Den er anbefalt i forskjellige retningslinjer for myelomatosebehandling, men er fortsatt ikke tatt i bruk i Norge pga. for høy pris.

Myelomatose er en uhelbredelig sykdom som bare for noen få år siden hadde gjennomsnittlig forventet levetid på 2-3 år, men denne er blitt betraktelig forlenget først og fremst takket være bruk av nye medikamenter. Det finnes klare holdepunkter for at ved god tilgang til behandlingsmuligheter kan man kontrollere sykdomsaktiviteten over mange år, og begynne å oppfatte myelomatose som en kronisk sykdom.

Pasienter som har progredierende myelomatose selv om alle aktuelle tilgjengelige behandlinger har vært forsøkt, er livsavhengige av tilgang til flere midler. Dermed er det meget viktig å ta i klinisk bruk så mange gode myelomatosebehandlinger som mulig.

I tillegg kan det virke meningsløst om myelomatosepasienter skal måtte dø pga. bevisst avståelse fra medikamenter som i dag er tilgjengelige (pga. pris), kort tid før de samme kanskje kunne ha blitt helbredet ved nye metoder (Car-T) som er på terskelen til å tas i bruk.

Det er et alvorlig etisk problem om man bevisst nekter tilgang til livreddende behandling til pasienter med livstruende sykdom når effektiv behandling finnes. Det er også et alvorlig etisk dilemma om Norge velger å ikke bruke visse livreddende medikamenter pga. prisen selv om de er tatt i bruk i andre, langt fattigere land.

Av etiske grunner er det ikke vanlig å nekte livsreddende behandling/redning i vårt samfunn. Om man likevel velger å gå til dette steget, bør dette gjøres først etter grundig etisk, medisinsk og eventuelt annen faglig vurdering.

Selv om effekten av ELO (og andre nåværende myelomatosemedikamenter) på pasientenes prognose isolert sett kan synes å virke relativt beskjedne, må det tas med i betraktningen at den totale effekten av kombinasjoner av flere forskjellige påfølgende regimer ved myelomatose synes å være meget gunstig, og kan forlenge pasientenes liv betraktelig.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

For tiden oppfattes sykdommen som uhelbredelig, men den kan transformeres til en kronisk sykdom med flere års levetid om man gir riktig behandling (først og fremst ASCT og medikamentell behandling. For sistnevnte er det nødvendig med adekvat bytte av preparater ved utvikling av resistens eller bivirkninger). I tillegg finnes det håp om at en del pasienter kanskje vil kunne føres til langvarig remisjon, og muligens kureres, med kommende Car-T behandling.

Forventet effekt

ELO i kombinasjon med revlimid og dexamethasone førte til 29% reduksjon av risiko for død/sykdomsprogresjon i løpet av 4-års behandling (Eloquent-2). Sammen med påfølgende behandlingsregimer (for eksempel andre nye medikamenter og genetisk behandling) kan det antas at ELO betraktelig vil kunne forlenge pasientenes liv og forbedre deres livskvalitet. Det er behov for å systematisere kunnskap om denne behandlingen fra observasjoner fra klinisk praksis, for å kunne få et sikkert svar på dette spørsmålet.

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

Minimal økning av bivirkninger om man tilføyer elotuzumab til revlimid og dexamethasone (Eloquent-2).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Se tidligere søknad om godkjenning. Aktuell for den andel av myelomatosepasienter som ikke responderer godt nok på andre behandlingsregimer (slik som ASCT), så lenge de har god effekt og inntil de utvikler uakseptable bivirkninger ved ELO behandling.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Økning av ressursbruken i form av utgifter til medikamenter. På den andre siden vil pasientene kunne holde seg lenger i arbeid og i livet, noe som også må vektlegges.

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

Det er viktig å holde nasjonale retningslinjer oppdaterte i forhold til de nåværende endringer i myelomabehandling (om man ikke velger å følge noen av de internasjonale anbefalingene).

15. 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. Kumar, S.K., et al., *NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018*. J Natl Compr Canc Netw, 2018. **16**(1): p. 11-20.
2. Moreau, P., et al., *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv52-iv61.
3. Offidani, M. and L. Corvatta, *A review discussing elotuzumab and its use in the second-line plus treatment of multiple myeloma*. Future Oncol, 2018. **14**(4): p. 319-329.
4. Comeau, J.M., K. Kelly, and G.W. Jean, *The role of elotuzumab in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma*. Am J Health Syst Pharm, 2018. **75**(2): p. 55-66.
5. Lonial, S., et al., *Phase 3 ELOQUENT-2 study: Extended four year follow-up (FU) of elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone (ELd) vs Ld in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(15_suppl): p. 8028-8028.
6. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. 2018.

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

Bristol-Myers Squibb

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

"Klikk her og skriv"

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers 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 tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

