

## Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) (kryss av):**   
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

**Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):**

<b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b>	
Metodens ID nummer*:	ID2022_015
Metodens tittel:	Ipi-nivo-kjemo for pasienter med PDL1-negativ plateepitelcarcinom i lunge. Subgruppeanalyse for en del av ID2020_056 hvor beslutning foreligger

\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX

<b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b>	
Navn	Pilar Martin-Vivaldi
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bristol Myers Squibb- Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	<a href="mailto:Pilar.vivaldi@bms.com">Pilar.vivaldi@bms.com</a> 410 34 626

<b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kombinasjonsbehandlingen Opdivo + Yervoy + 2 sykluser platinumbasert kjemoterapi ble godkjent til behandling i 1L NSCLC den <b>6. november 2020 av EMA</b>;</li> <li>- I 2021 ble det besluttet at behandlingen ikke kunne tilbys til norske pasienter i Beslutnings forum. Årsaken til avslaget var at man ikke kunne se at effekten var like god eller bedre enn dagens standard behandling og at prisen er høyere. Beslutningen var basert på en metodevurdering type B (<a href="#">ID2020_056</a>)</li> </ul>

- Bristol Myers Squibb støtter lungекreftforeningens sitt forslag og foreslår at dette løses med en forenklet vurdering (løp D i hh t Legemiddelverkets hjemmesider) som inneholder kostnadseffektivitets betraktninger.

**Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO\***

\*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 å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

**4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?**

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei  
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:  
 Hvor er eventuelt metoden i bruk:

**5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)**

Metoden, Nivolumab 360mg Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg Q6W + 2 sykluser av kjemoterapi, har EMA godkjenning og norsk markedsføringstillatelse for 1. linje behandling av pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungекreft uten ALK translokasjoner eller EGFR mutasjoner. Forslaget som er sendt inn nå er på en begrenset populasjon: 1L behandling av pasienter med ikke-småcellet lungекreft av typen plateepitel som ikke har uttrykk av PD-L1 på tumorceller (PD-L1 negative) og ikke har ALK translokasjoner eller EGFR mutasjoner. BMS støtter dette forslaget da det dekker et behandlingsbehov i dagens standard behandling av denne pasientgruppen. De nyeste dataene fra dagens standard behandling av denne pasientgruppen som er Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel og de nyeste dataene fra ovennevnte metode indikerer at det er et behandlingsbehov i denne pasientgruppen og at foreslått metoden kan være et bra alternativ til dagens standardbehandling for denne subgruppen.

**6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)**

Dagens standard behandling er pembrolizumab i kombinasjon med 4 sykluser karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel. Grunnlaget for indikasjonen er fase III studien, KeyNote 407, og SLV har tidligere i 2020 metodevurdert denne kombinasjonen av to omganger på forskjellige datakutt fra studien. Populasjonen fra KN407 som ble metodevurdert av SLV var selektert til de pasienter med PD-L1 uttrykk på tumorceller under 50% og på relativt umodne OS data (median oppfølgingstid henholdsvis 7,8 og 14,3 måneder). Det er kjent fra flere studier med immunterapi enten som monoterapi eller i kombinasjoner at det kan være forskjeller i OS i fht. PD-L1 uttrykk og at OS data kan utvikle seg over tid. I de seneste publikasjonene av data fra KN407 (Paz-Ares L et al., 2020, Journal of Thoracic Oncology Vol. 15 No. 10: 1657–69 og Robinson AG et al., 2021, 3 års data presentert på ELCC) ser man en negativ utvikling av OS dataene for de PD-L1 negative pasientene hvor KM kurvene for OS krysser hverandre etter 2 år (Paz-Ares L et al., 2020) og HR blir dårligere

samt at konfidensintervallet for HR (95% KI) krysser 1 (HR=0.78 (0.57–1.07)) i 3 års dataene (Robinson AG et al., 2021).

**7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)**

Fordelen med foreslått metode innebærer 2 sykluser med kjemoterapi, i motsetning til etablert behandling med 4 sykluser kjemoterapi.  
 Nylig publiserte post-hoc analyser fra CM9LA, minimum 2 års oppfølging hos pasienter med og uten hjernemetastaser, som har en dårligere prognose og behov for rask behandling, viste at intrakraniell effekt (PFS, ORR, and DOR) ble forbedret med behandlingen NIVO + IPI + 2x kjemoterapi vs kjemoterapi alene. Færre pasienter utviklet nye hjerne lesjoner og tid til utvikling av nye lesjoner var lenger med denne behandlingen (Carbone, D., Ciuleanu, T., Cobo, M., Schenker, M., Zurawski, B., Menezes, J., ... & Lu, S. (2021). OA09. 01 First-line Nivolumab+ Ipilimumab+ Chemo in Patients With Advanced NSCLC and Brain Metastases: Results From CheckMate 9LA. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(10), S862.)

Foreslått metoden er beskrevet i fase III studien CheckMate 9LA (CM9LA) og har som nevnt indikasjon for 1. linje behandling av pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten ALK translokasjoner eller EGFR mutasjoner. Kombinasjonen av nivolumab + ipilimumab + 2xKjemo viste i CM9LA god effekt vs kjemoterapi og effekten var uavhengig av PD-L1 uttrykk. Studien viser positive data i de PD-L1 negative pasientene både i fht. OS, PFS, ORR og DOR. Dette er i overensstemmelse med en annen fase III studie (CheckMate 227) som undersøkte nivolumab 3mg/kg Q2W + ipilimumab 1mg/kg Q6W i 1L metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten ALK translokasjoner eller EGFR mutasjoner og som nå har 4 års data publisert (Paz-Ares L et al., 2021, *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 17 No. 2: 289–308).

I CM9LA viste nivolumab+ipilimumab+2xKjemo positive data i en subgruppe analyse av pasienter med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk under 1% (PD-L1 negative). I de publiserte 2 års dataene fra CM9LA (Reck M et al., *ESMO Open* Volume 6, Issue 5, October 2021) er median OS for metoden 15,3 måneder vs. 8,0 måneder for kjemoterapi (HR=0,48 (95% KI 0.28-0.81)) i denne subgruppen. Det er også positive PFS, ORR og DOR data. Både 2 års dataene fra CM9LA og de supplerende 4 års dataene fra CM227 indikerer at forslaget på nivolumab+ipilimumab+2xkjemo i pasienter med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk under 1% kan være et relevant behandlingalternativ til dagen standard behandling.

**8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking**

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

**9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)**

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

Yervoy: Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2011

Opdivo: Dato for første markedsføringstillatelse: 19. juni 2015

Kombinasjonsbehandlingen Opdivo + Yervoy + 2 sykluser platinum basert kjemoterapi ble godkjent til behandling i 1L NSCLC den 6. november 2020 av EMA

**10. Andre kommentarer**

Oppdater data fra CM9LA forventes i løpet av 2022, og vil være grunnlaget for denne søknaden

**11. Interesser og eventuelle interessekonflikter**

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Pilar Martin-Vivaldi er ansatt hos Bristol Myers Squibb