

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	30.06.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021_136, nivolumab i kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (PEK). Basert på Bestillerforums beslutning i sak 126-22 (under), vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig å forenkle omfanget av saksutredningen ytterligere i form av et notat.

Bestillingsordlyden avviker fra indikasjonen hvor sistnevnte spesifiserer en pasientpopulasjon med PD-L1 TPS ≥ 1 %, Legemiddelverket har behandlet bestillingen for en pasientpopulasjon i henhold til den godkjente indikasjonsordlyden.

Metodevurdering av ID2021_030 av pembrolizumab i kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi, har delvis overlappende indikasjon med ID2021_136.

Pembrolizumab (Keytruda) (ID2021_030) ble innført i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 29.08.2022

En eventuell innføring av ID2021_136 vil antagelig medføre at ytterligere 6 pasienter kan behandles med en PD-1 hemmer for øsofagealt karsinom av subtypen plateepitelkarsinom (PEK). Legemiddelverket antar at ulike scoringssystemer av PD-L1 uttrykk kan påvirke behandlingsvalget (nivolumab vs pembrolizumab) i de histologiske subgruppene av spiserørskreft i norsk klinisk praksis.

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 behandlingsoalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjeningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Bestillingsordlyd fra Bestillerforum for nye metoder (22.11.2021):

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert,

tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (PEK). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137. En presisering fra Bestillerforum 14.02.2022: Det bes om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137 *dersom dette er mulig*.

Bristol-Myers Squibb (BMS) har 25.05.2022 levert inn dokumentasjon til en metodevurdering (løp C) for ID2021_136. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2021_136 forenkles.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi har en nytte som overstiger risikoen til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %.

Behandlingsprinsippet er kjent fra før. PD-1 hemmeren pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er vurdert til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 . Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for denne indikasjonen (ID2021_030), og metoden er innført av Beslutningsforum.

Legemiddelverket påpeker at det kun er pasienter med PEK som overlapper i de to bestillingene. I ID2021_030 (pembrolizumab) inngår også pasienter med adenokarsinom. En innføring av ID2021_136 vil ikke innebefatte pasienter med spiserørskreft av subtypen adenokarsinom.

Innspill fra medisinske fageksperter om pasientpopulasjon basert på ulike målemetoder av PD-L1 uttrykk:

Populasjonen for ID2021_136 er i stor grad overlappende med PEK populasjonen i ID2021_030, men en eventuell innføring av nivolumab ved denne indikasjonen kan påvirke antallet pasienter som får behandling med en PD-1 hemmer. Legemiddelverket har diskutert dette med medisinske fageksperter som har bidratt med følgende vurderinger:

Det finnes ulike måter å måle PD-L1 score i en tumor. Med CPS (Combined Positive Score) telles antall PD-L1 positive kreftceller + immunceller og divideres med det totale antallet kreftceller (positive og negative) sett under et mikroskop. Med TPS (Tumor Positive Score) teller du kun antall PD-L1 positive tumorceller og deler på antall totale kreftceller (positive og negative) sett under et mikroskop. Det er stor overlapp mellom CPS-score ≥ 10 og TPS ≥ 1 % (kanskje over 80 %, men den kan i realiteten være både en høyere og lavere andel), konkrete tall er ikke tilgjengelige. Dette betyr at hvis man antar en overlapp på over 80 %, vil over 80 % av pasientene med TPS ≥ 1 % også være positive for CPS ≥ 10 . En pasient kan være CPS ≥ 10 , men TPS < 1 % eller CPS < 10 , men TPS ≥ 1 %, men det finnes ikke sikre data for å sammenligne de to gruppene direkte. For pembrolizumab ved øsofagealt karsinom er indikasjonen tumorer som uttrykker PD-L1 med en CPS-score ≥ 10 . For nivolumab ved øsofagealt karsinom av subtypen PEK, er indikasjonen for pasienter med PD-L1 TPS ≥ 1 %.

Norske medisinske fageksperter refererer til Yeong et al, 2022¹ og trekker frem at de ulike diagnostiske verktøyene som benyttes for å bestemme PD-L1 uttrykk (som for eksempel Dako 22C3 eller Dako 28-8 som er utviklet til henholdsvis PD-L1 deteksjon for behandling med pembrolizumab og nivolumab) gir noe ulikt resultat og dermed litt forskjellig andel PD-L1 positive pasienter, hvor 28-8 fanger opp en større andel pasienter med PD-L1 uttrykk enn 22C3. I CheckMate 648 (supplementary) finner man at av n=645 pasienter, har 314 PD-L1 TPS ≥ 1 % og 280 har PD-L1 CPS ≥ 10 (PD-L1 uttrykk målt med 28-8). I denne studien medførte en endring fra PD-L1 CPS ≥ 10 til PD-L1 TPS ≥ 1 % at ca. 12 % flere pasienter fikk tilbud om en immunsjekkpunktshemmer.

Hvis man antar at ca 20 % som fanges opp ved TPS ≥ 1 % ikke fanges opp ved CPS ≥ 10 (som en kombinasjon av valg av analyseverktøy og scoringssystem), kan det anslås 25 pasienter (med øsofagealt karsinom med subtype PEK) årlig med den allerede innførte indikasjonen for pembrolizumab, og ca. 6 pasienter ekstra med indikasjonen for nivolumab.

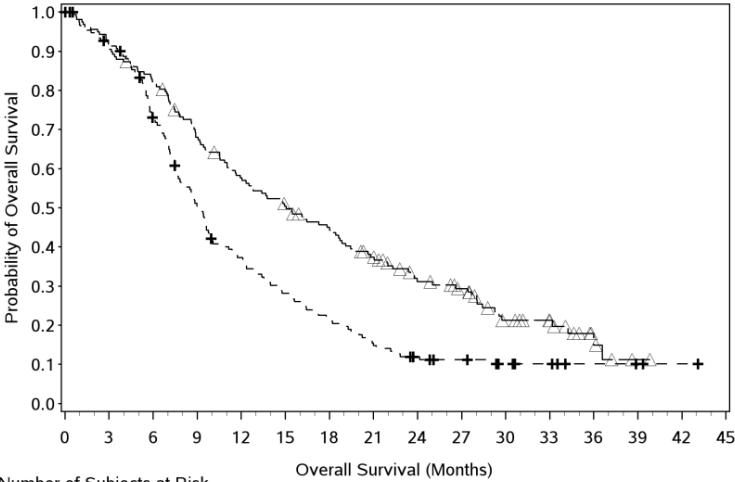
Medisinske fageksperter presiserer at det i klinisk praksis bør velges en av de to PD-1 hemmerene i førstelinje og at det ikke byttes mellom de to under behandlingen, da begge legemidlene har tilsvarende virkningsmekanisme. Maksimal behandlingsslengde med en immunsjekkpunktshemmer (enten med nivolumab eller pembrolizumab) vil være to år.

Legemiddelverket antar at de ulike scoringssystemene for PD-L1 uttrykk mellom nivolumab og pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, kan påvirke hvilken behandling pasientene får. Ved en antagelse om at ytterligere 6 pasienter med spiserørskreft med subtypen PEK kan motta behandling med en immunsjekkpunktshemmer hvis det benyttes PD-L1 TPS ≥ 1 %, er det mulig at pasienter med PEK behandles med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi fremfor pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi. Legemiddelverket har ikke gjort noen kartlegging av antatt fordeling i bruk mellom de to legemidlene i klinisk praksis.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra BMS. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon samt innspill fra medisinske fageksperter. Nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi har en nytte som overstiger risikoen til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %.

¹ Yeong et al, Choice of PD L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy, Gastric cancer 2022.

Handelsnavn	Opdivo
Virkestoff	Nivolumab
ATC-nr.	L01F F01
Legemiddelfirma	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p>Nivolumab har mange indikasjoner i mange forskjellige kreftformer, følgende er indikasjoner relatert til kreft i spiserøret:</p> <p><i>I plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC) har nivolumab øvrige indikasjoner:</i> I kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %. (ID2021_137, bestilt og ikke mottatt dokumentasjon fra firma)</p> <p>Monoterapi til behandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus, etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi (ID2020_026, metodevurdert, besluttet ikke innført)</p> <p><i>Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen (OC eller GEJC):</i> Monoterapi til adjuvant behandling av voksne med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi. (ID2021_040, metodevurdert, besluttet innført)</p> <p><i>Adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus:</i> I kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5. (ID2021_041, metodevurdert, besluttet innført)</p>
MT legemiddel	19.06.2015
MT aktuell indikasjon	01.04.2022
Virkningsmekanisme	PD-1 hemmer, blokkerer interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

<p>Dosering og administrasjonsmåte</p>	<p><i>Plateepitelkarsinom i øsofagus:</i> Anbefalt dose er 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke gitt i.v. over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.</p>																																																																										
<p>Klinisk effekt</p>	<p>CheckMate 648 er en randomisert, åpen, fase III studie som undersøkte nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (n=321, PD-L1 TPS ≥ 1 % n=158) sammenliknet med kjemoterapi alene (n=324, PD-L1 TPS ≥ 1 % n=157). Populasjonen var voksne pasienter med tidligere ubehandlet, inoperabelt avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom.</p> <p>EMA oppsummerer i EPAR resultatene fra datakutt i oktober 2021: Primære endepunkt: Overlevelse (OS) i pasienter med PD-L1 TPS ≥ 1 %: Median OS (95 % KI) nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi var lengre, 15,05 måneder (11,93, 18,63) enn kjemoterapi alene, 9,07 måneder (7,69, 10,02), HR=0,59. Kaplan-Meier kurver er vist i Figur 1.</p>  <table border="1" data-bbox="507 1442 1251 1608"> <thead> <tr> <th colspan="14">Number of Subjects at Risk</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="14">Nivo + Chemo</td> </tr> <tr> <td>158</td><td>143</td><td>129</td><td>105</td><td>88</td><td>76</td><td>66</td><td>52</td><td>38</td><td>32</td><td>19</td><td>15</td><td>5</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="14">Chemotherapy</td> </tr> <tr> <td>157</td><td>137</td><td>107</td><td>73</td><td>53</td><td>40</td><td>30</td><td>21</td><td>15</td><td>12</td><td>8</td><td>6</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p> △ Nivo + Chemo (events : 118/158), median and 95% CI : 15.047 (11.926, 18.628) + Chemotherapy (events : 130/157), median and 95% CI : 9.068 (7.688, 10.021) Nivo + Chemo vs Chemotherapy - hazard ratio (95% CI): 0.59 (0.46, 0.76) </p> <p> Statistical model for hazard ratio: Stratified Cox proportional hazard model. Symbols represent censored observations. Stratification factors are ECOG Performance Status (0 vs 1), number of organs with metastases (≤ 1 vs. ≥ 2) as recorded in IRT. Region is excluded from the stratified analysis due to small size in rest of Asia. </p> <p><i>Figur 1: Kaplan-Meier kurve av overlevelse i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene i pasienter med PD-L1 TPS ≥ 1, datakutt oktober 2021. Kilde EPAR.</i></p> <p>Progresjonsfri overlevelse (PFS) per BICR²: Median PFS (95 % KI): nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi 6,93 måneder (5,68, 8,34) versus kjemoterapi 4,44 måneder (2,89, 5,81), HR=0,66.</p>	Number of Subjects at Risk														Nivo + Chemo														158	143	129	105	88	76	66	52	38	32	19	15	5	1	0	0	Chemotherapy														157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0
Number of Subjects at Risk																																																																											
Nivo + Chemo																																																																											
158	143	129	105	88	76	66	52	38	32	19	15	5	1	0	0																																																												
Chemotherapy																																																																											
157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0																																																												

² Blinded independent central review

Bivirkninger	EMA oppsummerer i EPAR at kombinasjonen av nivolumab med platinabasert kjemoterapi resulterer i en forverret sikkerhetsprofil som kombinerer kjent toksisitet av immunsjekkpunktshemmere og standard kjemoterapi for denne aktuelle kliniske settingen. Sikkerhetsprofilen til kombinasjonsbehandlingen ansees likevel som håndterbar, da noen av de mest frekvente hendelsene forekommer i begge behandlingsarmer. EPAR trekker frem at det bør utvises spesiell oppmerksomhet til nivolumab-relaterte immunmedierte alvorlige hendelser, da disse kan maskeres av kjemoterapirelaterte bivirkninger.
Dagens behandling	<p>Følgende PD-1 hemmer er tilgjengelige til behandling av øsofagealt karsinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ID2021_030: Pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 - ID2021_041 Nivolumab kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspressjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5. <p>Øvrige pasienter, pasienter med adenokarsinom PD-L1 CPS < 5 og PEK TPS $< 1\%$, vil behandles med en kombinasjon av platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi.</p> <p>Sykehusinnkjøp HF har avtaler på immunsjekkpunktshemmere i legemiddelanbudet for andre kreftformer.</p>
Kostnader	En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Merknader	Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi presenteres i handlingsprogrammet for spiserørskreft: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserorskreft-handlingsprogram
Kilder	Preparatomtale: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0107-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Medisinske fageksperter	Ghazwan Al-Haidari Nils Idar Glenjen

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. I lys beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2021_136, kvitteres ut med dette notatet.

Pasientpopulasjonen i bestilling ID2021_136 overlapper i stor grad med populasjonen som ble metodevurdert i ID2021_030 i subgruppen PEK, Legemiddelverket påpeker at pasienter med spiserørskreft av subtypen adenokarsinom ikke omfattes av ID2021_136. Etter innspill fra medisinske fagekspert vil antagelig andelen pasienter med spiserørskreft med subgruppen PEK øke med ca 6 pasienter ved å innføre nivolumab i henhold til den oppdaterte indikasjonsordlyden i ID2021_136.

Statens legemiddelverk, 30-06-2023

Elisabeth Bryn

enhetsleder