

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	07.06.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021_081: Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon-

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Bristol-Myers Squibb (BMS) har 28.06.2022 levert inn dokumentasjon til en metodevurdering (løp C) for ID2021_081. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2021_081 forenkles.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger av nivolumab til andre indikasjoner, og flere av disse er innført av Beslutningsforum. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra BMS inngående. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om nivolumab ved relevant indikasjon, samt konsultert medisinske fagekspert (1, 2) vedrørende bl.a. dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC)

Urotelialt karsinom er kreft i urinveiene. Hos de fleste pasientene (80 - 90 %) oppstår kreften i blæren, men den kan også oppstå i nyrebekken, urinledere og andre urinveisorganer. De fleste nye tilfeller av blærekreftsvulster blir oppdaget på et tidlig stadium og er overfladiske. Hvis svulstene derimot har utviklet seg over tid, kan de vokse gjennom muskelvevet og inn i tilgrensende vev og organer. Når svulster vokser gjennom blæremuskelen, øker faren for videre spredning via blod- eller lymfesystemet.

Pasientanslag

Det foreligger ingen nasjonal statistikk over hvor mange pasienter med MIUC som årlig gjennomgår radikal reseksjon. BMS har anslått at 407 norske pasienter med MIUC og høy risiko for tilbakefall (T2-T4, N0-N1, M0) årlig gjennomgår radikal reseksjon. BMS legger til grunn at en betydelig andel av pasientene som gjennomgår radikal reseksjon ikke lenger vil oppfylle kriteriet om høy risiko for

tilbakefall etter gjennomgått kirurgi og eventuelt neoadjuvant kjemoterapi. Dette bekreftes av de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert. Blant pasientene som fortsatt har sykdom klassifisert med høy risiko for tilbakefall etter reseksjon, vil kun en andel ha PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$ og dermed være aktuell for adjuvant behandling med nivolumab. I den pivotale studien for adjuvant nivolumab ved MIUC var andelen med slikt uttrykk om lag 40 % (3).

Usikkerhet rundt antall pasienter som årlig gjennomgår radikal reseksjon gjør at det er noe usikkert hvor mange pasienter som årlig kan være aktuell for behandling med adjuvant nivolumab. De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår mellom 50 og 100 pasienter årlig, mens BMS har anslått at 81 pasienter årlig vil få behandling. Legemiddelverket mener BMS sitt pasientanslag kan legges til grunn for vurderingen.

PD-L1 $\geq 1\%$ er et kriterium for at pasienter skal være aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab. De medisinske fagekspertene angir at testing av PD-L1-uttrykk ikke gjøres rutinemessig i dag hos norske pasienter aktuelle for denne metodevurderingen, men at testing vurderes for pasienter som ikke ønsker, eller ikke tåler, platinumbasert kjemoterapi. En innføring av nivolumab som adjuvant behandling ved MIUC vil kunne medføre testing av tilnærmet alle MIUC-pasienter med høy risiko for tilbakefall som opereres (407 årlig etter BMS sitt anslag).

Dagens behandling og plassering av nivolumab i behandlingsalgoritmen

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft, sist oppdatert i mai 2021 (4). MIUC inkluderer muskelinvasiv kreft i urinblæren (MIBC) eller øvre urinveier (UTUC; kreft i urinleder eller nyrebekken). Radikal kirurgi (hhv. cystektomi eller nefroureterektomi) er standardbehandling både ved MIBC og UTUC.

Handlingsprogrammet anbefaler at pasienter med MIBC behandles med platinumbasert kjemoterapi neoadjuvant, med mindre det foreligger kontraindikasjoner. For pasienter som *ikke* har mottatt slik behandling neoadjuvant, og som etter cystektomi har pT3 eller høyere og/eller regionale lymfeknutemetastaser, bør adjuvant behandling med platinumbasert kjemoterapi vurderes. Ved UTUC anbefaler handlingsprogrammet adjuvant behandling med platinumbasert kjemoterapi til pasienter i god allmenntilstand (evidensgrad A), men det anføres at neoadjuvant behandling kan vurderes til pasienter med avansert sykdom og/eller hvor nefrektomi sannsynligvis vil svekke nyrefunksjonen slik at adjuvant cisplatin ikke kan gis.

Majoriteten av tilfeller av kreft i urinveiene har opprinnelse i blæren. Det synes derfor sannsynlig at de fleste MIUC-pasienter i norsk klinisk praksis som tåler platinumbasert behandling får slik behandling neoadjuvant. Disse får i dag ikke noen behandling adjuvant. Et mindre antall MIUC-pasienter får i dag platinumbasert kjemoterapi adjuvant heller enn neoadjuvant. En eventuell innføring av adjuvant nivolumab vil dermed i hovedsak komme som et tillegg til neoadjuvant kjemoterapi, men delvis også kunne erstatte slik behandling gitt adjuvant. Legemiddelverket mener derfor at ingen behandling/observasjon er den mest relevante komparatoren for vurderingen.

Adjuvant behandling med nivolumab ved muskelinvasivt urotelialt karsinom

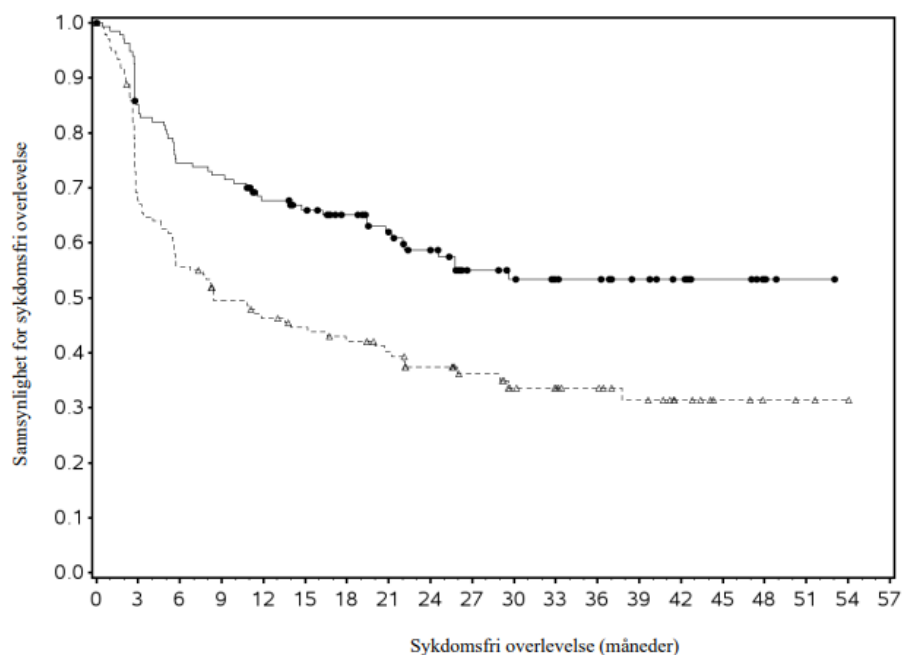
Nivolumab har indikasjon som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$, som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC. Behandlingen skal gis i maksimalt 12 måneder.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for vurdering av markedsføringstillatelse vurdert at nivolumab har en nytte som overstiger risikoen ved aktuell indikasjon (5). Studien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er CheckMate 274 ([NCT02632409](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02632409)). Informasjon om studien og viktige resultater er oppsummert under.

Tabell 1: Oversikt over den kliniske studien CheckMate 274, oppsummert fra preparatomtalen for Opdivo og EMAs vurderingsrapport (3,6)

Studiedesign	Fase 3, multisenter, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet
Pasientpopulasjon	<p>Pasienter ≥ 18 år som har gjennomgått radikal reseksjon av MIUC med opprinnelse i blæren eller øvre urinveier (nyrebekken eller urinleder) og med høy risiko for tilbakefall. Dette ble definert som:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pasienter behandlet med cisplatin neoadjuvant og MIUC-stadium ypT2-ypT4a eller ypN+ - Pasienter <i>ikke</i> behandlet med cisplatin neoadjuvant og som ikke var kvalifisert for, eller som avsto, cisplatin adjuvant, med MIUC-stadium eller pT3-pT4a eller pN+. <p>Studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-status (n=709 i ITT-populasjon). Pasientene ble randomisert 1:1 til behandling med intervensjon og komparator, stratifisert etter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1 uttrykk ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ eller ikke bestemt) - Patologisk nodalstatus (N+ vs. N0 eller NX med < 10 knuter fjernet vs. N0 med ≥ 10 knuter fjernet) - Bruk av neoadjuvant cisplatinbasert kjemoterapi (ja vs. nei) <p>Blant pasientene inkludert i studien hadde om lag 40 % (n=282) PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$, og disse utgjør populasjonen som omfattes av markedsføringstillatelsen (MT-populasjon). I preparatomtalen angis det at pasientkarakteristikker ved baseline var godt balansert mellom behandlingsarmene. MT-populasjonen hadde en median alder på 66 år, 76 % var menn, og pasientene hadde i hovedsak ECOG-status 0 (61 %) eller 1 (37 %). Majoriteten hadde kreft med opprinnelse i urinblæren (82 %). 42 % hadde mottatt neoadjuvant behandling med cisplatin.</p>
Intervensjon:	Nivolumab 240 mg administrert hver 2. uke som intravenøs infusjon over 30 minutter inntil tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet, i høyst 1 år.
Komparator	Placebo administrert hver 2. uke som intravenøs infusjon over 30 minutter inntil tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet, i høyst 1 år.
Utfallsmål	<p>De primære utfallsmålene var sykdomsfri overlevelse (DFS) i ITT-populasjon og DFS blant pasienter med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$ (MT-populasjon)</p> <p>Sekundære utfallsmål inkluderte bl.a. totaloverlevelse (OS) i begge studiepopulasjoner, helserelatert livskvalitet og sikkerhet.</p>
Resultater for pasienter med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$:	I preparatomtalen angis det at ved den primære forhåndsspesifiserte interimanalysen viste studien en statistisk signifikant forbedring i DFS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med placebo. I en oppdatert deskriptiv DFS-analyse etter lengre oppfølgingstid (median 25,5 måneder oppfølging for nivolumab-

armen), ble DFS-forbedring bekreftet. Median DFS var da 8,4 måneder i placeboarmen (95% KI: 5,6 – 20,0) og var ikke nådd i nivolumabarmen (95% KI: 22,1 – NE). Hazard ratio var 0,53 (95 % KI: 0,38 – 0,75). Kaplan-Meier-kurver for DFS hos pasienter med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$ fra den deskriptive oppdaterte analysen er vist under.



Antall personer med risiko

Placebo	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
Nivolumab	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

---△--- Placebo (hendelser: 85/142), median og 95 % KI: 8,41 (5,59, 20,04)
 ●— Nivolumab (hendelser: 56/140), median og 95 % KI: N.A. (22,11, N.A.)
 Minimum oppfølging 11,4 måneder

Preparatomtalen angir at eksplorative forhåndsdefinerte, deskriptive subgruppeanalyser basert på neoadjuvant behandlingsstatus for pasienter med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$ indikerte bedre relativ effekt av nivolumab hos pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med cisplatinbasert kjemoterapi neoadjuvant i studien. Hos pasienter som hadde mottatt cisplatin neoadjuvant (n=118), var hazard ratio for DFS 0,37 (95 % KI: 0,22, 0,64), med median DFS ikke nådd vs. 8,41 måneder i nivolumab- og placeboarmene. For pasienter som ikke hadde fått cisplatin neoadjuvant (n=164), var hazard ratio for DFS 0,69 (95 % KI: 0,44, 1,08), med median DFS på henholdsvis 29,67 og 11,37 måneder for nivolumab- og placeboarmene. EMA skriver i EPAR at dette muligens kan forklares av at pasienter med god respons på neoadjuvant behandling med cisplatin ble ekskludert fra studien (sykdom ikke definert som høy risiko for tilbakefall), og at inkluderte pasienter som hadde mottatt neoadjuvant behandling dermed hadde dårligere prognose enn inkluderte pasienter som ikke hadde mottatt neoadjuvant behandling.

OS-data er fortsatt blindet, og resultater er foreløpig ikke kjent. MT er betinget av at leverandør leverer data på totaloverlevelse fra andre interimanalyse samt endelig OS-analyse for populasjonen med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$ innen 31. desember 2027.

Bivirkninger	Preparatomtalen angir at de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) av nivolumab som monoterapi, på tvers av tumortyper (kombinert datasett, $n = 4122$) var: fatigue, muskel- og skjelettsmerter, diaré, hoste, utslett, kvalme, kløe, redusert appetitt, forstoppelse, dyspné, abdominalsmerter, øvre luftveisinfeksjon, artralgi, feber, oppkast, hodepine og ødem. Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 44 %, med 0,3 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlet.
---------------------	--

Oppsummering av saken

Tabell 2: Oppsummering av sak ID2021_081

Handelsnavn	Opdivo
Virkestoff	Nivolumab
ATC-nr.	L01FF01
Legemiddelfirma	Bristol-Myers Squibb
Aktuell indikasjon	<p>Monoterapi til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC.</p> <p>MT er betinget av at leverandør leverer data på totaloverlevelse for populasjonen med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$ innen 31. desember 2027.</p> <p>Utvelgelse av pasienter for behandling basert på PD-L1-ekspresjon skal bekreftes med en validert test.</p>
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Legemidlet har mange andre indikasjoner ved ulike krefttyper, og er innført for flere av disse. Se Felleskatalogen og Nye metoder for full oversikt. Innførte indikasjoner inkluderer bl.a. som andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi (ID2016_095).
MT legemiddel	19.06.2015
MT aktuell indikasjon	01.04.2022
Virkningsmekanisme	PD-1 hemmer
Dosering og administrasjonsmåte	<p>240 mg gis som intravenøs infusjon hver 2. uke i løpet av 30 minutter, eller 480 mg som intravenøs infusjon hver 4. uke i løpet av 60 minutter.</p> <p>Maksimal behandlingsvarighet ved adjuvant behandling er 12 måneder.</p>
Dagens behandling	<p>De fleste aktuelle pasienter får i dag ikke noen behandling utover standard støttebehandling/observasjon i adjuvant setting. For pasienter som ikke har mottatt platinumbasert kjemoterapi neoadjuvant, vil slik behandling vurderes adjuvant.</p> <p>Legemiddelverket mener at ingen behandling/observasjon er den mest relevante komparatoren for vurderingen.</p>
Pasientanslag	Legemiddelverket mener at BMS sitt anslag på at 81 pasienter årlig vil få behandling med adjuvant nivolumab dersom metoden innføres, kan legges til grunn for vurderingen.
Kostnader	En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av nivolumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Innføringsstatus i andre land	<p>Danmark: Innført. Medicinrådet har gjennomført en metodevurdering basert på en kostnad-per-QALY-analyse.</p> <p>Sverige: Innført. NT-rådet har gjennomført en forenklet vurdering.</p> <p>England: Innført for pasienter som ikke er aktuell for adjuvant behandling med platinumbasert kjemoterapi. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) har gjennomført en metodevurdering basert på en kostnad-per-QALY-analyse.</p> <p>Skottland: Innført. Scottish Medicines Consortium (SMC) har gjennomført en metodevurdering basert på en kostnad-per-QALY-analyse.</p>
--------------------------------------	---

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. I lys av dagens situasjon med flere saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2021_081, kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 07-06-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ingrid Albert
seniorrådgiver

Kildehenvisning

- 1) Gunnar Tafjord, Helse Sør-Øst. Medisinsk fagekspert oppnevnt til saken.
- 2) Svein Inge Helle, Helse Bergen. Medisinsk fagekspert oppnevnt til saken.
- 3) Preparatomtale Opdivo. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
- 4) Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av blærekreft [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 04. mai 2021, lest 12. mai 2023). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/blaerekreft-handlingsprogram>
- 5) Committee for Human Medicinal Products, European Medicines Agency. Public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0100. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0100-epar-assessment-report-variation_en.pdf