

# Forslag om nasjonal metodevurdering

## Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):**
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

## Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Pilar Martin-Vivaldi
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bristol Myers Squibb Norway
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Pilar.vivaldi@bms.com/+4741034626
Dato for innsending av forslag	01. november 2022

## Opplysninger om metoden som foreslås

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Subgruppeanalyse for en del av [ID2020\\_056](#) hvor beslutning foreligger (1)

### 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Bristol Myers Squibb foreslår en revurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi til førstelinjebehandling av pasientsubgruppen med metastatisk PD-L1-negativ, plateepitelkarsinom i lunge.

Dette med bakgrunn nye analyser på oppdaterte data samt tidligere forslag fra lungkreftforeningen og ifølge beslutning fra Bestillerforum 23.03.2022, der et nytt forslag kunne sendes inn når ny og bedre dokumentasjon og/eller en bedre pris foreligger ([Ipilimumab \(Yervoy\) / Nivolumab \(Opdivo\) - Indikasjon X \(nyemetoder.no\)](#), ID2022\_015).

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Data med lengre oppfølgingstid er nå tilgjengelig både fra CheckMate 9LA (3), CheckMate 227 (4, 5) samt Keynote-407 (6). Preliminære analyser med indirekte sammenligning er presentert som vedlegg tilhørende punkt 17, fritekstrubrikk. Også data fra CheckMate 227 (studie med overlappende pasientpopulasjon og 5 års minimum oppfølging) er nå tilgjengelig.

Resultater av sammenslått analyse (basert på senest tilgjengelig data) av CheckMate 9LA og CheckMate 227 på totaloverlevelse viser en HR på 0.51 (95% CI 0.37-0.71) (se vedlegg i dokumentet til punkt 17).

Den indirekte sammenligningen (basert på senest tilgjengelig data) av sammenslåtte subgrupper fra CheckMate 9LA og CheckMate 227 med Keynote 407 viser en tydelig trend i favør av nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi mot pembrolizumab i kombinasjon med fire doser kjemoterapi, med en Hasard Ratio (95% konfidensintervall) for totaloverlevelse på 0.61 (0.39-0.96) (se vedlegg til punkt 17).

Med bakgrunn i oppdaterte data og analyser samt anbefalinger fra norske klinikere, er det spesielt for pasienter med plateepitelkarsinom og negativt PD-L1 uttrykk det er størst klinisk behov per dags dato.

Det er grunn til å tro at enkelte pasienter i pasientgruppen med metastatisk PD-L1-negativt plateepitelkarsinom i lunge vil ha nytte av denne kombinasjonen.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.\*

Bristol Myers Squibb foreslår en forenklet vurdering av Nivolumab (Opdivo) (360 mg hver tredje uke) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) (1mg/kg hver sjette uke) og to doser kjemoterapi (hver tredje uke) i den angitt pasient populasjon subgruppe.

P pasientsubgruppen med metastatisk PD-L1-negativ, plateepitelkarsinom i lunge

I Nivolumab (Opdivo) (360 mg hver tredje uke) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) (1mg/kg hver sjette uke) og to doser kjemoterapi (hver tredje uke)

C Pembrolizumab i kombinasjon med 4 doser kjemoterapi

O Total overlevelse (OS) samt andre relevante utfallsmål (Objektiv respons rate, progresjonsfri overlevelse) fra relevante RCT (CM9LA, CM227, KN407)

Sett i lys av den begrensede størrelsen på subgruppepopulasjonen (20-30 pasienter), foreslås det at en revurdering av PD-L1 negativ gruppe med plateepitelkarsinom også håndteres som en forenklet metodevurdering, løp D

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

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Pembrolizumab kombinert med 4 sykluser kjemoterapi er i dag standard behandling for alle pasienter med metastatisk NSCLC og PD-L1 uttrykk under 50%. Denne kombinasjonen ble ikke vurdert spesifikt for subgruppen PD-L1 negative og plateepitel histologi, men for hele plateepitel PD-L1<50 populasjonen. (2)

Denne foreslåtte metoden med nivolumab, lavdose ipilimumab og to sykluser kjemoterapi foreslås som et alternativ til dagens førstelinje standard behandling for enkelte pasienter, i den foreslått subgruppen (PD-L1 negative og plateepitel histologi).

Det forventes at foreslått metode vil kunne være tilgjengelig som et alternativ for pasienter med plateepitel uten PD-L1 uttrykk, der denne behandlingen kunne anses som værende bedre enn nåværende standard behandling

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En ny og innovativ metode	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden er innført i flere andre europeiske land, enten for hele indikasjonen eller for noen subgrupper.

I Sverige er metoden innført for hele pasientpopulasjonen. I Danmark er metoden innført for PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom (samme subgruppen som nå foreslås for Norge) (7)

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr som er CE-merket\*

\*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja      Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

Sett i lys av den begrensede størrelsen på subgruppepopulasjonen (20-30 pasienter) og at den opprinnelige metodevurderingen var basert på indirekte sammenligninger, foreslås det at en revurdering av PD-L1 negativ gruppe med plateepitelkarsinom også håndteres som en forenklet metodevurdering, løp D. Det bes videre om at data fra CheckMate 227 inkluderes i vurderingene for å sikre mer robuste subgruppeanalyser basert på relevante langtidsdata.

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja      Nei

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Metoden er omtalt i den Norsk lungekreft gruppe sine nettsider for preparater som har MT men ikke har fått finansiering (enten negativ eller ikke besluttet) p.t.

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja  Nei

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Onkologi

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Avhengig av pasientenes alder, ble alvorlighetsgraden for pasienter med PD-L1<50 og plateepitelkarsinom vurdert av Legemiddelverket til å være mellom 11-15 QALY i metodevurderingen av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi (ID2018\_125). Legemiddelverket gjorde ikke anslag for kostnadseffektivitet eller alvorlighetsgrad for PD-L1<1 populasjon, men det er rimelig å anta en alvorlighetsgrad minst i samme størrelsesorden gitt foreliggende data.

Forventet effekt

Data med lengre oppfølgingstid er nå tilgjengelig både fra CheckMate 9LA (3), CheckMate 227 (4, 5) samt Keynote-407 (6). Preliminære analyser er presentert som vedlegg tilhørende punkt 17, fritekstrubrikk.

Resultater av sammenslått analyse (basert på senest tilgjengelig data) av CheckMate 9LA og CheckMate 227 på totaloverlevelse viser en HR på 0.51 (95% CI 0.37-0.71) (se vedlegg til punkt 17).

Den indirekte sammenligningen (basert på senest tilgjengelig data) av sammenslåtte subgrupper fra CheckMate 9LA og CheckMate 227 med Keynote 407 viser en tydelig trend i favør av nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi mot pembrolizumab i kombinasjon med fire doser kjemoterapi, med en Hazard Ratio (95% konfidensintervall) for totaloverlevelse på 0.61 (0.39-0.96) (se vedlegg til punkt 17).

Sikkerhet og bivirkninger

3-års oppdateringen data fra CheckMate 9LA ga ingen nye signaler med tanke på bivirkninger utover det som allerede er kjent (1). En sammenslått analyse av sikkerhet for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab viste at dette behandlingsregimet er godt tolerert i denne populasjonen, også for pasienter som er over 75 år (8). I opprinnelig søknad for denne indikasjonen ble det utført indirekte sammenligninger av sikkerhet mot KN407 og Legemiddelverket konkluderte med at sikkerhetsprofilen var relativt lik relevante komparatorer med unntak av mot pembrolizumab monoterapi som uansett ikke er en aktuell komparator i dette forslaget til revurdering (ID2020\_056 s.4).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antall pasienter i denne subgruppen er anslått til å være om lag 20-30 pasienter årlig.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten vil være små, siden det antas at en begrenset pasient populasjon vil være egnet for behandlingen (maksimalt 20-30 pasienter)

Norske retningslinjer tilsier en maksimal behandlinglengde med nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab på to år. Den faktiske forventede behandlinglengden med nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab i klinisk praksis forventes å være under ett år.

Legemiddelverket beregnet ikke kostnadseffektiviteten til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi siden opprinnelig bestilling tilsa forenklet metodevurderingsløp med indirekte sammenligninger. I Danmark ble kostnadseffektiviteten i PD-L1 negativ gruppe med plateepitelkarsinom vurdert som akseptabel sammenlignet med kjemoterapi.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

1. Metoder N. ID2020\_056 (<https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-nivololumab-opdivo-indikasjon-v>)
2. Metoder N. ID2022\_015 (<https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-nivololumab-opdivo-indikasjon-x>)
3. Paz-Ares, Luis G., et al. "First-line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations." *Journal of Thoracic Oncology* (2022)..
4. Brahmer JR, Lee J-S, Ciuleanu T-E, Caro RB, Nishio M, Urban L, et al. Five-year survival outcomes with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for metastatic non–small cell lung cancer (NSCLC): Results from CheckMate 227. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17\_suppl):LBA9025-LBA.
5. Borghaei H. First-line nivolumab + ipilimumab in metastatic NSCLC: 5-year survival in CheckMate 227. Presented at the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) North America Conference on Lung Cancer (NACLC) 2022, September 23-25, 2022, Chicago, IL, USA Abstract #87. 2022.
6. Novello. 5-Year Update From Keynote-407: Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Oral presentation ESMO 2022 Abstract 974MO. 2022.
7. Medicinrådet. Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab og kemoterapi, delvis anbefalet 2022 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/nivololumab-opdivo-i-komb-med-ipilimumab-og-kemoterapi-til-1-linjebehandling-af-nscl>].
8. Paz-Ares LG, Ciuleanu T, Pluzanski A, Lee JS, Gainor JF, Otterson GA, et al. Safety of First-line Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of CheckMate 227, CheckMate 568, and CheckMate 817. *J Thorac Oncol*. 2022.

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Bristol Myers Squibb

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

Alle virkestoffene har MT i Norge. Metoden har også MT i Norge.

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Supplerende tekst er i vedlagt dokument

### 18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert.

(Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Pilar Martin-Vivaldi er ansatt hos Bristol Myers Squibb.

Bristol Myers Squibb er MT innehaver av virkestoffene nivolumab og ipilimumab



Fritekstrubrikk-vedlegg

Data med lengre oppfølgingstid er nå tilgjengelig både fra CheckMate 9LA (1), CheckMate 227 (2, 3) samt Keynote-407 (4).

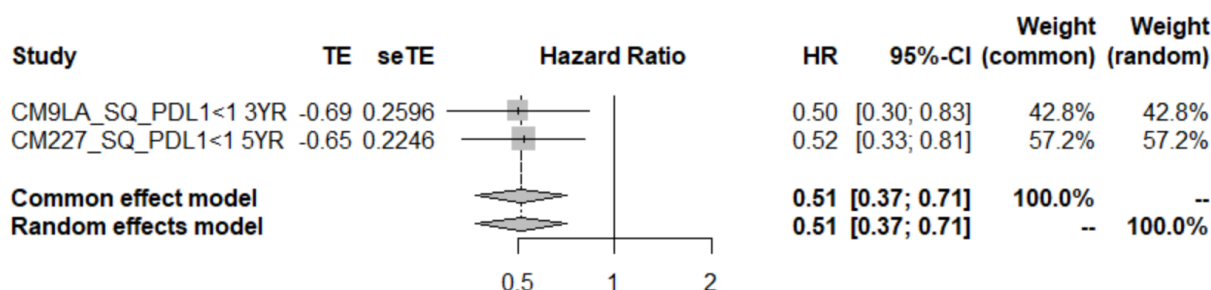
Preliminære analyser basert på senest tilgjengelige data er presentert under.

**Effekt på totaloverlevelse for kombinasjonen nivolumab, ipilimumab og kjemoterapi i denne pasientsubgruppen.**

**a) Resultater av sammenslått analyse av CheckMate 9LA og CheckMate 227.**

For å øke presisjonen på analysene i denne doble sub-populasjonen (histologi og PD-L1) er det utført en meta-analyse av relevant subpopulasjon fra CM227 og CM9LA. Resultatene (Figur 1) viser en HR på 0.51 (95% CI 0.37-0.71).

Figur 1 Pooled effects meta analyse av CM9LA (1) og CM227 (3) PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom.



Heterogeneity:  $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0$ ,  $p = 0.91$

**b) Resultater av en indirekte sammenligning i sammenslått analyse av CheckMate 9LA og CheckMate 227 mot PD-L1 negativ subgruppe av Keynote-407**

Både punkttestimatet og konfidensintervall viser en tydelig trend i favør av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi (Tabell 1).

Tabell 1 Bucher ITC. Indirekte sammenligning av totaloverlevelse

Treatment	Control	Hazard Ratio (HR)	CI lower	CI upper
Pooled CM227&CM9LA SQ PD-L1<1	Chemo	0.51	0.37	0.71
KN407 PD-L1<1 5 YR DBL	Chemo	0.83	0.61	1.13
Buchers ITC indirect treatment comparison vs. KN407 PD-L1<1 5 YR DBL		<b>0.61</b>	<b>0.39</b>	<b>0.96</b>

**Referanser**

1. Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Cobo-Dols M, Bennouna J, Cheng Y, Mizutani H, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4

cycles) in patients (pts) with metastatic non–small cell lung cancer (NSCLC): 3-year update from CheckMate 9LA. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17\_suppl):LBA9026-LBA.

2. Brahmer JR, Lee J-S, Ciuleanu T-E, Caro RB, Nishio M, Urban L, et al. Five-year survival outcomes with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for metastatic non–small cell lung cancer (NSCLC): Results from CheckMate 227. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17\_suppl):LBA9025-LBA.

3. Borghaei H. First-line nivolumab + ipilimumab in metastatic NSCLC: 5-year survival in CheckMate 227. Presented at the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) North America Conference on Lung Cancer (NACLC) 2022, September 23-25, 2022, Chicago, IL, USA Abstract #87. 2022.

4. Novello. 5-Year Update From Keynote-407: Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Oral presentation ESMO 2022 Abstract 974MO. 2022.