

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Nivolumab/Ipilimumab (Opdivo/Yervoy)

ID2023_005

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom.

16.10.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverkets rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til Legemiddelverket før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Forenklet metodevurdering (Løp D) av nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi. Bestilling fra bestillerforum som følger:

ID2023_005: Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.

Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (BMS).

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_005: Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.
Legemiddelfirma	Bristol Myers Squibb (BMS)
Preparat	Opdivo og Yervoy i kombinasjon med to doser kjemoterapi
Virkestoff	Nivolumab og ipilimumab
ATC kode	L01F F01 (nivolumab) og L01F X04 (ipilimumab)
Aktuell indikasjon	OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner. I denne metodevurderingen er det en subgruppe av den aktuelle indikasjonen som spesifisert i bestillingen som vurderes (se over).
Virkningsmekanisme	PD-1 hemmer (nivolumab) og CTLA-4 hemmer (ipilimumab)
Dosering	<u>Nivolumab</u> : 360 mg administrert intravenøst hver 3. uke <u>Ipilimumab</u> : 1 mg/kg administrert intravenøst hver 6. uke <u>Platinabasert kjemoterapi</u> : karboplatin (AUC 6) og paklitaksel 200 mg/m ² , administrert hver 3. uke. Etter 2. syklus med kjemoterapi er fullført fortsettes behandling med 360 mg nivolumab hver 3. uke og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke. Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Sykdom

Metastatisk PD-L1 negativ, plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	
Om sykdommen	Metastatisk PD-L1-negativ, plateepitel NSCLC er en ikke kurerbar sykdom med en rapportert 5-års relativ overlevelse på 7,8 % i 2022. PD-L1 negative svulster har dårligere prognose enn PD-L1 positive svulster ved behandling med immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi. Røyking er fortsatt hovedårsaken til utvikling av lungekreft.
Pasientgrunnlag i Norge	Det er flere tilgjengelige innspill på pasientantall aktuelle for metoden i norsk klinisk praksis, og disse varierer en del i sine estimater. I budsjettberegningene bruker Legemiddelverket 50 pasienter i sine beregninger, men understreker at dette er et svært usikkert anslag.
Behandling i norsk klinisk praksis	Pasienter som har PD-L1 uttrykk < 1 % regnes som PD-L1 negative og disse behandles i dag i førstelinje metastatisk setting med pembrolizumab i kombinasjon med fire sykluser kjemoterapi. Hvis metoden innføres, vil nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi være et alternativ til dagens kombinasjonsbehandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje metastatisk NSCLC for pasienter med plateepitel karsinom og PD-L1 uttrykk < 1 %.
Alvorlighet og helsetap	Metastatisk NSCLC er en alvorlig sykdom uten tilgjengelig kurativ behandling. Legemiddelverket har levert en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Klinisk dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon baserer seg på kliniske data fra fase 3 studien CheckMate 9LA som har vurdert effekt og sikkerhet av nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi. Metodevurderingen omfatter kun subgruppen PD-L1 negativ, plateepitel NSCLC fra denne studien. Komparator er pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i tilsvarende subgruppe fra fase 3 studien Keynote 407. Denne kombinasjonen er dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis. Det foreligger nå oppdaterte overlevelsesanalyser fra de to studiene.

Sammenlignet med komparator i CheckMate 9LA, som var kjemoterapi, har nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi en hasardratio for totaloverlevelse på 0,50 (95% KI 0,30-0,83) i subgruppen med PD-L1 negativ, plateepitel NSCLC. Median totaloverlevelse er 15,3 måneder i intervensjonsarmen og 8,0 måneder i komparatorarmen. I tilsvarende subgruppe fra Keynote 407 var median overlevelse 15,0 (95 % KI: 13,2-19,4) måneder i pembrolizumab pluss kjemoterapi armen og 11,0 (95 % KI: 8,7-13,8) i placebo pluss kjemoterapi armen med en hasardratio på 0,83 (95 % KI: 0,61-1,13). I Keynote 407 studien var Kaplan-Meier kurven for intervensjonsarmen og komparatorarmen overlappende i motsetning til kurvene med nivolumab og ipilimumab hvor forskjellen mellom intervensjon og komparator var tydeligere. En medisinsk fagekspert har spilt inn at gitt sykdommens alvorlighet og mulig

gevinst i denne gruppen så er bivirkningsprofilen for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi håndterbar.

Det har kommet innspill fra det medisinske fagmiljøet (1) på at dette er en behandling de ønsker å ha tilgang til, og de mener at tilgjengelige effektdata er lovende sett i sammenheng med at pasienter i den aktuelle subgruppen responderer dårlig på dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis som er pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Legemiddelkostnader

Legemiddelverket har oppsummert legemiddelkostnader for behandling med nivolumab og ipilimumab sammenlignet med pembrolizumab for metastatisk PD-L1 negativ plateepitel NSCLC i første behandlingslinje. Kostnader knyttet til kjemoterapi er ikke tatt med da de er lave. Legemiddelverket har beregnet legemiddelkostnaden per pasient, behandlet med de to regimene, med utgangspunkt i maksimal AUP, uten mva.:

Nivolumab og ipilimumab: 976 901 NOK med gjennomsnitt behandlingstid 10 måneder og vekt 70 kg

Pembrolizumab: 997 291 NOK med gjennomsnitt behandlingstid 10 måneder

Det foreligger forhandlede, rabatterte priser på legemidlene og dette vil inngå i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Budsjettvirkning

Dersom kombinasjonsbehandlingen med nivolumab og ipilimumab i kombinasjon med to doser kjemoterapi innføres som et alternativ til pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i aktuell subgruppe er budsjettvirkningene basert på maksimal AUP mva. små.

Budsjettberegninger med rabatterte priser vil inngå i eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Klinisk dokumentasjon	5
Legemiddelkostnader	6
Budsjettvirkning	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	7
LOGG	8
1 BAKGRUNN	9
1.1 Metastatisk plateepitel, PD-L1-negativ ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) – første linje	9
1.2 Pasientgrunnlag	10
1.3 Dagens behandling av metastatisk plateepitel, PD-L1-negativ NSCLC i norsk klinisk praksis	10
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	12
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	12
2.1.1 Intervensjon.....	12
2.1.2 Komparator	15
2.1.3 Innføringsstatus i andre land.....	17
2.1.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon	17
3 LEGEMIDDELKOSTNAD	20
4 BUDSJETTBEREGNINGER	21
REFERANSER	22
Vedlegg 1: Kommentar fra firma	24

Logg

Prosess	
Tidspunkt for godkjenning av indikasjonsutvidelsen	05-11-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	23-01-2023
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-04-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	23-08-2023
Medisinsk(e) fagekspert(er) kontaktet for første gang	18-09-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	0 dager
Rapport ferdigstilt:	31-10-2023
Saksbehandlingstid:	172 dager. Dette innebærer 117 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Anne Jorunn Stokka
Medisinske fagekspert(er):	Tesfaye Madebo Maria Moksnes Bjaanæs
<p>Medisinske fagekspert(er) har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert(er) har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

1 Bakgrunn

Statens legemiddelverk leverte i 2021 en metodevurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner (ID2020_056) (2). Beslutningsforum vedtok 21.06.2021 å ikke innføre metoden med begrunnelse i at det ikke var vist at effekten er like god eller bedre sammenlignet med dagens behandling, og prisen var høyere. Det ble senere (10.01.2022) sendt inn forslag fra Lungekreftforeningen samt innspill fra Bristol Myers Squibb (BMS), om en subgruppeanalyse (PD-L1 negativ og histologi plateepitel). Bestillerforum ga ikke oppdrag om en metodevurdering av subgruppen da det på daværende tidspunkt ikke forelå ny dokumentasjon eller endret pris.

Basert på nytt forslag fra BMS om å vurdere subgruppen fordi det nå foreligger oppdaterte overlevelseshdata ble det bestilt en forenklet metodevurdering (løp D) for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelkarsinom.

Tabell 1. Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2023_005: Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.
Godkjent indikasjon	OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner. I denne metodevurderingen er det en subgruppe av den aktuelle indikasjonen som er bestillingen (se over).
PICO definert av bestillingen	
Populasjon	Pasienter med metastatisk PD-L1 negativt plateepitelkarsinom i lunge
Intervensjon	Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi
Komparator	Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (fra studien Keynote 407)
Utfallsmål relevante for denne metodevurderingen	OS sikkerhet

1.1 Metastatisk plateepitel, PD-L1-negativ ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) – første linje

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør omtrent 10 % av alle nye krefttilfeller (3). Det er også den krefttypen som tar flest liv i Norge. Lungekreft kan deles inn i

to grupper: Småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvor sistnevnte utgjør 80-85 % av tilfellene. Av disse igjen utgjør plateepitelkarsinom 25-30 % av NSCLC. Omtrent 30 % av NSCLC tilfellene er PD-L1 negative ifølge en medisinsk fagekspert.

I 2022 ble det registret 3 604 nye tilfeller av lungekreft (4). Median alder ved diagnostidspunkt var 71 år for både menn og kvinner i perioden 2014-18 (3). I 2022 var 5-års relativ overlevelse for NSCLC omtrent 30 % i Norge, mens for metastatisk sykdom (stadium IV) var den 7,8 % (4). To medisinske fagekspertene nevner at det i flere andre studier er vist at pasienter med PD-L1 negative svulster har dårligere prognose enn PD-L1 positive svulster ved behandling med immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi. Røyking er fortsatt hovedårsaken til utvikling av lungekreft.

Andelen pasienter med NSCLC som får kurativt rettet behandling øker, men for metastatisk NSCLC er kurativ behandling ikke mulig. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling bestående av immunterapi eller konvensjonell kjemoterapi er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom. Målsetningen med behandlingen er livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende (3).

1.2 Pasientgrunnlag

BMS har anslått at 20-30 pasienter med metastatisk plateepitel, PD-L1-negativt NSCLC er aktuelle for kombinasjonsbehandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi. Dette tallet avviker en del fra innspill Legemiddelverket har fått fra medisinske fagekspertene som oppgir en årlig insidens på 270-300 pasienter med metastatisk PD-L1 negativ, plateepitel NSCLC basert på tall i årsrapporten for lungekreft (4). En av fagekspertene påpeker at minst 50 % av disse pasientene ikke er aktuelle for behandling med intervensjonen på grunn av alder, komorbiditet eller allmenntilstand og estimerer maksimalt 130 pasienter per år som aktuelle for behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi. I et Forslag fra Lungekreftforening (ved medisinsk fagekspert), datert 10-01-22, om nasjonal metodevurdering av den aktuelle subgruppen, ble det antatt at 20-30 pasienter årlig er aktuell for metoden (5). I den forrige metodevurderingen av hele CheckMate 9LA populasjonene ble det anslått et tentativt antall mellom 0-50 pasienter som aktuelle for metoden (2). Disse anslagene varierer mye i størrelse og viser at det er knyttet stor usikkerhet til det faktiske årlige pasientantallet som er aktuelle for behandling med metoden i norsk klinisk praksis. I budsjettberegningene i kapittel 4 benytter Legemiddelverket 50 pasienter i sine beregninger, men understreker at dette er et svært usikkert anslag.

1.3 Dagens behandling av metastatisk plateepitel, PD-L1-negativ NSCLC i norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for lungekreft, mesoteliom og thymom, sist oppdatert i juli, 2023 (3).

Alle pasienter med plateepitel NSCLC skal testes for PD-L1 uttrykk på tumorcellene. Pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi, samt eventuelt stråleterapi avhengig av kliniske og radiologiske forhold (som for eksempel truende sentral tumor). For pasienter som har et PD-L1 uttrykk $\geq 50\%$ kan immunterapi som monoterapi vurderes. Pasienter som har PD-L1 uttrykk $< 1\%$ regnes som PD-L1 negative og disse behandles i dag i førstelinje metastatisk setting med pembrolizumab i kombinasjon med fire sykluser kjemoterapi (platinum dublett).

Hvis metoden innføres, vil nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi være et alternativ til dagens kombinasjonsbehandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje metastatisk NSCLC for pasienter med plateepitelkarsinom og PD-L1 uttrykk < 1 %.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

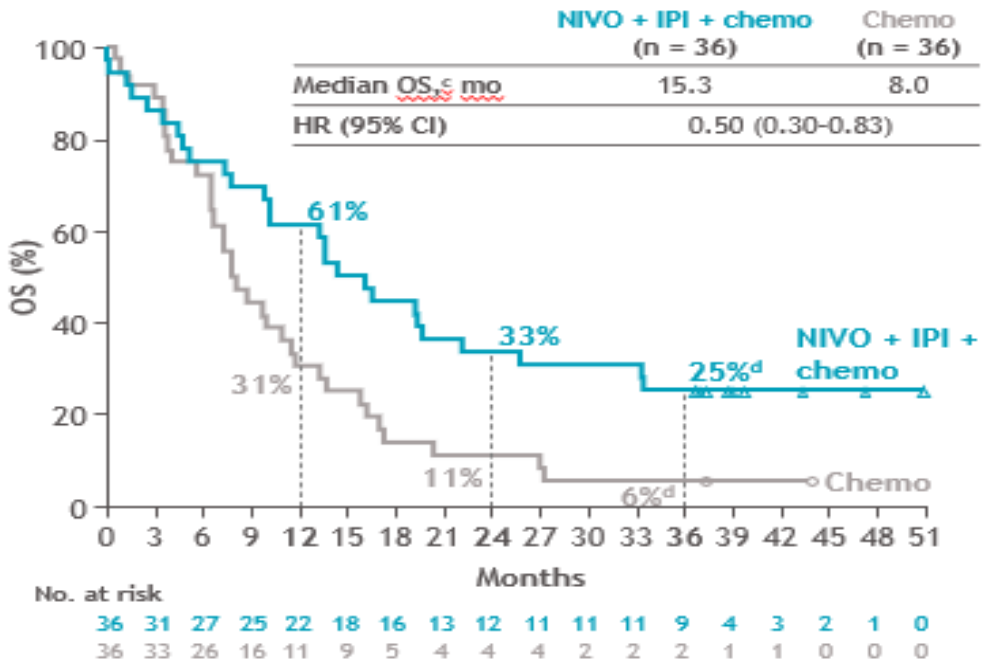
Innsendt dokumentasjon består av data fra subgruppen PD-L1 negativ, plateepitel NSCLC fra den pivotale studien CheckMate 9LA, samt støttstudien CheckMate 227. I tillegg har BMS sendt inn data for tilsvarende subgruppe fra studien Keynote 407 hvor intervensjonen var pembrolizumab pluss kjemoterapi. Sistnevnte er dagens standardbehandling for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis.

2.1.1 Intervensjon

CheckMate 9LA er den pivotale studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) (Tabell 2). Støttstudien CheckMate 227 var en del av dokumentasjonsgrunnlaget som ble vurdert av EMA, og er også en del av dokumentasjonen som BMS har sendt inn for denne metodevurderingen. Legemiddelverket har derfor valgt å også oppsummere denne studien i tabellen under, men gjør samtidig oppmerksom på at intervensjonen i CheckMate 227 studien var nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, uten kjemoterapi.

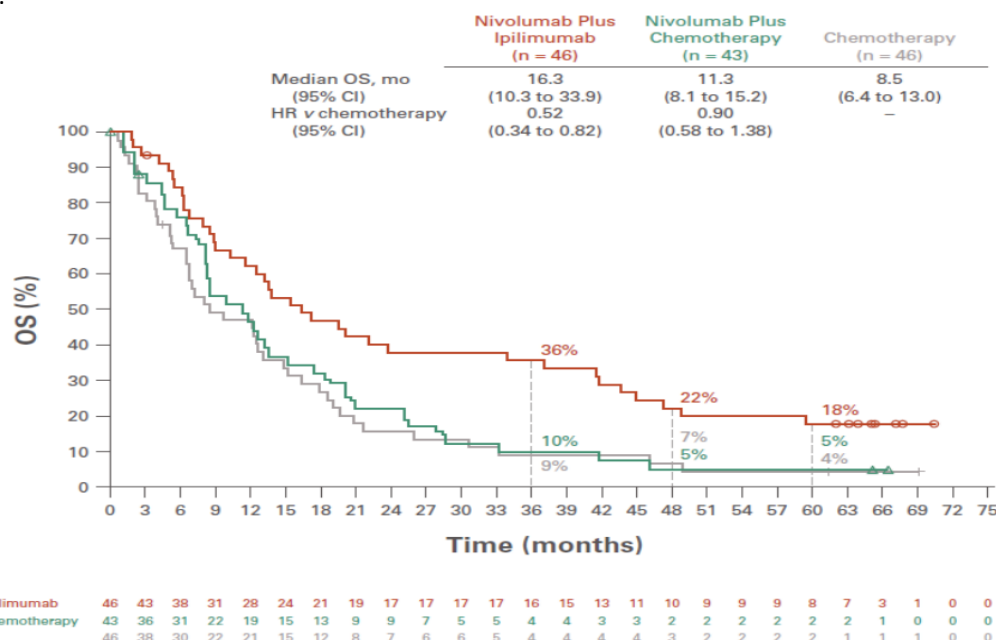
Tabell 2. Oversikt over den kliniske studien CheckMate 9LA og støttstudien CheckMate 227 oppsummert fra preparatomtalen for nivolumab (Opdivo) og EMAs vurderingsrapport (EPAR) (6-8) samt innsendt dokumentasjon fra BMS.

CheckMate 9LA – pivotal studie (ID: NCT3215706)	
Studiedesign	Global, randomisert, åpen, fase 3 studie
Populasjon	<p>Viktige inklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IV eller tilbakevinnende ikke-plateepitelkarsinom eller plateepitelkarsinom NSCLC • ECOG-funksjon 0-1 • ingen tidligere systemisk kreftbehandling • kjent PD-L1 uttrykk <p>Viktige eksklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • pasienter med kjent sensitiverende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner • aktive hjernemetastaser <p>Pasienter ble stratifisert etter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologi (plateepitelkarsinom vs. ikke-plateepitelkarsinom) • PD-L1-uttrykk i tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) • kjønn (menn vs. kvinner) <p>Karakteristikk ved studiepopulasjonen: Median alder 65 år, 70 % menn. Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (31 %) eller 1 (68 %), 37 % hadde PD-L1 $< 1\%$, 31 % hadde histologi av typen plateepitelkarsinom, 17 % hadde hjernemetastaser og 86 % var nåværende/tidligere røykere.</p> <p>Beskrivelsen over omhandler <u>hele</u> studiepopulasjonen (n = 719), men subgruppen (PD-L1 negativ, plateepitel) som er aktuell for denne metodevurderingen består av et utvalg, totalt 72 pasienter med <u>baseline</u> karakteristikk sammenlignbare med ITT populasjonen.</p>
Intervensjon	<p><u>Nivolumab</u>: 360 mg administrert intravenøst hver 3. uke</p> <p><u>Ipilimumab</u>: 1 mg/kg administrert intravenøst hver 6. uke</p> <p><u>Platinabasert kjemoterapi</u>: karboplatin (AUC 6) og paklitaksel 200 mg/m², administrert hver 3. uke.</p>

	<p>Etter 2. syklus med kjemoterapi er fullført fortsettes behandling med 360 mg nivolumab hver 3. uke og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke.</p> <p>Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.</p>															
Komparator	<p><u>Platinabasert kjemoterapi</u> (carboplatin AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m²) administrert hver 3. uke i fire sykluser.</p>															
Utfallsmål	<p>Det primære utfallsmålet var totaloverlevelse (OS).</p>															
Effekt	<p>Resultatene for effekt som presenteres her er for subgruppen PD-L1 negativ plateepitelkarsinom, med totalt 72 pasienter.</p> <p>Ved siste publiserte analyse for totaloverlevelse i studie CheckMate 9LA var median oppfølging i studien 42,6 måneder (minimum oppfølgingstid 36,1 måned). Sammenlignet med kjemoterapi har nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi en hasardratio for totaloverlevelse rapportert til 0,50 (95 % KI 0,30-0,83) for denne subgruppen. Median totaloverlevelse er 15,3 måneder i intervensjonsarmen og 8,0 måneder i komparatorarmen.</p> <p>Median behandlingstid for hele populasjonen i studien var 6,05 måneder for intervensjonsarmen.</p>  <table border="1" data-bbox="635 1070 1337 1214"> <thead> <tr> <th></th> <th>NIVO + IPI + chemo (n = 36)</th> <th>Chemo (n = 36)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median OS, ^c mo</td> <td>15.3</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td> <td colspan="2">0.50 (0.30-0.83)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="379 1653 1289 1736"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. at risk</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NIVO + IPI + chemo</td> <td>36 31 27 25 22 18 16 13 12 11 11 11 9 4 3 2 1 0</td> </tr> <tr> <td>Chemo</td> <td>36 33 26 16 11 9 5 4 4 4 2 2 2 1 1 0 0 0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Figur 1. Totaloverlevelse for PD-L1 negativ pasienter med plateepitelkarsinom i CheckMate 9LA.</p>		NIVO + IPI + chemo (n = 36)	Chemo (n = 36)	Median OS, ^c mo	15.3	8.0	HR (95% CI)	0.50 (0.30-0.83)		No. at risk		NIVO + IPI + chemo	36 31 27 25 22 18 16 13 12 11 11 11 9 4 3 2 1 0	Chemo	36 33 26 16 11 9 5 4 4 4 2 2 2 1 1 0 0 0
	NIVO + IPI + chemo (n = 36)	Chemo (n = 36)														
Median OS, ^c mo	15.3	8.0														
HR (95% CI)	0.50 (0.30-0.83)															
No. at risk																
NIVO + IPI + chemo	36 31 27 25 22 18 16 13 12 11 11 11 9 4 3 2 1 0															
Chemo	36 33 26 16 11 9 5 4 4 4 2 2 2 1 1 0 0 0															
Bivirkninger	<p>Preparatomtalen angir at de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), på tvers av tumortyper (kombinert datasett n=2 094) var fatigue, utslett, diaré, kvalme, kløe, muskel- og skjelettsmerter, feber, hoste, redusert appetitt, oppkast, dyspné, forstoppelse, leddsmerter, abdominalsmerter, hypotyreose, hodepine, infeksjon i øvre luftveier,</p>															

	<p>ødem og svimmelhet. Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 67 % for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), med 0,7 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlene.</p>
<p>CheckMate 227 – støttestudie (ID: NCT02477826)</p>	
Studiedesign	<p>Global, randomisert (1:1:1), åpen, fase 3 studie.</p> <p>Studien besto av to deler (A og B, randomisert separat), fokus for denne metodevurderingen er en subgruppe (plateepitelkarsinom og PD-L1 negativ) av del B som randomiserte (1:1:1) pasienter med PD-L1 uttrykk < 1 %.</p>
Populasjon	<p>Viktige inklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IV eller tilbakevinnende ikke-plateepitelkarsinom eller plateepitelkarsinom NSCLC • ECOG-funksjon 0-1 • ingen tidligere systemisk kreftbehandling • kjent PD-L1 uttrykk <p>Viktige eksklusjonskriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • pasienter med kjent sensitiverende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner • ubehandlede hjernemetastaser <p>Pasientene ble stratifisert etter tumorhistologi.</p> <p>Karakteristikk ved studiepopulasjonen: Median alder var 64 år og hovedandelen av pasientene var menn (69 %). Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (34 %) eller 1 (66 %), 31 % hadde histologi av typen plateepitelkarsinom og 85 % var nåværende/tidligere røykere. N = 1 789.</p> <p>Beskrivelsen omhandler hele studiepopulasjonen (n= 550), men subgruppen som er aktuell for denne metodevurderingen (PD-L1 negativ, plateepitel) består av et utvalg, totalt 135 pasienter.</p>
Intervensjon	<p><u>Arm 1</u> Nivolumab: 3 mg/kg administrert intravenøst hver 2. uke Ipilimumab: 1 mg/kg administrert intravenøst hver 6. uke</p> <p><u>Arm 2</u> Nivolumab: 360 mg administrert intravenøst hver 3. uke Kjemoterapi: gemcitabin med cisplatin eller karboplatin administrert hver 3. uke i maks fire sykluser</p> <p>Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.</p>
Komparator	<p><u>Arm 3</u> Kjemoterapi: gemcitabin med cisplatin eller karboplatin administrert hver 3. uke i maks fire sykluser</p>
Utfallsmål	<p>Det primære utfallsmålet var totaloverlevelse (OS).</p>
Effekt	<p>Resultatene for effekt som presenteres her er for subgruppen PD-L1 negativ plateepitelkarsinom, med totalt 135 pasienter.</p> <p>Ved siste overlevelsesanalyse var median oppfølging på 66,7 måneder, med 61,3 måneder minimum oppfølging. Oppdaterte overlevelsesdata rapporterer median totaloverlevelse på 16,3 (95% KI 10,3-33.9)</p>

for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, 11,3 (95% KI 8,1-15,2) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi og 8,5 (95% KI 6,4-13,0) for kjemoterapi alene. Hasardratio for totaloverlevelse var 0,52 (95% KI 0,34-0,82) for nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi.



Figur 2. Totaloverlevelse for PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom, CheckMate 227.

Bivirkninger	Rapporterte bivirkninger er tilsvarende som beskrevet for den pivotale studien (CheckMate 9LA).
--------------	---

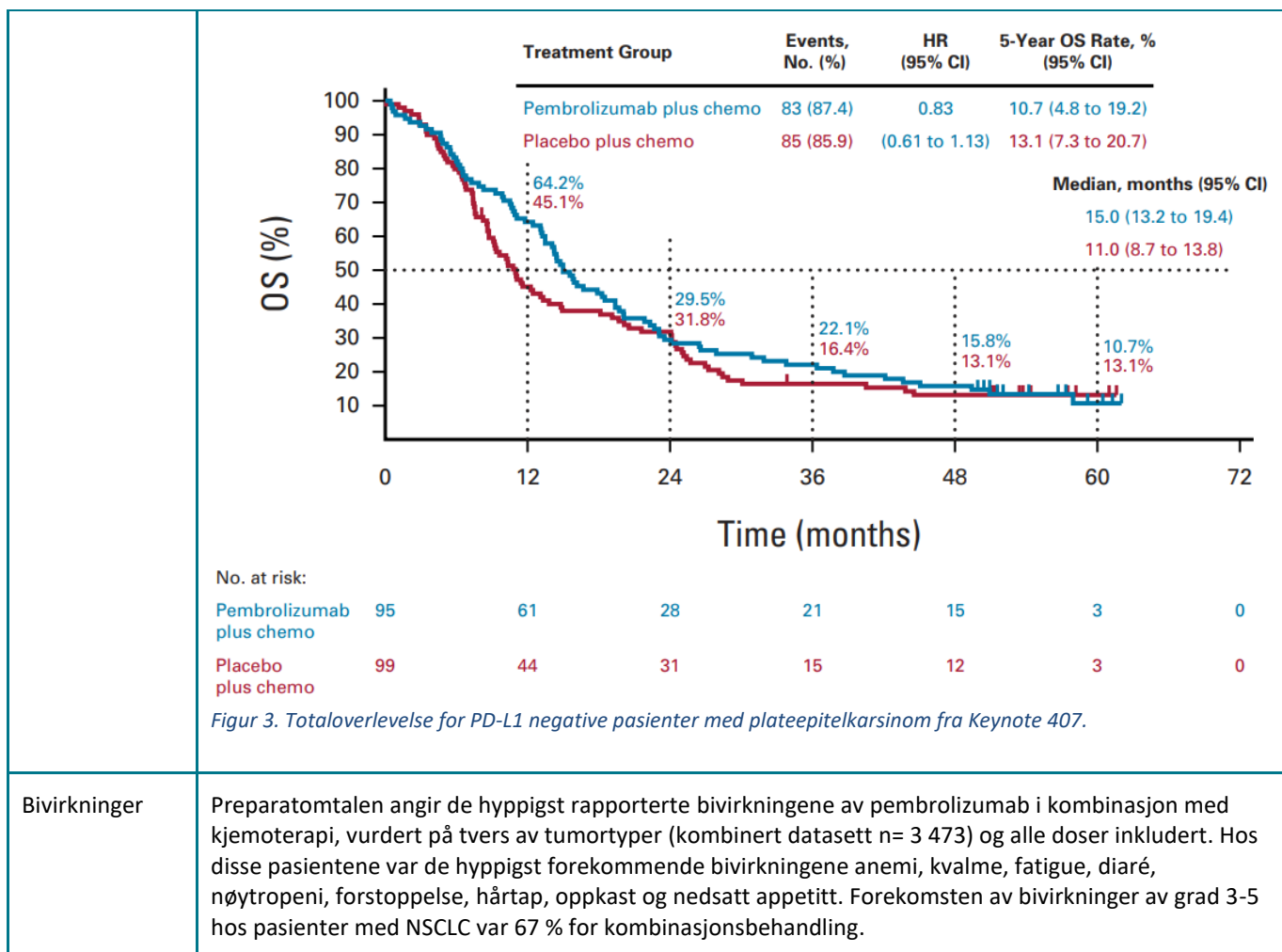
2.1.2 Komparator

Pembrolizumab er i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel indisert til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne. Behandlingen er uavhengig av PD-L1 uttrykk. Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og kjemoterapi er standard førstelinjebehandling for metastatisk PD-L1 negativ plateepitel NSCLC i norsk klinisk praksis i dag. Tabellen under beskriver Keynote 407 studien som ligger til grunn for den godkjente indikasjonen.

Tabell 3. Oversikt over den kliniske studien Keynote 407 oppsummert fra preparatomtalen for pembrolizumab (Keytruda) (9) og (10) samt innsendt dokumentasjon.

Keynote 407 (ID: NCT02775435)	
Studiedesign	Global, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3 studie
Populasjon	Viktige inklusjonskriterier <ul style="list-style-type: none"> Metastatisk plateepitel NSCLC ECOG-funksjon 0-1 ingen tidligere systemisk kreftbehandling mot metastatisk sykdom kjent PD-L1 uttrykk Viktige eksklusjonskriterier

	<ul style="list-style-type: none"> Ingen symptomatiske hjernemetastaser <p>Pasienter ble stratifisert etter:</p> <ul style="list-style-type: none"> PD-L1-uttrykk i tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) Utprøvers valg av paklitaksel eller nab-paklitaksel Geografisk region (Øst-Asia vs. ikke-Øst-Asia) <p>Karakteristikkene til studiepopulasjonen: median alder 65 år, 81 % menn. ECOG funksjonsstatus var 0 (29 %) eller 1 (71 %). 8 % hadde behandlede hjernemetastaser ved baseline. 35 % hadde PD-L1-uttrykk $< 1\%$, 19 % var øst-asiatiske og 60 % fikk paklitaksel. 92 % var nåværende eller tidligere røykere.</p> <p>Beskrivelsen over omhandler <u>hele</u> studiepopulasjonen (n = 559), men subgruppen (PD-L1 negativ, plateepitel) som er aktuell for denne metodevurderingen består av et utvalg, <u>totalt 194 pasienter.</u></p>
Intervensjon	<p><u>Pembrolizumab</u> 200 mg og karboplatin AUC 6 mg/ml/min på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser <u>Platinabasert kjemoterapi</u>: paklitaksel 200 mg/m² på dag 1 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser, eller nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers-syklus i 4 sykluser.</p> <p>Etter 4 sykluser med kjemoterapi er fullført fortsettes behandling med pembrolizumab 200 mg hver 3. uke.</p> <p>Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.</p>
Komparator	Placebo og kjemoterapi som beskrevet for intervensjon.
Utfallsmål	De primære utfallsmålene var totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS).
Effekt	<p>Resultatene for effekt som presenteres her er for subgruppen PD-L1 negativ plateepitelkarsinom, med totalt 194 pasienter.</p> <p>Ved siste publiserte analyse for overlevelse var median oppfølging 56,9 måneder. Minimum oppfølgingstid er ikke rapportert. I den aktuelle subgruppen var median overlevelse 15,0 (95 % KI: 13,2-19,4) måneder i pembrolizumab pluss kjemoterapi armen og 11,0 (95 % KI: 8,7-13,8) måneder i placebo pluss kjemoterapi armen. Hasardratio var 0,83 (95 % KI: 0,61-1,13).</p> <p>Pasienter i komparatorarmen ble tilbudt pembrolizumab ved sykdomsprogresjon.</p>



Bivirkninger

Preparatomtalen angir de hyppigst rapporterte bivirkningene av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, vurdert på tvers av tumortyper (kombinert datasett n= 3 473) og alle doser inkludert. Hos disse pasientene var de hyppigst forekommende bivirkningene anemi, kvalme, fatigue, diaré, nøyotropeni, forstoppelse, hårtap, oppkast og nedsatt appetitt. Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 hos pasienter med NSCLC var 67 % for kombinasjonsbehandling.

2.1.3 Innføringsstatus i andre land

Danmark

Medisinrådet har gjennomført en metodevurdering av hele studiepopulasjonen i CheckMate 9LA, men kun innført den aktuelle subgruppen basert på en kostnad-per-QALY-analyse med kjemoterapi som komparator (11). Kombinasjonsbehandlingen med pembrolizumab og kjemoterapi er ikke innført i Danmark.

Sverige

Hele indikasjonen er innført, dvs. uavhengig av PD-L1 status og histologi.

2.1.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

I denne forenklete metodevurderingen oppsummeres baseline karakteristikk og resultater fra studien CheckMate 9LA (intervensjonen) og Keynote 407 (komparator). I tillegg presenteres støttestudien CheckMate227 som var en del av dokumentasjonsgrunnlaget for godkjenning av indikasjonsutvidelsen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi til behandling av lungekreft. Dokumentasjonen fra firma baserer seg på oppdaterte overlevelseshdata fra alle de tre studiene.

To medisinske fageksperter er enige i at pasientene i de aktuelle subgruppene fra de kliniske studiene er tilstrekkelig representative for norsk klinisk praksis, men en av fagekspertene påpeker samtidig at alder er noe høyere i klinisk praksis.

Metastatisk plateepitel NSCLC er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) til å være mellom 11-15 QALY (avhengig av alder; 65-71 år) i metodevurderingen av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi for pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC (12).

Det er flere begrensninger og usikkerheter knyttet til innsendt dokumentasjon. Det er en liten subgruppe fra den pivotale studien CheckMate 9LA som vurderes mot en subgruppe fra en annen klinisk studie hvor intervensjonen er pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (Keynote 407). BMS har levert en indirekte sammenlikning av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi sammenlignet med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi for den aktuelle subgruppen, men Legemiddelverket har ikke vektlagt resultatene fra denne. Legemiddelverket har kun tilgang på aggregerte baseline karakteristikk fra hele studiepopulasjonen og grunnlaget for å vurdere pasientpopulasjonene på tvers de to studiene og egnethet for indirekte sammenligninger mellom de to subgruppene er derfor begrenset. Samtidig var både CheckMate 9LA og Keynote 407 studiene stratifisert for PD-L1 < 1 %, CheckMate 9LA var også stratifisert for histologi, mens Keynote 407 inkluderte kun pasienter med histologi plateepitel. Kurvene fra CheckMate 227 indikerer at behandling med dobbelt immunterapi (nivolumab og ipilimumab) versus enkel immunterapi (nivolumab) i kombinasjon med kjemoterapi ser ut til å gi en langtidsgevinst for enkelte pasienter. Dette effekten er ikke like tydelig i CheckMate 9LA hvor det er få pasienter igjen i studien og oppfølgingstiden er kortere.

Andelen uønskede hendelser er høyere i intervensjonsarmene i begge studiene (CheckMate 9LA og Keynote 407) sammenlignet med kjemoterapi alene. I den forrige metodevurderingen av hele ITT populasjonen fra CheckMate 9LA leverte BMS indirekte sammenlikning av noen utvalgte kategorier av uønskede hendelser (behandlingsrelaterte grad 3-5, behandlingsrelaterte grad 1-5 og behandlingsrelaterte grad 1-5 som medførte seponering) (2). Sammenlikningene til BMS viste ingen statistisk signifikant forskjell i de undersøkte kategoriene. Medisinske fageksperter legemiddelverket har vært i kontakt med mener at bivirkningsprofilen med nivolumab kombinert med ipilimumab og kjemoterapi er håndterbar, gitt sykdommens alvorlighet og mulig gevinst i denne gruppen. Dette er basert på erfaring innenfor andre terapiområder med dobbel immunterapi behandling samt god erfaring med kombinasjonen immunterapi og kjemoterapi.

Legemiddelverket har over kort presentert de indirekte analysene for bivirkninger fra forrige metodevurdering for hele ITT populasjonen, noe som er relevant fordi bivirkninger ikke opptre eller er avhengig av PD-L1 uttrykk. Det er derimot ikke relevant å se på effektanalysen for hele ITT populasjonen, da effekten varierer med PD-L1 uttrykk.

Basert på tilgjengelig informasjon og utfordringer med å sammenligne på tvers av undergrupper i studier er det ikke mulig å vurdere hvorvidt behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi har bedre eller lik effekt sammenlignet med dagens standardbehandling med pembrolizumab i kombinasjon kjemoterapi hos pasienter med metastatisk PD-L1 negativ plateepitelkarsinom i lunge.

Det har kommet innspill fra det medisinske fagmiljøet på at kombinasjonen nivolumab og ipilimumab er en behandling de ønsker at pasienter skal ha tilgang til og de mener at tilgjengelige effektdata er lovende

sett i sammenheng med at pasienter i den aktuelle subgruppen responderer dårlig på dagens standardbehandling som er pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (1). Ifølge en medisinsk fagekspert er det spesielt «halen» i Kaplan-Meier kurvene for totaloverlevelse for nivolumab i kombinasjonen ipilimumab (Figur 1 og Figur 2) sammenlignet med pembrolizumab (Figur 3) i den aktuelle subgruppen som er interessant og positiv. Denne langtidseffekten som oppnås hos enkelte pasienter har man også erfart ved nivolumab og ipilimumab behandling av melanom, og funnene beskrives som lovende for pasienter med PD-L1-negativ plateepitel NSCLC.

3 Legemiddelkostnad

BMS ønsker ikke å tilgjengeliggjøre data på gjennomsnittlig behandlingstid for nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og kjemoterapi fra CheckMate 9LA studien. For pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi legger BMS til grunn en gjennomsnittlig behandlingstid på 10 måneder. Sistnevnte er basert på Legemiddelverket sin metodevurdering av klinisk dokumentasjon fra Keynote 407 studien (12). For å kunne synliggjøre og sammenligne kostnader per pasient for de to behandlingene velger Legemiddelverket å legge til grunn 10 måneder i sine beregninger av behandlingstid og budsjett. Legemiddelverket bemerker at dette er en pragmatisk løsning som ikke helt reflekterer innspillene fra medisinske fageksperter. En medisinsk fagekspert bekrefter at en vekt på 70 kg som BMS har benyttet i sine analyser er representativ for denne pasientgruppen. Legemiddelverket bruker denne vekten også i sine beregninger.

Legemiddelprisene i BMS sin innsendte grunnanalyse er hentet fra Legemiddelverkets offentlige prisdatabase, og er i henhold til gjeldende retningslinjer basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten mva. Ti måneders behandlingstid tilsvarer omtrent 15 doser nivolumab (360 mg Q3W) og omtrent 7,5 doser ipilimumab (1 mg/kg Q6W) og omtrent 15 doser pembrolizumab (200 mg Q3W). Dosering av legemidlene er i henhold til preparatomtalene. Kostnader knyttet til to sykluser med kjemoterapi er ikke inkludert i beregningene da disse kostnadene er begrenset og sammenlignbare mellom de to behandlingregimene.

Tabell 4. Legemiddelkostnad per pasient. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Dose	Kostnad per dose (NOK)	Kostnad per pasient (NOK) basert på 10 måneders behandlingstid
Nivolumab	360 mg/dose	40 151	602 265,6
Ipilimumab	70 mg (1 mg/kg/dose)	49 951,4	374 635,4
Totalt nivolumab + ipilimumab	---	90 102,4	976 901
Pembrolizumab	200 mg/dose	66 486,1	997 291
Total merkostnad for nivolumab + ipilimumab	---		-20 390

Det foreligger forhandlede, rabatterte priser på legemidlene og dette vil inngå i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

4 Budsjettberegninger

Det er knyttet stor usikkerhet til det faktiske antallet pasienter som er aktuelle for behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket benytter et anslag på 50 pasienter i budsjettberegningene, basert på en totalvurdering fra de ulike innspillene (se kapittel 1.2).

Basert på usikkerheten i pasientantall er budsjettberegningene svært usikre og forenklete.

Tabell 5. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av nivolumab i kombinasjon ipilimumab og kjemoterapi til behandling av PD-L1 negativ, plateepitel NSCLC (NOK, maksimal AUP inkludert mva).

År	2024	2025	2026	2027	2028
Antall pasienter	50	50	50	50	50
Nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi innført	61 056 311	61 056 311	61 056 311	61 056 311	61 056 311
Nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi ikke innført	62 330 700	62 330 700	62 330 700	62 330 700	62 330 700
Potensiell budsjettvirkning av innføring	-1 274 389	-1 274 389	-1 274 389	-1 274 389	-1 274 389

Det foreligger forhandlede, rabatterte priser på legemidlene og budsjettberegninger basert på dette vil inngå i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Statens legemiddelverk, 31-10-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Anne Jorunn Stokka
saksutreder

Referanser

1. Metoder N. Nye metoder: Innspill til metoder 2023 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/Sak%20006-23%20Innspill%20fra%20kliniker%20-%20ID2023_005.docx.pdf.
2. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i første omgang (ID2020_056). 2021 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_056_Nivolumab_Opdivo_Ipilimumab%20ved%20NSCLC%20uten%20EGFR%20eller%20ALK_metodevurdering_off%20versjon_opdatert.pdf.
3. Helsedirektoratet. Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>.
4. Krefregisteret. Årsrapport 2022: Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft 2022 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2023/arsrapport-2022-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf>.
5. Metoder N. Forslag til Nye Metoder: Ipilimumab og Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse (ID2020_056) [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-nivolumab-opdivo-indikasjon-x>.
6. Agency EM. European Public Assessment Report - Opdivo 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1783-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. John T CT, Dols MC, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. Clinical outcomes in patients (pts) with tumor PD-L1 < 1% with first-line (1L) nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI)+2 cycles of chemotherapy (chemo) vs chemo alone for metastatic NSCLC (mNSCLC): Results from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology*. 2022;33:1034.
8. Legemiddelverk S. Preparatomtale - Opdivo [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf.
9. Legemiddelverk S. Preparatomtale - Keytruda [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf.
10. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gumus M, Vicente D, Mazieres J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1999-2006.
11. Medicinraadet. Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab og kemoterapi. 2022 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/n/nivolumab-opdivo-i-komb-med-ipilimumab-og-kemoterapi-til-1-linjebehandling-af-nsclc>.
12. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft (ID2018_125) 2020 [Available from:

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_125 Pembrolizumab Keytruda 1L-metastatisk%20NSCLC%20i%20kombo_%20rapport%201%20av%202-%20hurtig%20MV_offentlig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_125_Pembrolizumab_Keytruda_1L-metastatisk%20NSCLC%20i%20kombo_%20rapport%201%20av%202-%20hurtig%20MV_offentlig.pdf).

Vedlegg 1: Kommentar fra firma



Bristol Myers Squibb, Lysaker Torg 35
Kontakt: Pilar Martin-Vivaldi
Pilar.vivaldi@bms.com

Kommentarer til Legemiddelverkets revurdering av hurtig metodevurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelkarsinom. Subgruppeanalyse.

Bristol Myers Squibb takker for innsendt forenklet rapport og anledning til å kommentere. Rapporten fra Legemiddelverket bekrefter at kombinasjonsbehandling med nivolumab, lavdose ipilimumab og kjemoterapi er et ønsket behandlings alternativt i norsk klinisk praksis.

Legemiddelkostnad

Legemiddelverket la til grunn samme behandlingsslengde for nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi som for pembrolizumab i kombinasjon med fire doser kjemoterapi uten å begrunne dette nærmere. Bristol Myers Squibb ønsker å bemerke at behandlingsslengdene var basert på studiedata fra CheckMate 9LA sammenlignet med behandlingsslengden som ble lagt til grunn i Legemiddelverkets metodevurdering av pembrolizumab (ID2018_125).

Legemiddelverkets vurdering av indirekte sammenligninger

Bristol Myers Squibb har ikke innvendinger mot at Legemiddelverket ikke har gått inn i detaljerte beskrivelser av indirekte sammenligninger, men stiller spørsmål ved at analysene og resultatene av disse ikke gjengis i rapporten. Det er et spørsmål om Legemiddelverket på denne måten fratru beslutningstakere muligheten i å vektlegge relevante resultater i beslutningssammenheng. Bristol Myers Squibb beskriver både styrker og svakheter ved de indirekte sammenligningene i innsendt dokumentasjon, og det er opp til beslutningstakere å vektlegge disse eller ikke.

Bristol Myers Squibb benytter anledning til å oppsummere til følgende punkter

- Behandlingsslengde basert på kliniske data og validert av Legemiddelverket bør ikke endres eller justeres uten grunn.
- Alvorlighetskriteriet er oppfylt slik det beskrives i Legemiddelverkets rapport.
- Basert på klinikerinnspill til Legemiddelverket i denne metodevurdering en og data fra kliniske studier har ikke dagens behandlingstilbud tilstrekkelig effekt for denne pasientpopulasjonen.
- Nytttekriteriet er oppfylt basert på oppdaterte data fra kliniske studier, innspill fra Norske klinikere til Legemiddelverket. I Danmark er kombinasjonsbehandling med nivolumab, lav dose ipilimumab og kjemoterapi inkludert i retningslinjene for denne subgruppen. Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og fire doser kjemoterapi er ikke innført i Danmark.

<https://medicinraadet.dk/media/pveh5xlv/mediciner%C3%A5dets-l%C3%A6gemiddelrek-og->



Bristol Myers Squibb, Lysaker Torg 35
Kontakt: Pilar Martin-Vivaldi
Pilar.vivaldi@bms.com

[behandlingsveil-vedr-1-linjebehandling-af-uhelbredelig-ikke-sm%C3%A5cellet-lungekr%C3%A6ft-vers-2-1.pdf](#).

- Kostnadseffektivitetskriteriet kan anses å være oppfylt, dette fordi dagens behandling er kostbar og uten tilstrekkelig effekt for de pasientene som kan være aktuelle for denne behandlingen.