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 | Oddbjørn Straume |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass | Norsk melanomgruppe |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | Oddbjorn.straume@helse-bergen.no |
| Dato for innsending av forslag | 31.08.21 |

**Opplysninger om metoden som foreslås**

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

Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab som andre linjes immunterapi for pasienter med avansert melanom

1. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Den foreslåtte metoden er behandling med ipilimumab (IPI) i kombinasjon med nivolumab (NIVO) for pasienter med avansert (inoperabelt stadium III eller stadium IV) malignt melanom som har progrediert på PD-1 hemmer behandling.

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.

Nivolumab og ipilimumab er indisert for behandling av avansert melanom hver for seg, mens kombinasjonsbehandlig med ipilimumab og nivolumab i dag kun har godkjennelse fra beslutningsforum for bruk i første linje.

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

I dag er PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) førstelinjes behandling for de fleste pasienter med avansert melanom, og kan gi langvarig sykdomskontroll hos ca 30 % av pasientene og er generelt godt tolerert (23% grad 3-4 bivirkninger). Kombinasjons-behandling med ipilimumab og nivolumab (IPI/NIVO) gir en numerisk høyere responsrate og totaloverlevelse (5 års overlevelse 52% mot 44%), men gir alvorlige (grad 3-4) bivirkninger hos hele 59% av pasientene og anbefales dermed kun for nøyere selekterte pasienter.

For pasienter som har progrediert på en PD-1 hemmer (samt BRAF/MEK-hemmer for BRAF-muterte), er evidensgrunnlaget for videre behandling begrenset. Andrelinjes behandling med ipilimumab i monoterapi kan gi effekt hos ca 10-15% av pasientene og er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram som et mulig behandlingsalternativ.

En nylig publisert prospektiv, enarmet fase II studie (NCT02743819) fant en betydelig høyere responsrate (29%) om ipilimumab gis i kombinasjon med PD-1 hemmeren pembrolizumab sammenliknet med historiske data med ipilimumab i monoterapi. I tillegg viser en multisenter, retrospektiv kohortestudie, vesentlig høyere responsrate (31% mot 13%) og totaloverlevelse (HR for død 0.5, median overlevelse 20,4 mot 8,8 måneder) når ipilimumab ble gitt i kombinasjon med nivolumab sammenliknet med ipilimumab alene.

Kombinasjonsbehandling med ipilimumab og nivolumab er nå beskrevet som standard andre linjes immunterapi i internasjonale anbefalinger (NCCN) og det er dermed lite trolig at større noen større sammenliknende studie mot ipilimumab alene kommer til å bli utføret.

Opp mot 30-50% av pasienter med avansert melanom utvikler hjernemetastaser, hvilket historisk er forbundet med en svært dårlig prognose. To prospektive fase II studier har vist betydelig intrakraniell effekt av kombinasjonsimmunterapi med ipilimumab og nivolumab (NCT02374242, NCT02320058) med en responsrate på over 50% hos selekterte pasienter. For majoriteten av disse var effekten langvarig (median progresjons fri overlevelse ikke oppnådd). Den ene studien viste også effekt hos BRAF-muterte pasienter som tidligere hadde fått systemisk behandling med BRAF/MEK-hemmere.

Basert på tilgjengelige kliniske data bør bruken av kombinasjonsbehandling med ipilimumab og nivolumab ikke lengre begrenses til første linje.

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 avansert melanom som har progrediert på en PD-1 hemmer i monoterapi

**I**ntervention Andrelinjes immunterapi med ipilimumab + nivolumab

**C**omparator Andrelinjes immunterapi med ipilimumab i monoterapi

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

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?)

Den foreslåtte metoden vil erstatte dagens tilbud der ipilimumab gis i monoterapi som annen linjes immunterapi for utvalgte pasienter. Samtidig vil metoden føre til noe minsket bruk av ipi-nivo i første linje.

Metoden forventes å gi effekt (objektiv respons) og forlenget levetid hos omlag en tredjedel av de behandlede pasientene. Metoden anses ikke kurativ, selv om endel pasienter trolig kan oppnå langtidsoverlevelse.

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:

Behandlingen er i bruk i første linje i Norge, samt tilbys i senere linjer av private aktører. I mange europeiske land (f.eks. Sverige og Danmark), samt i USA, er bruken av IPI/NIVO ikke begrenset til første linje. Amerikanske retningslinjer (NCCN) omtaler metoden som standard andre linjes immunterapi.

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 [x]

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:

Nasjonalt handlingsprogram for melanom omtaler behandlingen som anbefalt behandling til avansert melanom i første linje.

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?)

Fagområde onkologi.

Pasienter med avansert melanom som har progrediert på en PD-1 hemmer monoterapi

eller BRAF/ MEK hemmere.

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

Svært alvorlig (dødelig)

Forventet effekt

Basert på publiserte kliniske data vil opp mot 30% av pasientene kunne ha god effekt (objektiv respons) av annen linjes immunterapi med IPI/NIVO. Med behandlingen er anslått median overlevelse rundt to år, og en del av pasientene vil trolig oppnå langtidsoverlevelse.

Med dagens behandling (IPI) oppnår kun ca 10-15% effekt (objektiv respons) og median overlevelse er trolig under ett år.

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 er studert i en stor fase III studie i første linje (NCT01844505). Risikoen for alvorlige bivirkninger (grad 3-4) var da 59%, hvilket er høyere enn for behandling med nivolumab eller ipilimumab i monoterapi (23% respektive 28%). De vanligste bivirkningene for kombinasjonsbehandling var diaré, fatigue, kløe, utslett, kvalme, feber, nedsatt appetitt, ALAT/ASAT økning og hypothyreoidisme.

Frekvensen av alvorlige bivirkninger i senere linjer ser i en retrospektiv studie ut til å være noe lavere enn i første linje (trolig fordi pasienter med alvorlige bivirkninger av første linjes behandling ikke er aktuelle for behandlingen), og sammenliknbar med bivirkningsraten sett ved behandling med ipilimumab alene.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

50

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Kombinasjonsbehandling vil medføre noe økt kostnad sammenlignet med dagens bruk av ipilimumab alene. Mange pasienter vil kunne oppnå god respons og langtidsoverlevelse med PD-1 hemmer i monoterapi. Med dagens ordning er IPI/ NIVO kombinasjonen låst til første linje. Dette medfører at en unødvendig stor andel får IPI/NIVO i første linje og denne kombinasjonen er forbundet med flere og mer alvorlige bivirkninger og komplikasjoner. Vi ønsker således at IPI/ NIVO kombinasjonen godkjennes i 1ste og 2dre linje. Den totale bruken, og dermed kostnadene, vil trolig ikke endre seg nevneverdig med denne justeringen.

1. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)
2. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk%2C%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20maligne%20melanomer.pdf/_/attachment/inline/5d73abbb-5cbb-4394-9dad-94f43fdc28d2%3Ac03c6f84b04197734b00f4d4b462feb20efdf4ff/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk%2C%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20maligne%20melanomer.pdf)
3. Metodevurdering: «Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon I» (ID2015\_053)
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-1546
5. Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*
6. Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma [published online ahead of print, 2021 May 4]. *J Clin Oncol*. 2021;JCO2100079. doi:10.1200/JCO.21.00079
7. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722-730
8. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):672-681.
9. [NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology – Melanoma: Cutaneous. Version 2.2021](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
10. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Bristol-Myers Squibb

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

Iipilimumab og nivolumab 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.)

Norsk Melanomgruppe har ingen økonomiske interesser i saken.