

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 19 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 forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av):

Kontaktinformasjon:

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

Merck AB, som i forbindelse med dette legemidlet har inngått et samarbeid med Pfizer

Navn på kontaktperson:

Helen Løwig (Merck) og Jens Torup Østby (Pfizer)

Telefonnummer:

Helen Løwig, 909 28 910
 Jens Torup Østby, 971 29 378

E-postadresse:

Helen.lowig@merckgroup.com
 Jens.TorupOstby@pfizer.com

Dato og sted:

Oslo, 16. januar 2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Bavencio i behandling av metastatisk merkelcellecarcinom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Refusjon av 2. linjebehandling med Bavencio ved metastatisk merkelcellekarsinom.

Basert på tilbakemelding fra Legemiddelverket ønsker vi å supplere eksisterende dokumentasjon med en tilleggsanalyse (også sendt til NICE) slik at Bavencio kan vurderes som 2. linjebehandling for mMCC. Analysen vurderes av SLV å være mer i tråd med deres retningslinjer for dokumentasjon til metodevurderinger. Ved forrige metodevurdering ble det søkt om godkjenning for både 1. og 2. linjebehandling, samt gjort en naiv direkte sammenligning av to behandlingsarmer fra ulike studier, mens tilleggsanalysen nå vil gjøre en justert sammenligning av de samme behandlingsarmene for å tilfredsstille Legemiddelverket sine retningslinjekrav. Justeringen vil gjøres ved en Weibull-regresjon basert på inklusjonskriteriene i studien. I tillegg skal det sendes inn et oppdatert litteratursøk som skal bidra til en mer presis fremvisning av tilgjengelig publisert dokumentasjon for kjemoterapi som komparator.

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?)

For metastatisk MCC (mMCC), som Bavencio er indisert for, finnes det ingen etablerte kurative behandlinger, og det finnes heller ingen etablerte retningslinjer. Varierende kjemoterapeutiske behandlingsregimer ment for småcellet lungekreft (SCLC), som er ansett som en neuroendokrin krefttype, er blitt evaluert og inkluderer i varierende grad cisplatin, carboplatin og etoposid. Disse regimene har gjerne en høy responsrate (opptil 75%) og kort varighet. I tillegg til høy toksisitet for eldre pasienter. I NCCN (2016) blir det fremhevet at det ikke finnes tilstrekkelig data som kan vise at kjemoterapeutiske behandlingsregimer forbedrer tilbakefalls- og overlevelsessjansen for MCC-pasienter med fjerntliggende metastaser. Trippelbehandlingen cyclophosphamide, epirubicin og vincristin, ofte referert til som ECO, er ansett som andrelinjebehandling (2L) i Norge, og pasienter som har progrediert på 1L blir satt på dette behandlingsregimet.

For pasienter med mMCC representerer Bavencio et nytt terapeutisk behandlingsalternativ, som kan vise til god responsvarighet (OS = 36,1% og PFS = 26%, se utfyllende tekst under punkt 14), med få alvorlige bivirkninger. Delvis- (partial) eller komplett respons ble oppnådd hos rundt 1/3 av pasientene, ved at Bavencio reduserte størrelsen på tumor.

4. Forslaget gjelder:	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 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"/>
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Er metoden relevant for utfasing?

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er 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

Godkjent indikasjon: Bavencio er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC). Denne metodevurderingen gjelder kun 2. linjebehandling.

7. Finansieringsansvar Ja Nei

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

Dersom Beslutningsforum godkjenner metoden, vil spesialisthelsetjenesten få finansieringsansvaret når Bavencio benyttes i 2. linjebehandling av mMCC.

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

-

Se punkt 14.

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

-

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av 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?))

Merkelcellekarsinom er en sjelden, aggressiv nevroendokrin hudkrefttype som er forbundet med en høy tilbakefalls- og mortalitetsrate. MCC blir ansett som en sjelden sykdom med en årlig estimert insidens i Europa på 0.2 – 0.4 per 100 000. Median alder ved diagnostisering er omtrent 75 år, og det er estimert at ved diagnostisering har mellom 5%-12% av pasientpopulasjonen metastatisk sykdom (Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374–85). Når det blir tatt prøver og diagnose for MCC er stilt, blir pasienter i Norge henvist til spesialist (onkolog). Det er ikke antatt at innføringen av Bavencio vil føre til merkbare endringer i infrastruktur, ettersom dette er et injiserende legemiddel i likhet med den vanligste behandlingsmetoden for kjemoterapi.

11. 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 type="checkbox"/> |
| Etiske | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Juridiske | <input type="checkbox"/> |

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, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Hovedproblemstillingen for metodevurderingen bør være følgende: «Er bavencio å anse som kostnadseffektiv monoterapi til 2. linjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom hos voksne, gitt sykdommens absolutte prognosetap?» Se punkt 10 for beskrivelse av pasientpopulasjonen. Komparator vil, som beskrevet under tidligere punkter, være kjemoterapi.

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

Merkelcellekarsinom er en sjelden, og aggressiv nevroendokrin hudkrefttype som er forbundet med en høy tilbakefalls- og mortalitetsrate. Prognosene for mMCC er fortsatt veldig dårlig, og det er registrert en fem års overlevelse på 0- 18% (Schadendorf D, et al. Eur J Cancer. 2017; 71:53-69). I Norge utgjør pasientpopulasjonen (mMCC) omtrent 8 personer, og behandlingspraksisen er basert på forskjellige kjemoterapiregimer. Disse kjemoterapiregimene har gjerne en høy responsrate og kort varighet, i tillegg til en høy toksitet for eldre pasienter. Utover kjemoterapi finnes det ingen godkjente, alternative legemidler.

Responsraten til Bavencio er vist hos ca 33% av pasientene, og varigheten av respons er svært viktig hos disse pasientene, da responsen vist ved behandling av kjemoterapi er kortvarig. Sikkerheten ved bruk av Bavencio er vurdert å være akseptabel og bivirkninger kan håndteres.

EMA (European Medicines Agency) har vurdert at fordelene med Bavenciobehandling er større enn ulempene, og anbefalte derfor at Bavencio ble godkjent for bruk i Europa.

Totalt fem norske pasienter diagnostisert med mMCC har blitt behandlet med Bavencio de siste to årene, i Norge. Før norsk MT ble gitt fikk pasienter mulighet til å motta behandling gratis gjennom et globalt «Extended Access» program. Etter norsk MT donerte Merck/Pfizer legemiddelet til pasienter i påvente av avgjøresle i Beslutningsforum. Tre av pasientene responderte på behandlingen, der en av disse hadde vedvarende respons i ca 18 måneder. 2 pasienter står fortsatt i behandling.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MCC er en sjelden og aggressiv type hudkreft, hvor prognosen for pasienten er avhengig av stadiet på kreften og lokasjon, i tillegg til pasientens alder og generell helsetilstand. For personer diagnostisert med fase IV, metastatisk sykdom er det observert fem års overlevelse på opptil 18% MCC (Kaufman HL et al. Lancet Oncol 2016;17:1374–85).

Forventet effekt

I hovedstudien som ligger til grunn for søknaden viste 33% av 88 pasienter med mMCC, som tidligere hadde mottatt kjemoterapi, komplett- eller delvis respons på behandlingen med Bavencio.

Hos majoriteten av pasientene var responsen vedvarende (durable). De nyeste data (≥ 2 års oppfølging) viste at responsen var pågående hos alle pasientene ved analysetidspunktet (estimert 67% DOR ≥ 2 -års (95% CI: 46-81). Progresjonsfri overlevelse (PFS) og økt overlevelse (OS) kan indikere langsiktige fordeler ved behandling med Bavencio (1-års PFS rate = 29%, 2-års PFS rate = 26%; 1-års OS rate = 50%, 2-års OS rate = 36%). (Nghiem P, et al. J Clin Oncol. 2018; 36(Suppl 15): Abstract 9507. Data cutoff: 26. september 2017).

Sikkerhet

Sikkerheten til Bavencio ble evaluert hos 1 738 pasienter fra studie JAVELIN Merkel 200, og en fase I-studie (EMR100070-001). I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene fatigue (32,4 %), kvalme (25,1 %), diaré (18,9 %), nedsatt appetitt (18,4 %), forstoppelse (18,4 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (17,1 %), vekttap (16,6 %) og oppkast (16,2 %) (SPC, 2017). Ingen dødsfall relatert til behandling med Bavencio ble observert.

Det ble opprettet et globalt "Expanded Access program" (EAP) NCT03089658, for pasienter med mMCC stadie IV, og sykdomsprogresjon (PD) under eller etter kjemoterapi, eller at de ikke var passende kandidater for kliniske studier eller kjemoterapi. Fortsettelse av Bavenciobehandling ble akseptert for pasienter som hadde en komplett respons (CP), delvis respons (PR), stabil sykdom (SD), eller annen klinisk relevant forbedring, vurdert av behandlende lege.

I den globale EAP populasjonen var ORR (evaluert av behandlende lege) 52.5%, inkludert tre immunkomprimerte pasienter som oppnådde komplett respons (CR) og én som oppnådde delvis respons (PR).

I den europeiske populasjonen var ORR (evaluert av behandlende lege) 54.8%, inkludert to immunkomprimerte pasienter som oppnådde CR og én som oppnådde PR.

Behandlende lege var ansvarlig for å monitorere sikkerhet og effekt og ble bedt om å rapportere bivirkninger til den globale bivirkningsdatabasen. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert i EAP-populasjonen, og sikkerheten til Bavencio i en «real-world setting» er dermed antatt å være konsistente med JAVELIN Merkel 200, og fase I-studien EMR100070-001. (Nathan et al., Poster presented at the 2018 ESMO Congress, 19-23 October, 2018; Munich, Germany, No. 1290P.)

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Totalt gir det en estimert norsk pasientpopulasjon med mMCC på 7,65 (~8) personer.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

I den foreliggende metodevurderingen ble det estimert at Bavencio vil medføre rundt 9 millioner Norske Kroner i merutgifter for helsetjenesten i det femte fulle året med finansiering.

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

MCC vil trolig inngå i nasjonalt handlingsprogram for nevroendokrine svulster og muligens i handlingsprogram for hode-halskreft (ØNH) som begge er under utarbeidelse.

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.)

ID2017_057

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

Merck (i samarbeid med Pfizer)

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

18. September 2017

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

Vi skal supplere eksisterende dokumentasjon med en tilleggsanalyse. Det er Statens Legemiddelverk som oppfordrer oss til å fremme forslag om ny metodevurdering før vi sender inn denne tilleggsdokumentasjonen.

Kort forklart ønsker de å se en analyse vi har presentert for NICE i Storbritannia. I analysen vi sendte til SLV gjorde vi en naiv direkte sammenligning av to behandlingsarmer fra ulike studier, mens vi i den nye analysen vil gjøre en justert sammenligning av de samme behandlingsarmene for å tilfredsstille SLV sine retningslinjekrav. Justeringen vil gjøres ved en Weibull-regresjon basert på inklusjonskriteriene i studien.

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.)

Det finnes ingen interessekonflikter utover at vi er leverandører av medikamentet det søkes om.