

Lysaker 21.09.2016

Til: Sekretariatet for Nye metoder v/sekretariatsleder Øyvind Melien  
Fagdirektørene ved de regionale helseforetakene

Kopi: Statens Legemiddelverk

### ***PD-1 hemmere til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft***

Bristol-Myers Squibb (BMS) investerer tungt i forskning innen immunterapi globalt og i Norge, inkludert en lang rekke potensielle biomarkører. På sikt vil slik forskning bidra til økt kunnskap om hvorfor en andel av populasjonen ikke responderer og hvilken behandling som bør tilbys. I CheckMate 057 studien der Opdivo (nivolumab) ble sammenliknet med docetaxel ved ikke-plateepitelkarsinom, ble det benyttet et testkit (28-8 DAKO) som er klinisk validert gjennom studier for grenseverdier på PD-L1 uttrykk over 1, 5 og 10 prosent. Resultatene fra studien viser at effekten varierer med ulike nivåer av PD-L1. For plateepitelkarsinom støtter ikke våre studiedata seleksjon etter PD-L1.

Vi mener det er viktig at det gjøres en helhetlig beslutning for indikasjonen ikke-småcellet lungekreft og at de ulike metodevurderingene som er levert inn på denne indikasjonen ses i sammenheng. Vi har utarbeidet en rapport der vi har justert våre analyser for ikke-plateepitelkarsinom og plateepitelkarsinom i forhold til den hovedanalysen som Legemiddelverket har akseptert for Keytruda (pembrolizumab) for ikke-småcellet lungekreft. Resultatene viser at dokumentasjonen for Opdivo er på samme kostnadseffektivitetsnivå som Keytruda. Rapporten er vedlagt dette brevet.

Seleksjon av pasienter vil begrense tilgangen til den delen av populasjonen som er såkalt PD-L1 positive. Dette kan påvirke både budsjettvirkningene og kostnadseffektiviteten. Legemiddelverkets gjeldende vurdering av Opdivo for ikke-plateepitelkarsinom har konkludert negativt på kostnadseffektivitet uavhengig av PD-L1 uttrykk, men kan likevel benyttes til en beslutning som innebærer avgrensninger med tanke på PD-L1 allerede nå. Vi mener at tilleggsanalyser utført av Legemiddelverket på våre PD-L1 data ikke vil tilføre beslutningsgrunnlaget merverdi. Legemiddelverket har imidlertid fått tilgang til våre helseøkonomiske modeller med ulike grader av PD-L1 uttrykk, for pasienter med lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom, slik at tilleggsanalyser er mulig på kort sikt hvis det er ønskelig.

Det er noen negative sider med PD-L1 seleksjon vi mener ikke blir kommunisert tilstrekkelig i rapporten Legemiddelverket har sendt til beslutning og slik det fremstilles i media. PD-L1 er en dynamisk biomarkør og gir ikke samme klare svar med hensyn til å predikere behandlingsrespons slik som for eksempel ulike genmutasjoner gjør (f.eks BRAF eller EGFR genmutasjoner). European Medicines Agency (EMA) påpeker at det er mangel på klare grenseverdier for PD-L1 uttrykk og at det er behov for å utvikle metoder for pasientseleksjon som ikke kun er basert på PD-L1 (EMA/246304/2016).

En konsekvens av seleksjon basert på PD-L1 uttrykk vil derfor være at de som testes risikerer å bli klassifisert som negative selv om de ikke er det (falskt negative). I mangel av en gullstandard er det utfordrende å si noe presist om

andelen som blir klassifisert som falskt negative blant pasienter med ikke-plateepitelkarsinom. Våre data viser imidlertid at pasienter med såkalt negativt PD-L1 uttrykk som responderer på nivolumab har samme responsvarighet som PD-L1 positive<sup>1</sup>. Disse går dermed glipp av potensielt nyttig behandling. PD-L1 seleksjon er av denne grunn forbundet med et helsetap sammenlignet med ingen seleksjon (for ikke-plateepitelkarsinom). Et forsiktig anslag på andelen falskt negative er 10 prosent av de med negativt prøvesvar, dersom grenseverdien går på 1 prosent nivå. Hvis man tar utgangspunkt i 600 ikke-plateepitelkarsinom pasienter i andrelinje tilsvarer dette omtrent 22 pasienter årlig og 110 pasienter over en femårsperiode i norsk klinisk praksis. I tillegg er det en relevant problemstilling at omtrent 20 prosent av andrelinjepopulasjonen ikke er evaluerbare/testbare for PD-L1 uttrykk.

BMS mener at Legemiddelverkets evalueringer generelt legger for stor vekt på usikkerhet knyttet til totale kostnader og for lite vekt på usikkerhet som er til pasientenes fordel.

*Med vennlig hilsen*

*Bristol-Myers Squibb Norway Ltd*



*Hilde Bech, Landssjef BMS Norge*

Vedlagt dokument: "Re-analysis of Opdivo in non-small cell lung cancer"

---

<sup>1</sup> Tabell S5 i vedlegg til: Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643