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):** [x]
* Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle
 interessekonflikter» (kryss av): [x]
* 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](https://nyemetoder.no/Documents/Om%20systemet/Veiledende%20kriterier%20for%20medisinsk%20utstyr%20i%20Nye%20metoder%20%2829.06.17%29.pdf) (link) (kryss av): [ ]

## Opplysninger om forslagsstiller

|  |  |
| --- | --- |
| Navn/kontaktperson | Åslaug Helland |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass | Lungekreftforeningen |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | Aslaug.helland@gmail.com/95940863 |
| Dato for innsending av forslag | 10.1.22 |

**Opplysninger om metoden som foreslås**

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*
\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Ipi-nivo-kjemo for pasienter med PDL1-negativ plateepitelcarcinom i lunge

1. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Den foreslåtte metoden er behandling med ipilimumab (IPI) i kombinasjon med nivolumab (NIVO) og kjemoterapi for pasienter med ikke-kurabel PDL1-negativ plateepitelcarcinom i lunge. Denne behandlingen er vist effektiv i for eksempel 9LA-studien.

Ipilimumab og nivolumab er monoklonale antistoffer som hemmer negative regulatoriske kontrollpunkter i immunsystemet (CTLA4 respektive PD-1) og opphever hemmende signaler som forhindrer en effektiv antitumoral immunitet. Dermed oppnås et mer effektivt T-celle mediert drap av kreftceller.

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

I dag kan alle pasienter med ikke-kurabel ikke-småcellet lungekreft behandles med PD1-hemmeren Pembrolizumab kombinert med kjemoterapi. Denne behandlingen har vist seg svært effektiv i kliniske studier. Pembrolizumab alene er også godkjent for bruk alene, hos pasienter med høyt PDL1-uttrykk i svulsten.

I den kliniske studien KN407, viser subgruppe-analyser at effekten er størst hos pasienter med høyt PDL1-uttrykk, selv om effekten kan finnes i alle undergrupper (sammenliknet med kjemoterapi alene). OS-analyser fra denne studien inkluderer 1, som rapportert i artikkelen «A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407 , av Luis Paz-Ares og medarbeidere.

I studien Checkpoint 9LA, viste de at pasienter behandlet med ipi-nivo-kjemo hadde en OS på 14.1 , og HR på 0.69 (0.55-0.87). (First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial, Luis Paz-Ares og medarbeidere, LancetOncology).

KN407 hadde ikke mange nok inkluderte til å ha god styrke til slike subgruppeanalyser, og sammenlikning må gjøres med varsomhet.

Det er bivirkninger med kjemoterapi, som er i begge behandlingsoppleggene. Opplegget i KN407 inneholder mer kjemoterapi (mer langvarig behandling) enn 9LA-opplegget. Det er noe mer bivirkninger med å legge CTLA4-inhibitoren ipilimumab til PD1-inhibitoren nivolumab. Dosene ipi som brukes i lungekreft

Er lavere enn dosen ipilimumab som brukes i melanom, og bivirkningene er derfor noe mindre.

Det er grunn til å tro at pasientgruppen med ikke kurabel PDL1-negativ plateepitelcarcinom i lunge vil ha nytte av kombinasjonen ipi-nivo-kjemo, og vi ber om at denne kombinasjonen kan benyttes som et alternativ i første linje .

1. 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.\*

**P**opulation Patienter med ikke kurabel plateepitelcarcinom lunge, PDL1 negativ, førstelinjes behandling

**I**ntervention Førstelinjes immunterapi med ipilimumab + nivolumab +kjemoterapi

**C**omparator Førstelinjes immunterapi med pembrolizumab +kjemoterapi

**O**utcome Objektiv respons rate, progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse

\*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.

1. 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?)

Immunterapi (pembrolizumab) kombinert med kjemoterapi er i dag standard behandling.

Denne foreslåtte metoden med ipi.-nivo-kjemo foreslås som et alternativ til dagens behandling med pembro-kjemo som førstelinjes behandling, og at legen kan diskutere mulige gevinster og bivirkninger med pasienter før behandling startes.

1. Forslaget gjelder: Ja Nei

En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten [x]  [ ]

En ny og innovativ metode [ ]  [x]

Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode [x]  [ ]

En sammenligning mellom flere metoder [ ]  [x]

Er metoden tatt i bruk? [ ]  [x]

 Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis [ ]  [x]

 Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving [ ]  [x]

Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis [ ]  [x]

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden brukes I mange andre land.

1. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel [x]

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) [ ]

1. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? [x]  [ ]
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? [x]  [ ]

Eventuelle kommentarer:
2. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

 [ ]  [x]
Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

1. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei
 [ ]  [x]
Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:
2. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?)

Onkologi

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

Klinisk effekt [x]

Sikkerhet/bivirkninger [x]

Kostnader/ressursbruk [x]

Kostnadseffektivitet [x]

Organisatoriske konsekvenser [ ]

Etiske [x]

Juridiske [ ]

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlig, dødelig tilstand

Forventet effekt

Noen pasienter har god og langvarig effekt – forlenget liv.

Sikkerhet og bivirkninger

Immunterapi med kan gi inflammatoriske eller autoimmune bivirkninger, som i prinsipp kan ramme alle organsystemer og bli alvorlige. Med korrekt håndtering vil de fleste gå over.

Sikkerheten av behandling med IPI-NIVO-kjemo er studert i den kliniske studien Checvkmate-9LA i første linje. Seriøse bivirkninger (SAE) ble sett i 30% av pasientene i behandling.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

20-30 pasienter anses aktuelle årlig.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ved kombinasjonen ipi-nivo-kjemo vil sannsynligvis flere pasienter få endokrint relaterte bivirkninger. Dette kan innebære at pasienter får steoidbehandling hjemme, og kommer til polikliniske kontroller, eller det kan innebære innleggelser. Standard behandling med pembro-kjemo der en del av kjemoterapien er et taxan. Dette gir også mye bivirkninger, og kan innebære innleggelser med nøytropeni og feber, eller nevropatier. Ved å bruke denne kombinasjonen er det en lenger periode med kjemoterapi.

1. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)
2. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. Luis Paz-Ares et al. Journal of Thoracic Oncology Vol. 15 No. 10: 1657–69.
3. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Luis Paz-Ares et al. Lancet Oncology 2021. [VOLUME 22, ISSUE 2](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/issue/vol22no2/PIIS1470-2045%2821%29X0002-2), P198-211, FEBRUARY 01, 2021.
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom
5. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. MD Hellmann. NEJM et al, 2019.
6. First-line treatment options for PDL1-negative non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. Peng L et al. Frontiers in Oncology; 23 June 2021.
7. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

BMS

 Bristol-Myers Squibb

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

Alle stoffene har markedsføringstillatelse I Norge

1. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)
2. 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 forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ingen økonomiske interesser