

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_103: Ipilimumab (Yervoy)/nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med dMMR («mismatch repair deficient») eller MSI-H («microsatellite instability-high») metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

13.10.2023

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.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

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).

Oppsummering

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab) i kombinasjon med Yervoy (ipilimumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av kombinasjon av nivolumab og ipilimumab i aktuell indikasjon, satt i kontekst med pembrolizumab, som etter innføring 17.01.2022 til førstelinjebehandling er vurdert å være den mest aktuelle komparatoren for metoden.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler nivolumab og ipilimumab til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi. Bestillerforum har gitt oppdrag om en kostnad-nytte-vurdering (ID2020_103).

Legemiddelfirmaet Bristol Myers Squibb (BMS) har levert en kostnad-per-QALY analyse hvor behandling med nivolumab og ipilimumab sammenlignes med en kombinasjon av kjemoterapi. Legemiddelverket har vurdert at pembrolizumab, ikke kjemoterapi som i den innsendte analysen, er den mest aktuelle komparatoren for metodevurderingen. Det foreligger ikke direkte eller indirekte effektsammenligninger mellom intervensjonen og aktuell komparator som kan benyttes for å informere en kostnad-per-QALY analyse. Legemiddelverket har derfor vurdert at oppdraget best kan svares ut som en forenklet metodevurdering.

Behandling av dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft i norsk klinisk praksis

Den mest aktuelle pasientpopulasjonen for metoden, er pasienter som raskt progredierer på/etter (neo)adjuvant behandling med fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi. Disse behandles i dag med pembrolizumab som monoterapi.

Også pasienter som mottar pembrolizumab i førstelinje metastatisk setting, og deretter fluoropyrimidinbasert kjemoterapi i senere linjer omfattes av godkjent indikasjon for metoden. Disse kan være aktuelle for kombinasjonsbehandlingen i tredje linje eller senere, hvor det ikke finnes godt etablerte behandlingstilbud i dag.

Effekt- og sikkerhetsdokumentasjon

Den generelle kliniske effekten av ipilimumab og nivolumab ved gjeldende indikasjon, er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Dokumentasjonen som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen er CM142, en eksplorativ ikke-randomisert studie uten kontrollgruppe. Pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H som tidligere hadde mottatt fluoropyrimidinbasert kjemoterapi mottok 4 doser ipilimumab 1 mg/kg i kombinasjon med nivolumab 3 mg/kg inntil progresjon eller maksimal klinisk nytte.

Det er forskjeller mellom studiepopulasjonen og den norske populasjonen som er antatt aktuell for metoden. Den mest aktuelle gruppen for behandling (de som raskt progredierer på/etter (neo)adjuvant kjemoterapi) er den eneste relevante gruppen som det finnes studiedata på fra CM142. Disse pasientene utgjør kun en svært liten andel av pasientpopulasjonen i den kliniske studien. Pasientgruppen som er aktuell for metoden etter progresjon på pembrolizumab i første linje metastatisk setting, var ekskludert

fra studien, og er udokumentert. Derfor har Legemiddelverket ikke kunnet vurdere slik bruk, men påpeker at også denne gruppen omfattes av godkjent indikasjon for metoden.

Effektresultatene, inkludert ORR på 65 % og lange responsvarigheter, er ansett for å være klinisk relevante. Etter omtrent fem års oppfølging av pasientene i studien, var median overlevelse ikke nådd. 68 % av pasienten var fortsatt i live. 13 % av pasientene måtte avbryte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Norske medisinske fageksperter som Legemiddelverket har diskutert med, vurderer at nivolumab og ipilimumab vil foretrekkes fremfor pembrolizumab på grunn av antatt bedre effekt i målgruppen. De forventer en noe høyere risiko for bivirkninger med nivolumab og ipilimumab, og ser derfor for seg at hos pasienter hvor det er bekymring for toksisitet (for eksempel eldre) vil pembrolizumab fortsatt foretrekkes.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av pembrolizumab som monoterapi til førstelinjebehandling av dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på om lag 6 QALYs for pasientgruppen behandlet med kjemoterapi (1).

Pasientanslag

Det anslås at om lag 20-30 pasienter årlig er aktuelle for behandling med nivolumab og ipilimumab i henhold til godkjent indikasjon.

Legemiddelkostnader

Maksimal behandlingstid ved respons er forventet å være to år i norsk klinisk praksis for behandlingene som sammenlignes. Antatte legemiddelkostnader per pasient som behandles med nivolumab og ipilimumab anslås til ca. 1,6 millioner NOK for to års behandling uten avbrudd (maksimal AUP uten mva.). Dette er lavere enn legemiddelkostnader ved to års behandling med pembrolizumab (ca. 2,3 millioner NOK). Imidlertid var median behandlingstid i studien som dokumenterer pembrolizumab 11 måneder, som tilsvarer en legemiddelkostnad på ca. 1,1 millioner NOK, mens median behandlingstid for nivolumab og ipilimumab i studien CM142 var tett opp til to år. Norske klinikere mener det ikke er åpenbare grunner til å tro at behandlingsvarigheten vil være vesentlig annerledes i norsk praksis enn det man så i studiene. De påpeker at legemidlene som sammenlignes oftest administreres frem til progresjon, og lengre behandlingstid for nivolumab og ipilimumab sammenlignet med pembrolizumab i studiene som dokumenterer effekt, henger sammen med bedre responsrater for nivolumab og ipilimumab (65 %) sammenlignet med pembrolizumab (44 %).

Det foreligger rabatterte, konfidensielle legemiddelpriser for nivolumab, ipilimumab og pembrolizumab. Legemiddelkostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen. Tatt i betraktning at relativt få pasienter årlig vil være aktuell for behandlingen som vurderes, at behandlingen sannsynligvis vil gis i en begrenset tidsperiode i norsk klinisk praksis, og at flesteparten av aktuelle pasienter i dag mottar immunterapibehandling, vurderer Legemiddelverket at budsjettkonsekvensene ved en eventuell innføring vil være begrensede.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE.....	6
LOGG	8
ORDLISTE.....	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 Problemstilling.....	11
1.2 Kolorektalkreft.....	11
1.2.1 Pasientgrunnlag	12
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap.....	13
1.4 Behandling av dMMR/MSI-H kolorektalkreft.....	13
1.4.1 Behandling med nivolumab og ipilimumab	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger.....	15
1.4.3 Plassering av kombinasjon av nivolumab og ipilimumab i behandlingstilbudet.....	16
2 KLINISK DOKUMENTASJON	18
2.1 Oversikt over relevante studier	18
3 PICO.....	22
3.1 Pasientpopulasjon.....	22
3.2 Intervensjon.....	25
3.3 Komparator.....	25
3.4 Utfallsmål	26
3.4.1 Effekt.....	26
3.4.2 Bivirkninger	30
4 LEGEMIDDELKOSTNADER	32

5	OPPSUMMERING OG DISKUSJON.....	34
	REFERANSER	37
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	39

Logg

Bestillings-ID: ID2020_103	
Ordlyd i bestilling:	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR («mismatch repair deficient») eller MSI-H («microsatellite instability high») metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bristol Myers Squibb (BMS)
Preparat:	Opdivo, Yervoy
Virkestoff:	Nivolumab, ipilimumab
Indikasjon:	Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) er indisert til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi.
ATC-nr:	L01F F01, L01F X04
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	29-05-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14-12-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03-01-2022
Saken tildelt saksutredere	20-04-2023
Medisinske fageksperter kontaktet for første gang	20-04-2023
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	26-05-2023

Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	0 dager
Rapport ferdigstilt:	13.10.2023
Saksbehandlingstid:	648 dager. Dette inkluderer 472 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder.
Saksutredere:	Maria Almlöf
Medisinske fageksperter:	Tormod Kyrre Guren Jørgen Smeby
<p>Medisinske fageksperter 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 fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BRAF	Protoonkogen B-raf
CR	<i>Complete response</i> ; komplett respons
CRC	<i>Colorectal cancer</i> , kolorektalkreft
dMMR	<i>Mismatch repair deficient</i>
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
metastatisk kolorektalkreft	Metastatisk kolorektalkreft
MSI-H	<i>Microsatellite instability high</i>
MVA	Merverdiavgift
ORR	<i>Overall response rate</i> ; beste respons (komplett respons (CR) eller partiell respons (PR)) delt på antall behandlede pasienter
OS	<i>Overall survival</i> ; totaloverlevelse
PFS	<i>Progression free survival</i> ; Progresjonsfri overlevelse
pMMR	<i>Mismatch repair proficient</i>
PR	Partiell respons
QALY	<i>Quality adjusted life-year</i>
wt	<i>Wild type</i> (villtype), indikerer ikke-mutert gen.

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes kombinasjonsbehandling med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) til voksne pasienter med dMMR («mismatch repair deficient») eller MSI-H («microsatellite instability high») metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonsterapi. Denne indikasjonutvidelsen fikk markedsføringstillatelse 29. mai 2021.

I Bestillerforum RHF møte den 14. desember 2020 ble det bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektalkreft (ID2020_103), senere endret i tråd med godkjent indikasjonsordlyd som presiserer til behandling *etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonsterapi*.

Denne vurderingen tar utgangspunkt i godkjent preparatomtale, samt dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (BMS), som baseres på sikkerhet- og effektdata fra den eksplorative, ukontrollerte fase II-studien CheckMate 142 (CM142).

BMS har sendt inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab sammenlignes med en kombinasjon av kjemoterapi (oxaliplatin, fluorouracil og kalsiumfolinat, forkortet som FOLFOX). Relativ effekt er estimert via indirekte effektsammenligninger. Kort tid etter firmas innsendelse, ble pembrolizumab besluttet innført av Beslutningsforum som monoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektalkreft hos voksne. I dag får de aller fleste pasientene denne behandlingen. Denne indikasjonen er delvis overlappende med foreliggende metode, og pembrolizumab anses dermed for å være den mest relevante komparator for denne metodevurderingen (se punkt 1.4.3). Fordi BMS sin innsendte helseøkonomiske analyse baserer seg på en annen komparator, som ikke lenger er relevant i norsk klinisk praksis, har Legemiddelverket vurdert at en vurdering av innsendt analyse ikke er hensiktsmessig i dette tilfellet. Legemiddelverket er ikke kjent med at det foreligger data for relativ effekt av intervensjonen sammenlignet med pembrolizumab som kan benyttes i en kostnad-per-QALY analyse, og har derfor gjennomført en forenklet metodevurdering.

Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og legemiddelkostnader forbundet med kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab, satt i kontekst med pembrolizumab som komparator. Legemiddelkostnader basert på rabatterte priser vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

1.2 Kolorektalkreft

Kolorektalkreft (tykk- og endetarmskreft) er en av de vanligste kreftformene på verdensbasis, og en av de vanligste årsakene til kreftrelatert død. I Norge ble det registrert ca. 4 700 nye tilfeller av kreft i tykk- eller endetarm i 2022. Norge er et av landene i verden med høyest forekomst av tarmkreft, og kolorektalkreft er den nest hyppigste kreftdiagnosen når man ser på kvinner og menn samlet (3). Omtrent 7 % av alle menn og 6 % av alle kvinner i Norge vil rammes av kolorektalkreft før fylte 80 år. Prognoser anslår at

antall tilfeller av tykk- og endetarmskreft i Norge vil øke, og at det om 20 år vil være rundt 7 000 nye tilfeller årlig, hovedsakelig grunnet aldring i befolkningen (4). Median alder ved diagnose er 74 år (3). I perioden 2018-2022 var relativ 5-års overlevelse for pasienter diagnostisert med metastatisk tykktarmskreft omtrent 20 % i Norge (3). Ca. 20 % av tilfellene med tykk- og endetarmskreft kan skyldes arvelig disposisjon, men genfeil er ofte ukjent. Det anslås at ca. 3 % av arvelige tilfeller skyldes feil i spesifikke gener (5).

dMMR/MSI-H tarmkreft

dMMR/MSI-H subtypen av kolorektalkreft skyldes feil i proteinene som korrigerer DNA i replikasjonsprosessen, det såkalte mismatch-repair (MMR) systemet. Når replikasjonsfeil hopper seg opp i spesielle DNA-regioner, kalles det høy mikrosatellitt-instabilitet (MSI-H). De fleste MSI-H svulster skyldes sporadisk akkumulerte mutasjoner, men de kan også oppstå av arvelige MMR-defekter (Lynch syndrom). Personer med Lynch syndrom vil ha en betydelig økt livstidsrisiko for å utvikle tykk- og endetarmskreft, ofte i yngre alder. Påvisning av dMMR/MSI-H i stadium II og III er en prognostisk faktor for bedre overlevelse, mens MSI-H ved metastatisk sykdom er en dårlig prognostisk faktor (6). Ifølge de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konferert med, vil nasjonalt handlingsprogram for kreft i tykk- og endetarm som for tiden er under oppdatering, anbefale undersøkelse av MMR-proteiner og/eller MSI status for alle som diagnostiseres med tykktarmskreft, uavhengig av alder og stadium.

1.2.1 Pasientgrunnlag

Av 4 700 pasienter som diagnostiseres med kolorektalkreft årlig i Norge, har ca. 20 % metastaser på diagnosetidspunkt og ytterligere 20 % vil få tilbakefall med metastatisk sykdom på et senere tidspunkt. Hos pasienter med metastatisk sykdom var det 5 % som fikk påvist MSI-H eller dMMR i 2022. Det antas at denne andelen vil øke i tråd med de nye anbefalingene om testing av dMMR/MSI-H (7). I en skandinavisk populasjonsbasert kohortstudie hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft hadde 7 % av tumorer MSI-H status (8). Etter innføring av rutinemessig MMR/MSI-testing forventes det at de aller fleste med MSI-H metastatisk kolorektalkreft vil fanges opp. Følgelig anslås det at omtrent 100-130 pasienter vil diagnostiseres med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektalkreft årlig i Norge.

Aktuell indikasjon er begrenset til voksne pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektalkreft som tidligere har mottatt fluoropyrimidinbasert kombinasjonskemoterapi. Etter at pembrolizumab ble innført i første linje, er det identifisert to mulige relevante behandlingssituasjoner hvor nivolumab og ipilimumab kan være aktuelt i henhold til godkjent indikasjon (se punkt 3.1):

- Etter rask progresjon på eller etter (neo) adjuvant kombinasjonskemoterapi. Antall pasienter i denne gruppen anslås til 10-20 per år i Norge.
- I senere behandlingslinjer etter pembrolizumab og kombinasjonskemoterapi i henholdsvis første og andre linje. Antall pasienter i denne gruppen anslås til ca. 10 pasienter per år i Norge.

Det forventes at de fleste pasienter i norsk klinisk praksis aktuelle for behandling med nivolumab og ipilimumab vil tilhøre den øverste kategorien. Ifølge de medisinske fagekspertene er pasientgrunnet usikkert, men totalt kan det dreie seg om et sted mellom 20-30 pasienter årlig i Norge.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av de aktuelle legemidlene, har ikke Legemiddelverket utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av pembrolizumab som monoterapi til førstelinjebehandling av dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på om lag 6 QALYs for pasienter behandlet med kjemoterapi. Det er noen forskjeller mellom de antatt aktuelle populasjonene for behandling med nivolumab og ipilimumab, og populasjonen aktuell for pembrolizumab (se punkt 2.1 og kapittel 3).

dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft er en liten subpopulasjon, og kunnskap om prognose for de aktuelle pasientene er ufullstendig. I studien KN177, som lå til grunn for godkjenning av pembrolizumab monoterapi i førstelinje metastatisk setting, var median PFS 16,5 måneder i pembrolizumab-armen. Ved tidspunkt for sluttanalyse var median overlevelse ikke nådd, men estimert 36-måneders OS-rate var 61,4 % (95 % KI 53,2 – 68,6) og median oppfølgingstid var 44,5 måneder. (17)

En skandinavisk populasjonsbasert kohortstudie av 798 pasienter med ikke-resektabel metastatisk kolorektalkreft fra 2019 (Aasebø et al.) dokumenterte pasient- og molekylære tumorkarakteristikker med fokus på MSI-H og BRAF-mutasjoner. I dette materialet var median PFS 4 måneder og median OS 9 måneder for MSI-H metastatisk kolorektalkreft ved førstelinjebehandling med kjemoterapi (8).

1.4 Behandling av dMMR/MSI-H kolorektalkreft

1.4.1 Behandling med nivolumab og ipilimumab

- Indikasjon

Nivolumab

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi.

I tillegg er nivolumab godkjent til melanom, ikke-småcellet lungekreft, malignt pleuralt mesoteliom, nyrecellekarsinom, klassisk Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i øsofagus, adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofagal overgang, eller øsofagus.

Ipilimumab

Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab er indisert til behandling hos voksne pasienter med "mismatch repair deficient" eller "microsatellite instability-high" metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi.

I tillegg er ipilimumab i kombinasjon med nivolumab godkjent til nyrecellekarsinom, ikke-småcellet lungekreft, malignt pleuralt mesoteliom, plateepitelkarsinom i øsofagus. Ipilimumab alene eller i kombinasjon med nivolumab er godkjent til melanom.

- **Virkningsmekanisme**
Nivolumab og ipilimumab er antistoffer som binder seg til reseptorer (henholdsvis programmert celledød-1; PD-1, og cytotoksisk T-lymfocytt-antigen-4; CTLA-4) på T-celler. Disse reseptorene har funksjoner som regulerer aktiviteten til T-cellene, og antistoffbinding fører til at T-celleresponsen øker. Nivolumab og ipilimumab har forskjellige, men komplementære virkningsmekanismer som kombinert kan resultere i forbedret antitumorrespons. I tumormodeller hos mus resulterte blokkering av både PD-1 og CTLA-4 i synergistisk anti-tumoraktivitet.
- **Dosering**
Anbefalt dose er 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene. Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst som 240 mg annenhver uke. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab.

Behandlingsvarighet

Behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. I følge norske medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konferert med, er det klinisk praksis i Norge å behandle med immunterapi inntil progresjon dersom behandlingen tolereres. Maksimal behandlingstid ved respons er to år. Dersom pasienten progredierer en tid etter å ha gjennomført maksimal behandlingstid med respons, vil rebehandling kunne forsøkes. Rebehandling vil antakelig være aktuelt for svært få pasienter.

- **Bivirkninger**
Generelt har immunrelaterte bivirkninger forekommet hyppigere når nivolumab ble administrert i kombinasjon med ipilimumab, sammenlignet med monoterapi.

De vanligste bivirkningene med nivolumab og ipilimumab i den kliniske studien var diaré (25 %), kløe (20 %), hypothyroidisme (18 %), økte leververdier, hudutslett (15 %) og hypertyroidisme (14 %). Sikkerhetsprofilen til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab preges av immunrelaterte bivirkninger, spesielt endokrine, gastrointestinale, hepatiske, pulmonale, renale, og hudrelaterte. De fleste av bivirkningene gikk over med bruk av immunmodulerende medisiner og/eller kortikosteroider, bortsett fra endokrine bivirkninger.

13 % av pasientene måtte avbryte behandling med nivolumab og ipilimumab grunnet antatte bivirkninger, hvorav de vanligste var forhøyede leververdier (5%), autoimmun hepatitt og akutt nyreskade (1,7 % hver).

For ytterligere informasjon om Opdivo og Yervoy, se produktomtalen (9, 10).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger

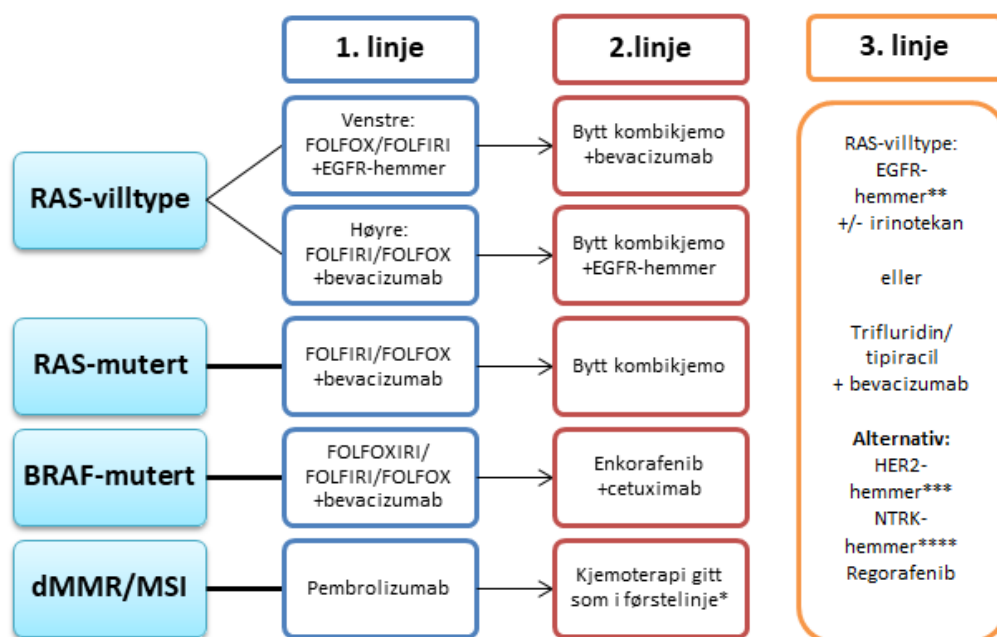
Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for kolorektalkreft, senest oppdatert i juni 2022 (5). Generelt innebærer behandling av kolorektalkreft med kurativt siktemål kirurgisk fjerning av svulsten. Adjuvant fluoropyrimidinbasert kjemoterapi anbefales for de fleste pasienter under 70-75 år med lymfeknutepositiv tykktarmskreft (stadium III) uavhengig av MSI-status. I stadium II anbefales adjuvant fluoropyrimidinbasert kjemoterapi til høyrisiko pasienter under 70-75 år, mens pasienter over 70-75 år med dMMR/MSI tykktarmskreft i stadium II ikke trenger adjuvant behandling (5). I henhold til de nasjonale behandlingsretningslinjene, mottar pasienter med lokalavansert endetarmskreft som regel neoadjuvant strålebehandling, iblant i kombinasjon med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi.

Ved medikamentell behandling av ikke-operabel metastatisk kolorektalkreft er behandlingsmålene livsforlengende og palliative. Generelt ved metastatisk kolorektalkreft anbefales førstelinjebehandling med fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi, som FOLFOX (fluorouracil (5-FU), oksaliplatin og kalsiumfolinat) eller FOLFIRI (fluorouracil (5-FU), irinotecan og kalsiumfolinat). Påvisning av dMMR/MSI-H er av betydning for prognose og behandling. MSI-H ved metastatisk sykdom er en dårlig prognostisk faktor dersom man ikke behandles med immunterapi. Disse pasientene har dårligere effekt av kjemoterapi. PD-1 hemmeren pembrolizumab viste i en studie klart bedre effekt på progresjonsfri overlevelse sammenlignet med standard kjemoterapi, og monoterapi med pembrolizumab er i dag anbefalt som førstevalg for pasienter med dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft (5). NyeMetoder besluttet 17.01.2022 å innføre pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H/dMMR kolorektalkreft hos voksne (1).

Norske medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konferert med, antar at de aller fleste pasienter med dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft i dag mottar pembrolizumab i første linje. Det kan være noen få pasienter som vil motta fluoropyrimidinbasert kjemoterapi i første linje (FOLFOX eller FOLFIRI), før MSI-status er kjent. Imidlertid vil det være svært få som tilhører sistnevnte gruppe, siden rutinemessig MSI-testing nylig er innført (5).

Det forelå tidligere en beslutning i Nye metoder om gruppeunntak for behandling med nivolumab i andrelinje eller senere. Dette gruppeunntaket ble opphevet 23.01.2023 (11). Det er ikke avklart hva som er beste 2-linjebehandling etter progresjon på pembrolizumab. Norske behandlingsretningslinjer anbefaler kjemoterapi, evt. med tillegg av antistoff, avhengig av BRAF/RAS mutasjonsstatus og primærtumorlokasjon (5).

En oversikt over nasjonale behandlingsalgoritmer ved metastatisk kolorektalkreft er vist i Figur 1.



Ved lite sykdomsbyrde kan det i førstelinje gis monoterapi 5FU og bytte til kombinasjonskjemo ved progresjon. Hos skrøpelige/eldre bør kjemoterapi gis i redusert dose.

*dMMR/MSI og progress på førstelinje behandles videre som ved anbefaling for første-, andre- og tredje linje basert på RAS/BRAF status

**dersom ikke gitt tidligere eller som reintroduksjon dersom gitt i førstelinje

***ved påvist HER2-amplifisering og RAS villtype kan man vurdere behandling rettet mot HER2

****ved påvist NTRK-fusjon

Figur 1. Oversikt over medikamentell behandling ved metastatisk kolorektalkreft. Kilde: personlig kommunikasjon med J. Smeby

Internasjonale behandlingsanbefalinger

Uavhengige europeiske retningslinjer for kolorektalkreft (ESMO guidelines (12)) anbefaler pembrolizumab som førstelinjebehandling for pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft. Nivolumab og ipilimumab anbefales i andre linje for pasienter som er immunterapi-naive (det vil si pasienter som har mottatt kjemoterapi i første linje).

1.4.3 Plassering av kombinasjon av nivolumab og ipilimumab i behandlingstilbudet

I henhold til godkjent indikasjon for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab, skal aktuelle pasienter tidligere ha mottatt fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi for dMMR/MSI-H kolorektalkreft. Ifølge norske behandlingsretningslinjer kan pasienter få slik kombinasjonskjemoterapi i (neo)adjuvant og/eller metastatisk setting.

Pasienter som progredierer på, eller kort tid etter, (neo) adjuvant behandling med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi, anses for å ha mottatt førstelinjebehandling for metastatisk sykdom. Disse pasientene vil oppfylle kravet i godkjent indikasjon for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab om tidligere behandling med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi for metastatisk kolorektalkreft, og vil dermed kunne være aktuelle for metoden. Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konferert med, vil disse pasientene utgjøre hovedgruppen aktuelle for behandling med nivolumab og ipilimumab. Slik bruk vil ved innføring av metoden utgjøre et alternativ til monoterapi med pembrolizumab. Valget mellom pembrolizumab og kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab er en medisinskfaglig vurdering. De medisinske fagekspertene vurderer at nivolumab og ipilimumab vil kunne foretrekkes fremfor pembrolizumab på grunn av antatt bedre effekt i målgruppen. De kliniske ekspertene forventer en noe høyere risiko for bivirkninger med nivolumab og ipilimumab, og ser derfor for seg at hos pasienter hvor det er bekymring for toksisitet (for eksempel eldre eller pasienter med forhøyet risiko for immunmedierte bivirkninger), så vil pembrolizumab fortsatt foretrekkes.

En mindre andel pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med nivolumab og ipilimumab etter å ha progrediert på pembrolizumab i førstelinje metastatisk setting, og deretter mottatt fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi i andrelinje (eller senere). I henhold til ovennevnte behandlingsalgoritme (Figur 1) mottar de fleste av disse pasientene i dag kombinasjonskjemoterapi, eventuelt i kombinasjon med antistoff basert på mutasjonsstatus.

Pasientgruppen som er aktuell for behandlingen i andre linje (eller senere) for metastatisk sykdom etter å ha mottatt fluoropyrimidinbasert kombinasjonsterapi i første linje, antas å være nærmest ikke-eksisterende etter at pembrolizumab ble innført i første linje. Denne gruppen er dermed lite relevant i klinisk praksis.

2 Klinisk dokumentasjon

Effekt- og sikkerhetsdata som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for nivolumab og ipilimumab til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi, er en enarmet kohort fra fase II-studien CheckMate 142 (CM142).

For å anslå relativ effekt av kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab sammenlignet med FOLFLOX, har BMS sendt inn indirekte effektsammenligninger som baseres på studieresultater fra CM142, samt fire studier som rapporterer effekt og sikkerhet av FOLFOX-regimer. Legemiddelverket har vurdert at pembrolizumab er den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen. Etter at pembrolizumab ble innført til førstelinjebehandling, er FOLFOX en mindre relevant komparator (se kapittel 1.4.3). Studiene som dokumenterer effekt og sikkerhet av FOLFOX er derfor ikke nærmere beskrevet.

Studien som dokumenterer effekt av relevant komparator, pembrolizumab som monoterapi til førstelinjebehandling av dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft hos voksne, er Keynote-177 (KN177).

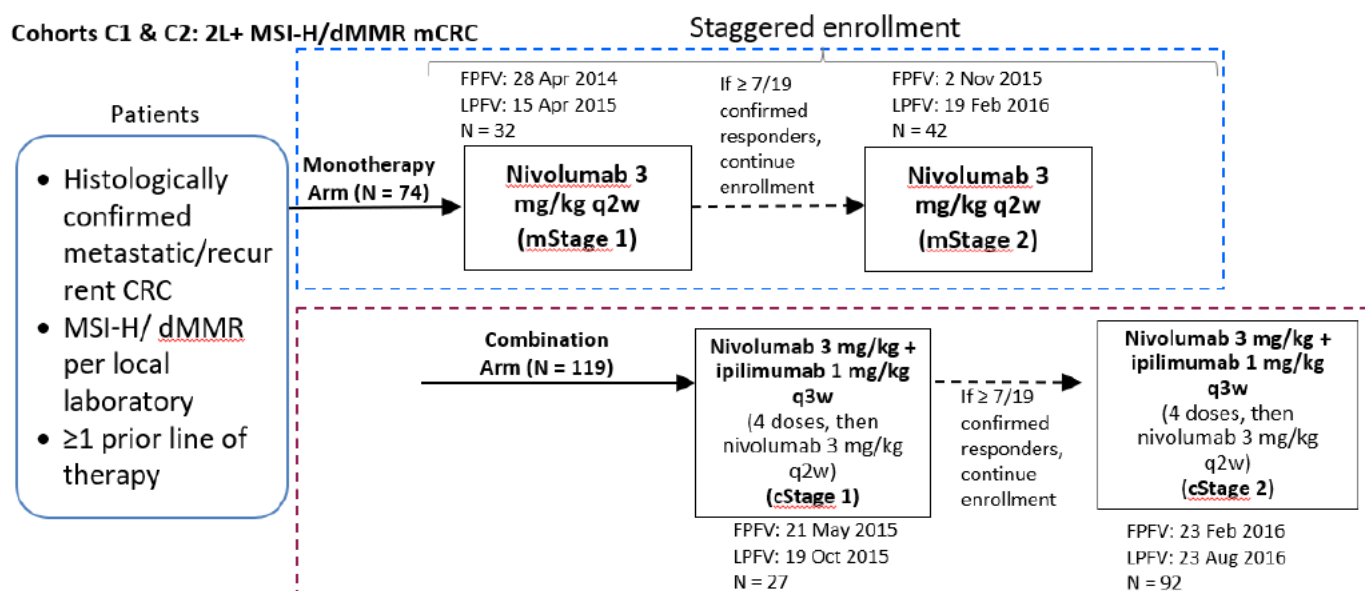
2.1 Oversikt over relevante studier

Følgende studier er identifisert som de mest relevante for metodevurderingen:

CheckMate 142

CM142 er en pågående eksplorativ fase II, åpen, multisenter, multikohort-studie av nivolumab monoterapi eller ulike kombinasjoner med nivolumab på voksne pasienter med dMMR/MSI-H eller pMMR/ikke-MSI inoperabel metastatisk kolorektalkreft. Indikasjonsutvidelsen er basert på data fra en kohort i denne studien hvor pasientene var dMMR/MSI-H og tidligere hadde mottatt fluoropyrimidinbasert kjemoterapi. De aktuelle pasientene ble behandlet med nivolumab 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg.

Studiedesignet var et såkalt *Simon two-stage design* som forenklet beskrevet la opp til at pasienter først ble behandlet med nivolumab monoterapi. Basert på en forhåndsbestemt ORR-terskelverdi i monoterapi-kohorten åpnet studien for innrulling av pasienter i nivolumab og ipilimumab-kohorten. En oversikt over studiedesign og pasientflyt i de aktuelle kohortene i studien vises i Figur 2.



Figur 2. Studiedesign og pasientflyt i CM142 (kilde: (13))

BMS har levert dokumentasjon fra CM142 som baserer seg på datakutt i august 2020, hvor median oppfølgingstid i kombinasjonsarmen var 50,9 måneder. Oppdaterte data er innsendt med datakutt i september 2021. Median oppfølgingstid i kombinasjonskohorten var da 64 måneder og 70 måneder i monoterapikohorten.

Utvalgte inklusjonskriterier: Voksne pasienter med dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft over 18 år med progresjon under eller etter, eller intoleranse ovenfor, fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi (med oksaliplatin eller irinotekan). Pasienter som hadde sin siste forutgående behandling i adjuvant setting måtte ha progresjon på eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi. På grunn av den sjeldne forekomsten, var det tillatt med ulike tidligere behandlingslinjer. Pasienter som aktivt motsatte seg standard kjemoterapi som behandling for metastatisk sykdom kunne også inkluderes.

Utvalgte eksklusjonskriterier: Pasienter som tidligere var behandlet med PD(L)-1 eller CTLA-4 hemmer eller lignende legemidler, kunne ikke delta i studien. Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble også ekskludert.

Keynote-177

KEYNOTE-177 er en randomisert, kontrollert, åpen studie med 307 pasienter tidligere ubehandlet for MSI-H/dMMR metastatisk kolorektalkreft. Pasienten var randomisert 1:1 til behandling med pembrolizumab, 200 mg hver 3 uke eller behandler valg av kjemoterapi (5-FU-basert kjemoterapi med eller uten bevacizumab eller cetuximab) hver andre uke. Pasienter behandlet med kjemoterapi kunne bytte behandling (crossover) til pembrolizumab ved sykdomsprogresjon. De to primære endepunktene var progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS).

Utvalgte inklusjonskriterier: Voksne pasienter over 18 år med bekreftet MSI-H/dMMR stadium IV kolorektalkreft, ECOG status 0 eller 1 og tilstrekkelig organfunksjon definert i studieprotokollen. Målbar sykdom ved baseline ble basert på RECIST v1.1 og ble vurdert av de respektive lokale utprøverene.

Utvalgte eksklusjonskriterier: De inkluderte pasientene kunne ikke ha mottatt tidligere systemisk behandling for stadium IV kolorektalkreft, men pasientene kunne ha mottatt tidligere adjuvant kjemoterapi for kolorektalkreft så lenge den var gjennomført minimum seks måneder før randomisering.

Studier som pågår

CheckMate 8HW (NCT04008030) en randomisert kontrollert fase 3 studie som undersøker behandling i førstelinje og uavhengig av linje med kombinasjoner av kjemoterapi, nivolumab og nivolumab pluss ipilimumab i pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektalkreft (14).

COMMIT studien (ClinicalTrials.gov nummer, NCT02997228) en randomisert fase 3 studie som undersøker førstelinjebehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, bevacizumab, og/eller atezolizumab (PD-L1 hemmer) i pasienter med metastatisk dMMR/MSI-H kolorektalkreft (15).

Tabell 1: Oversikt over relevante studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Komparator	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
CheckMate 142 (16)	dMMR/MSI-H metastatisk eller tilbakevendende kolorektalkreft etter minst én tidligere behandlingslinje. n=119	4 doser nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg q3W; deretter: nivolumab 3 mg q2W inntil progresjon eller maksimal klinisk nytte.	ingen	Responstrate (ORR) vurdert av utprøver i henhold til RECIST v1.1. Responsvarighet (DOR).	Sikkerhet, sentralt vurdert ORR, Sykdomskontrollrate (DCR), PFS, OS, osv.
Keynote-177 (17)	Bekreftet MSI-H/dMMR stadium IV kolorektalkreft, n= 307	Pembrolizumab, IV 200 mg hver 3. uke inntil progresjon eller 2 år behandlingsvarighet.	Behandlers valg av kjemoterapi: mFOLFOX6 mFOLFOX6+bevacizumab mFOLFOX+cetuximab FOLFIRI FOLFIRI+ bevacizumab FOLFIRI+cetuximab	OS og PFS	Sikkerhet, sentralt vurdert ORR i henhold til RECIST v1.1

ORR: antall pasienter med komplett eller delvis respons delt på antall behandlede pasienter; DOR: tid fra første bekreftede respons til dato første dokumenterte progresjon etter RECIST v1.1; DCR: antall pasienter med komplett eller delvis respons eller stabil sykdom, delt på antall behandlede pasienter; PFS: progresjonsfri overlevelse; OS: totaloverlevelse.

3 PICO¹

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er forventet brukt i henhold til godkjent indikasjon dersom metoden innføres. Det vil si hos pasienter med dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft som tidligere har mottatt fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi.

Fluoropyrimidinbasert kjemoterapi kan ha blitt gitt i (neo)adjuvant eller metastatisk setting. Medisinske fageskperter som Legemiddelverket har konferert beskriver tre forskjellige behandlingssituasjoner hvor metoden kan være aktuell å ta i bruk:

- Pasienter som progredierer på eller innen seks måneder etter å ha mottatt fluoropyrimidinbasert kjemoterapi som (neo)adjuvant behandling. Det forventes at de fleste pasienter aktuelle for behandling med nivolumab og ipilimumab i norsk klinisk praksis vil tilhøre denne kategorien.
- Noen pasienter som progredierer på førstelinjebehandling med pembrolizumab vil motta fluoropyrimidinbasert kombinasjonsbehandling i andre linje, og dermed omfattes av indikasjonsordlyden og kvalifisere for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab i senere linjer. Legemiddelverket presiserer at slik bruk ikke er undersøkt i den kliniske studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, da pasienter tidligere eksponert for immunterapi ble ekskludert fra studien. Det finnes ikke grunnlag for å vurdere sekvensiell behandling med immunterapi for denne indikasjonen, og Legemiddelverket har derfor ikke gjort videre oppsummeringer for denne pasientpopulasjonen.
- I tillegg kan en liten andel befinne seg i andrelinje (eller senere) for metastatisk sykdom etter å ha mottatt fluoropyrimidinbasert kombinasjonsterapi i første linje, men etter innføring av pembrolizumab, antas det at det vil gjelde svært få. Etter innføring av rutinemessig testing for MMR/MSI status, antas at de aller fleste med dMMR/MSI-H sykdom vil fanges opp og behandles med pembrolizumab i første linje. Denne gruppen er dermed ikke lenger særlig relevant i klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

Dokumentasjonen for metoden baserer seg hovedsakelig på data fra en kohort i fase II-studien CM-142 som mottok kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab, og er uten kontrollarm.

Pasientkarakteristika ved grunnlinje er presentert i Tabell 2.

Den aktuelle kohorten inkluderte pasienter ≥ 18 år med dMMR/MSI-H ikke-operabel metastatisk kolorektalkreft som tidligere var behandlet med fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi, eller som var intolerante overfor, eller aktivt motsatte seg slik behandling. Pasientene kunne enten ha mottatt tidligere behandling i metastatisk setting, eller adjuvant med progresjon under eller innen 6 måneder

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

etter avsluttet behandling. Av de 119 behandlede pasientene hadde 109 fått tidligere fluoropyrimidinbasert kjemoterapi i metastatisk setting og 9 i adjuvant setting. En pasient motsatte seg kjemoterapi for å kunne delta i studien.

Studiepopulasjonen ble begrenset til å omfatte pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjon (ECOG 0-1). Pasienter ble ekskludert hvis de tidligere hadde blitt behandlet PD(L)-1 eller CTLA-4 hemmer. Pasienter med aktive CNS-metastaser eller ryggmargskompresjon ble også ekskludert fra å delta.

Tabell 2. Oversikt over grunnlinje pasientkarakteristika i CM-142. Kilde: (16).

Table 1. Baseline patient demographics and clinical characteristics		Characteristic	
Characteristic	NIVO3 + IP11 (N = 119)	Characteristic	NIVO3 + IP11 (N = 119)
Age, years		Prior radiotherapy, n (%)	20 (17)
Median (range)	58.0 (21-88)	Tumor cell PD-L1 expression at baseline, n (%)	
<65, n (%)	81 (68)	≥1%	27 (23)
Sex, male, n (%)	70 (59)	<1%	75 (63)
Race, n (%)		Unknown	17 (14)
White	110 (92)	Mutation status, n (%)	
Black	2 (2)	<i>BRAF</i> / <i>KRAS</i> wild type	31 (26)
Asian	3 (3)	<i>BRAF</i> mutation	30 (25)
Other	4 (3)	<i>KRAS</i> mutation	44 (37)
ECOG performance status, n (%)		Unknown	14 (12)
0	54 (45)	Clinical history of Lynch syndrome, ^a n (%)	
1	65 (55)	Yes	36 (30)
Disease stage at diagnosis, ^a n (%)		No	45 (38)
I-III	66 (55)	Unknown	38 (32)
IV	53 (45)		
Primary tumor location, n (%)			
Right colon	65 (55)		
Left and sigmoid colon	32 (27)		
Transverse colon	15 (13)		
Rectum	6 (5)		
Colon, NOS	1 (<1)		
Number of prior systemic treatments, n (%)			
0	1 (<1)		
1	27 (23)		
2	43 (36)		
3	29 (24)		
≥4	19 (16)		
Prior therapies received, ^b n (%)			
Fluoropyrimidines (5-fluorouracil or capecitabine)	118 (>99)		
Oxaliplatin	111 (93)		
Irinotecan	87 (73)		
<i>VEGF</i> inhibitors ^c	68 (57)		
<i>EGFR</i> inhibitors ^d	35 (29)		
Regorafenib	11 (9)		
Trifluridine/tipiracil	2 (2)		
Other experimental drugs	3 (3)		
Other chemotherapy	8 (7)		

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IP11, ipilimumab 1 mg/kg; NIVO3, nivolumab 3 mg/kg; NOS, not otherwise specified; PD-L1, programmed death-ligand 1.

^aAll patients had stage IV disease at study entry.

^bSome patients may have been treated with more than one type of therapy.

^c*VEGF* inhibitors included bevacizumab, aflibercept, and ramucirumab.

^d*EGFR* inhibitors included cetuximab and panitumumab.

^eLynch syndrome designation was based on the clinical records of patients at sites in countries where this reporting was permitted.

Legemiddelverkets vurdering

dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft er en liten subpopulasjon, og kunnskap om de aktuelle pasientene er ufullstendig. Informasjon om antatt norske pasientkarakteristika er hovedsakelig basert på skandinaviske data fra 798 pasienter med ikke-resektabel metastatisk kolorektalkreft, hvorav 40 av tumorene var MSI-H (Aasebø et al). På grunn av lavt pasienttall i det publiserte materialet, er det stor usikkerhet knyttet til faktisk forekomst av prognostiske og effektmodifiserende faktorer i norsk klinisk praksis. Norske medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konferert, påpeker at pasienter som inkluderes i klinisk utprøving gjerne er yngre og med bedre funksjonsstatus, men mener likevel at karakteristika for pasientpopulasjonen som ble inkludert i den kliniske studien CM142, vil være noenlunde lik den forventede populasjonen i norsk klinisk praksis.

Tidligere behandling

CM142 ble gjennomført før pembrolizumab var anbefalt i første behandlingslinje. I CM142 var det påkrevd med tidligere behandling med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi, og de fleste pasientene var behandlet med en eller flere linjer kjemoterapi i metastatisk setting. Kun 8 % av pasientene i studien fikk kjemoterapi i adjuvant setting og progredierte på eller innen 6 måneder etter behandling (det antas denne pasientgruppen vil være den mest relevante for behandling med metoden i Norge). I sin vurderingsrapport for indikasjonsutvidelsen har EMA diskutert hvorvidt nevnte pasientgruppe tilhører en annen behandlingssituasjon enn pasienter som får fluoropyrimidinbasert kombinasjonsterapi i metastatisk setting. EMA påpekte at i klinisk praksis anses pasienter som progredierer på eller innen 6 måneder etter adjuvant behandling for å være behandlet med førstelinje kjemoterapi, og disse pasientene er vanligvis ekskludert fra deltakelse i kliniske studier som inkluderer førstelinjepasienter. EMA har derfor akseptert at analysen av studien for denne indikasjonen inkluderte hele populasjonen (uansett om tidligere behandling med kombinasjonskjemoterapi forekom i adjuvant eller metastatisk setting) (13).

Pasienter som tidligere hadde fått behandling med immunterapi var ekskludert fra å delta i studien. Dermed er ikke studieresultatene fra CM142 overførbare til pasientgruppen i norsk klinisk praksis som i henhold til godkjent indikasjon kan være aktuell for behandling med nivolumab og ipilimumabi etter å ha mottatt pembrolizumab i første linje og kjemoterapi i påfølgende linjer. Det foreligger med andre ord ikke effektdata fra CM142 som kan belyse forventet effekt av behandlingen i denne pasientgruppen.

Oppsummert, er det forskjeller mellom studiepopulasjonen og den norske populasjonen som er antatt aktuell for metoden. Den mest aktuelle gruppen for behandling (de som raskt progredierer etter (neo)adjuvant kjemoterapi) er den eneste relevante gruppen som det finnes studiedata på fra CM142. Disse utgjør kun 9 av 119 pasienter i den kliniske studien. Pasientgruppen som er aktuell for metoden etter progresjon på pembrolizumab i første linje og kombinasjonskjemoterapi i påfølgende linjer, er udokumentert. Informasjon om karakteristika for MSI-H metastatisk kolorektalkreft subpopulasjonen i klinisk praksis er svært begrenset. Disse forholdene bidrar til at overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk setting er usikre og må tolkes med forsiktighet. Norske medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konferert med, mener likevel at pasientkarakteristika i studien vil være noenlunde lik det man kan forvente i norsk klinisk praksis.

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale, se kapittel 1.4.1.

Ipilimumab forventes administrert sammen med nivolumab i 4 doser, deretter nivolumab som monoterapi. I følge norske medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konferert med, vil de fleste pasientene behandles inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet. Maksimal behandlingstid ved respons er to år.

Forventet påfølgende behandling etter nivolumab og ipilimumab vil avhenge av hvor i behandlingsrekkefølgen pasienten befinner seg. Det forventes at en liten andel av pasientene kan bli operable etter behandling med immunterapi, men dette vil antakelig kun gjelde få pasienter. For hovedgruppen aktuell for metoden, er kombinasjonskemoterapi eventuelt i kombinasjon med antistoff rimelig å gi ved progresjon.

Klinisk dokumentasjon

i CM142 ble nivolumab og ipilimumab dosert i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Ved 50,9 måneders median oppfølgingstid (datakutt august 2020), var median behandlingstid 24,9 måneder. Median antall doser nivolumab og ipilimumab mottatt var henholdsvis 51 og 4. Relativ doseintensitet var $\geq 90\%$ for 76 % av pasientene for nivolumab, og 85 % for ipilimumab. For pasienter som oppnådde såkalt maksimum klinisk nytte, åpnet protokollen i CM142 for lengre behandlingsvarighet enn to år, etter gitte kriterier. Rebehandling etter visse kriterier var også en mulighet for pasienter som progredierte innen ett år etter at maksimum klinisk nytte var oppnådd.

Trettifem pasienter (29 %) mottok påfølgende behandlinger, inkludert systemisk behandling (n=24) og kirurgi (n=11).

Legemiddelverkets vurdering

I norsk klinisk praksis forventes det at behandlingen vil være maksimalt to år, selv om studieprotokollen CM142 åpnet for lengre behandlingstid for pasienter som oppnådde respons. Rebehandling kan være en mulighet for pasienter som progredierer en tid etter å ha avsluttet to års behandlingstid med respons. Rebehandling antas å være aktuelt for svært få pasienter. Median behandlingsvarighet i studien (25 måneder) var tett opp til forventet maks behandlingsvarighet i norsk klinisk praksis.

3.3 Komparator

Legemiddelverket har vurdert at pembrolizumab er den mest aktuelle komparatoren for metodevurderingen (se kapittel 1.4.3).

Pembrolizumab har en rekke godkjente indikasjoner i ulike kreftformer. Ved MSI-H/dMMR kolorektalkreft er pembrolizumab indisert som monoterapi til voksne pasienter i følgende tilfeller:

- førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalkreft,
- behandling av inoperabel eller metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidin-basert kombinasjonsbehandling.

Pembrolizumab er innført til førstelinjebehandling. Metodevurdering er bestilt fra andrelinje, men firma har ennå ikke levert dokumentasjon (1, 18).

Pembrolizumab skal administreres som intravenøs infusjon over 30 minutter. Anbefalt dose av pembrolizumab er: Enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke. Behandlingsvarigheten var opptil 24 måneder eller inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

Klinisk dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon for effekt er hentet fra CheckMate 142 (CM142), en eksplorativ fase II studie uten kontrollgruppe. Studien er nærmere beskrevet i kapittel 2. Resultatene er basert på data fra 119 pasienter med median oppfølgingstid på 50,9 måneder (datakutt august 2020).

Det primære endepunktet var objektiv responsrate (ORR) vurdert av utprøver i henhold til RECIST 1.1 kriterier. Responsvarighet for pasienter med CR eller PR ble også beskrevet. Viktige sekundære endepunkter inkluderte sikkerhet, sykdomskontrollrate (DCR), totaloverlevelse (OS), utprøverbasert PFS og uavhengig vurdert (BICR) ORR.

En oversikt over effektresultater fra CM142 er vist i Tabell 3

Tabell 3. Effekteresultater fra CheckMate 142 (kilde: (16)).

Table 2. Response, disease control rate, and durability of response as per investigator assessment			
	NIVO3 + IPI1 (N = 119)		
	13.4-month follow-up ^{5,a}	25.4-month follow-up ^{15,a}	50.9-month follow-up ^a
ORR, ^b n (%)	65 (55)	69 (58)	77 (65)
95% CI	45-64	49-67	55-73
Best overall response, ^c n (%)			
CR	4 (3)	7 (6)	15 (13)
PR	61 (51)	62 (52)	62 (52)
SD	37 (31)	33 (28)	25 (21)
PD	14 (12)	14 (12)	14 (12)
Unable to determine	3 (3)	3 (3)	3 (3)
Disease control rate, n (%) ^d	95 (80)	96 (81)	96 (81)
95% CI	72-87	72-87	72-87
Median TTR (range), months ^e	2.8 (1.1-14.0)	2.8 (1.1-24.4)	2.8 (1.1-37.1)
Median DOR (range), months ^{e,f}	NR (NE)	NR (1.4+ to 32.5+)	NR (1.4+ to 58.0+)
Median PFS (95% CI), months	NR (NE)	NR (23-NE)	NR (38.4-NE)

CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; IPI1, ipilimumab 1 mg/kg; NE, not estimable; NIVO3, nivolumab 3 mg/kg; NR, not reached; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SD, stable disease; TTR, time to response.

^aMedian follow-up, defined as time from first dose to data cut-off.

^bPatients with a best overall response of CR or PR divided by the number of treated patients.

^cPercentages may not add up to 100% because of rounding.

^dPatients with a CR, PR, or SD for ≥ 12 weeks divided by the number of treated patients.

^eEvaluated in patients who had an objective response.

^fSymbol '+' indicates a censored value.

Objektiv responsrate, ORR

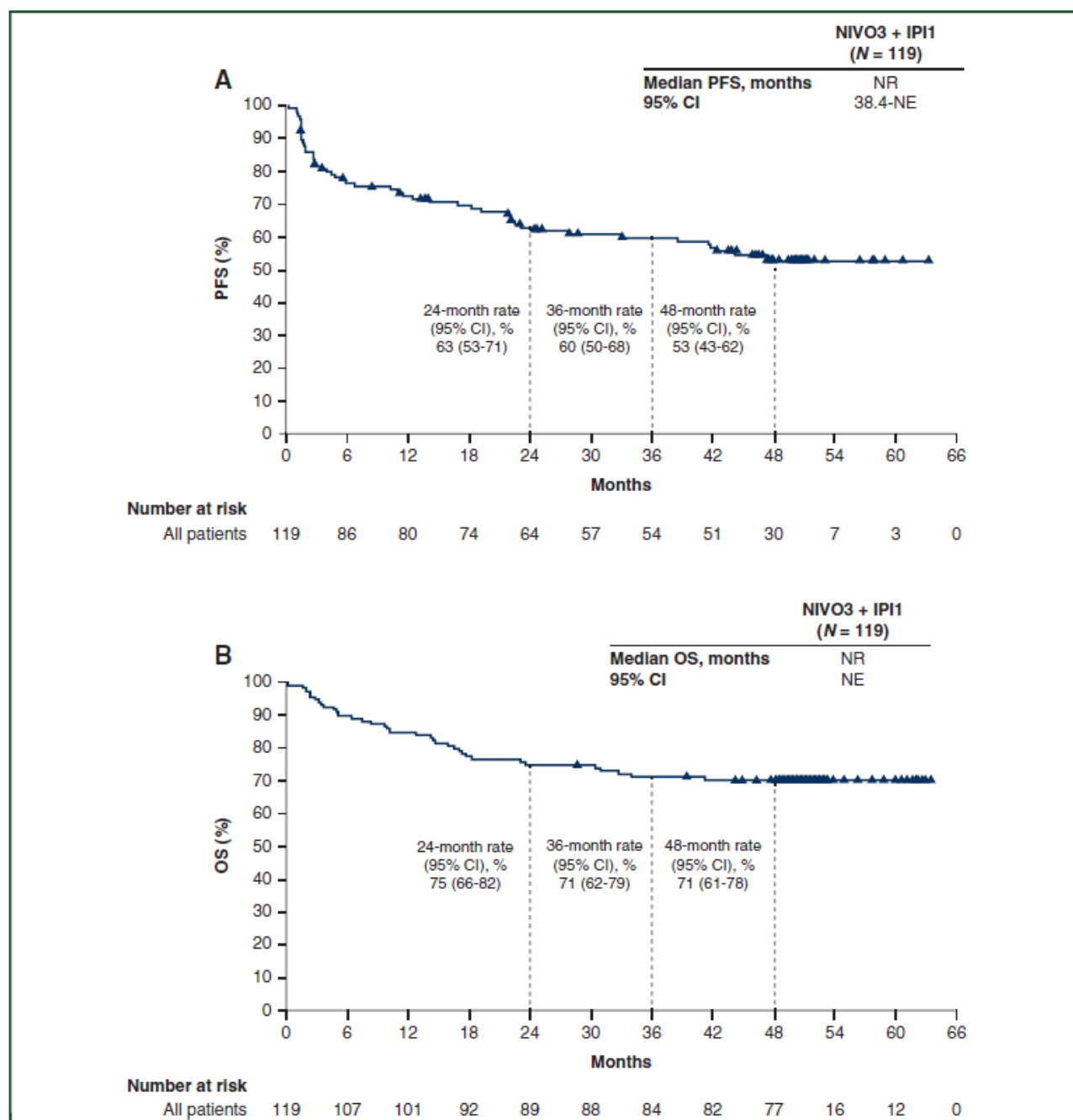
Objektiv responsrate ble definert som antall pasienter med beste oppnådde respons CR (komplett respons) eller PR (partiell respons) vurdert etter RECIST 1.1 kriteriene, delt på antall pasienter som mottok behandling (n=119). Etter 50,9 måneders oppfølging i studien, ble objektiv respons oppnådd hos 65 % av pasientene (n= 77; 95 % KI 55 – 73 %), som vurdert av utprøver. Da hadde 81 % av pasientene oppnådd sykdomskontroll i ≥ 12 uker. 13 % oppnådde CR, 52 % hadde PR, 21 % hadde stabil sykdom (SD), og 12 % hadde progressiv sykdom (PD) som beste respons. Median tid til respons var 2,8 måneder (intervall 1,1 – 37,1 måned). Median responsvarighet (DOR) ved datakutt ble ikke nådd.

Uavhengige (BICR) analyser

Utprøverenes responsvurderinger var i overensstemmelse med BICR-vurderingene i 88 % av tilfellene: BICR ORR ble vurdert til 61 % og DCR til 82 %.

Total overlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)

Median PFS og OS ble ikke nådd. Ved 48 måneders oppfølging var 53 % progresjonsfrie, og 71 % var i live. Kaplan-Meier kurver for overlevelse er vist i Figur 3.



Figur 3. Overlevelseskurver for A) progresjonsfri overlevelse, og B) totaloverlevelse i CM-142 (kilde: (16)).

Legemiddelverkets vurdering

Det er en stor svakhet ved dokumentasjonen at studien CM142 er gjennomført eksplorativt og uten kontrollgruppe. Utvalgsstørrelsen er liten (n=119). En kontekstualisering av effektresultatene er begrenset av disse forholdene.

Effektresultatene, inkludert ORR på 65 % og lange responsvarigheter, er likevel ansett for å være klinisk relevante, og er høyere enn responsen som ble oppnådd for nivolumab monoterapi i en annen kohort fra CM-142 (ORR 39 %, ved median 70 måneders oppfølging, n=74 (19)). Det presiseres at kohortene ikke var randomisert, og studien var ikke designet for sammenligning av kohorter. I vurderingen av indikasjonsutvidelsen for nivolumab og ipilimumab, trekker EMA likevel frem at de rapporterte resultatene er en sterk indikasjon på at tillegg av ipilimumab til nivolumab kan føre til bedre effekt i målpopulasjonen. Videre, at den observerte ORR og responsvarigheten for nivolumab og ipilimumab i CM142 overgår hva som tidligere er observert i andre metastatisk kolorektalkreft-studier (selv om disse ikke var selektert for dMMR/MSI-H status og gjennomført for flere år siden), hvor responsrater i andre linje var rundt 13-32 % avhengig av behandling og KRAS-mutasjonsstatus. EMA viser til ORR på 33 % og median responsvarighet på 10,6 måneder for pasienter behandlet med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi i kontrollarmen i Keynote-177 studien (pasienter tidligere ubehandlet i metastatisk setting), og oppsummerer at resultatene for nivolumab og ipilimumab er numerisk overlegne det som tidligere er observert med [datidens] tilgjengelige behandlinger for pasienter med metastatisk kolorektalkreft. EMA vurderer at det er rimelig å forvente at omfanget av observerte varige responser i CM142 vil bety overlevelsesevinst [over kjemoterapi], selv om størrelsen gjenstår å fastslå (13).

Norske medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har diskutert med, påpeker at det generelt inkluderes yngre og mer funksjonsfriske pasienter i kliniske utprøvinger enn det man ser i klinisk praksis. De mener likevel at det er rimelig å forvente noenlunde lik effekt av behandling med nivolumab og ipilimumab i norsk klinisk praksis som det var observert i den kliniske studien.

Relativ effekt mot relevant komparator

Det foreligger ingen direkte eller indirekte sammenligninger mellom intervensjonen og aktuell komparator etter det Legemiddelverket kjenner til. Studiene som dokumenterer effekt av pembrolizumab (KN177, se Kapittel 2.1) og nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (CM142) inkluderer forskjellige pasientpopulasjoner, og det er ikke foretatt noen forsøk på å justere for systematiske forskjeller i prognostiske og effektmodifiserende faktorer mellom de to studiene. Legemiddelverket bemerker at KN177 er en randomisert og kontrollert fase III studie. Dette er en styrke fremfor studiedesignet for CM142, som er eksplorativt og uten kontrollgruppe.

Pasientgruppen som er mest aktuell for foreliggende metode (pasienter med rask progresjon på adjuvant kombinasjonskjemoterapi) var ekskludert fra deltakelse i den kliniske studien KN177. Selv om aktuell indikasjonsordlyd for pembrolizumab omfatter den mest aktuelle målgruppen for nivolumab og ipilimumab, finnes det med andre ord ikke dokumentasjon på effekt av pembrolizumab i denne populasjonen.

Pembrolizumab og nivolumab er av LIS spesialistgruppe for onkologi vurdert å være faglig likeverdige ved flere ulike bruksområder. Norske medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har diskutert med, tror nivolumab og ipilimumab kan være en mer effektiv behandling enn pembrolizumab monoterapi. De viser

til at det er sett i flere studier (også andre indikasjoner) at tillegg av ipilimumab til nivolumab ser ut til å gi bedre effekt.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

85 % av pasientene opplevde minst én bivirkning, mens grad 3-4 bivirkninger forekom hos 32 % av pasientene i CM142. De vanligste bivirkningene med nivolumab og ipilimumab var diaré (27 %), kløe (21 %), fatigue, hypotyreoidisme (begge 18 %), økt AST (17 %), feber og hudutslett (begge 16 %; Tabell 4). 13 % av pasientene måtte avbryte behandlingen grunnet bivirkninger.

Sikkerhetsprofilen til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab preges av immunrelaterte bivirkninger, spesielt endokrine, gastrointestinale, hepatiske, pulmonale, renale, og hudrelaterte. De fleste av bivirkningene gikk over med bruk av immunmodulerende medisiner og/eller kortikosteroider, bortsett fra endokrine bivirkninger. 13 % av pasientene måtte avbryte behandling med nivolumab og ipilimumab grunnet antatte bivirkninger, hvorav de vanligste var forhøyede leververdier (5 %), autoimmun hepatitt og akutt nyreskade (1,7 % hver). Det var ingen antatt behandlingsrelaterte dødsfall i studien. Generelt var den observerte bivirkningsprofilen for nivolumab og ipilimumab i samsvar med hva man har sett med kombinasjonen i nyrecellekreft, og med det som allerede er kjent for hver av komponentene som monoterapi (13).

Tabell 4. Bivirkninger i CheckMate 142-studien (kilde: (16))

Table 3. Summary of treatment-related adverse events with nivolumab plus low-dose ipilimumab ^a		
Patients, n (%)	NIVO3 + IPI1 (N = 119)	
	50.9-month follow-up	
	Any grade	Grade 3-4
Any TRAEs	101 (85)	38 (32)
Serious TRAEs	27 (23)	24 (20)
TRAEs leading to discontinuation	16 (13) ^b	12 (10)
Any-grade TRAEs in ≥15% of treated patients		
Diarrhea	32 (27)	3 (3)
Pruritus	25 (21)	2 (2)
Fatigue	22 (18)	2 (2)
AST increased	20 (17)	10 (8)
Hypothyroidism	21 (18)	1 (<1)
Pyrexia	19 (16)	0
Rash	19 (16)	3 (3)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; IPI1, ipilimumab 1 mg/kg; NIVO3, nivolumab 3 mg/kg; TRAE, treatment-related adverse event.

^aTRAEs reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 and MedDRA version 21.0 (version 23.0 for 50.9-month follow-up).

^bMost common TRAEs leading to discontinuation included increased ALT and increased AST in three (3%) patients each; acute kidney injury and autoimmune hepatitis in two (2%) patients each.

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkningsprofilen til nivolumab og ipilimumab i den kliniske studien CM142 var lik det som tidligere er sett med kombinasjonen ved nyrecellekreft, og er i samsvar med det som allerede er kjent med hver monokomponent. Bivirkningsprofilen er preget av immunrelaterte hendelser. Generelt har immunrelaterte bivirkninger forekommet hyppigere når nivolumab ble administrert i kombinasjon med ipilimumab, sammenlignet med nivolumab som monoterapi (10).

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har snakket med, bekrefter at det forventes noe større risiko for mer uttalte bivirkninger med nivolumab og ipilimumab sammenlignet med forventede bivirkninger ved behandling med pembrolizumab monoterapi. Derfor ser man for seg at man vil forbeholde behandling med nivolumab og ipilimumab til pasienter som kan forventes å tåle bivirkningene bedre, mens pasienter som er aktuelle for immunterapi hvor det er bekymring rundt toksisitet vil kunne tilbys pembrolizumab monoterapi.

4 Legemiddelkostnader

Antatte legemiddelkostnader per pasient som behandles med nivolumab og ipilimumab anslås til ca. NOK 1 600 000 for 2 års behandling (maksimal behandlingsvarighet) uten avbrudd. Til sammenligning er legemiddelkostnaden for 2 års behandling med pembrolizumab ca. NOK 2 300 000. Dette basert på maksimal AUP uten mva.

I studien CM142 var median behandlingsvarighet med nivolumab og ipilimumab 25 måneder, mens i studien som ligger til grunn for godkjenning av pembrolizumab (KN177) var median behandlingsvarighet med pembrolizumab 11 måneder (16, 17). Legemiddelkostnadene per pasient ved median behandlingstid i respektive studie er beregnet til ca. NOK 1 700 000 for nivolumab og ipilimumab, og ca. NOK 1 100 000 for pembrolizumab ved behandling uten avbrudd. Norske klinikere mener det ikke er åpenbare grunner til å tro at behandlingsvarigheten vil være vesentlig annerledes i norsk praksis enn det man så i studiene. De påpeker at responsraten for pembrolizumab monoterapi var 44 % i KN716, og omtrent 50 % progredierte innen 12 måneder. Progresjon er vanligste årsak til å avslutte behandling, og det virker dermed rimelig at 50 % avslutter behandlingen med pembrolizumab innen 12 måneder. Responsraten for kombinasjonen nivolumab og ipilimumab var derimot 65 % i studien CM142, og over 60 % av pasientene hadde ikke progrediert etter 24 måneders behandling. Derfor mener de norske klinikerne at det er plausibelt at minst halvparten av pasientene vil motta behandling med nivolumab og ipilimumab i 24 måneder (maksimal behandlingsvarighet).

Kostnadsberegningene har ikke hensyntatt legemiddelkostnader for pasienter som mottar pembrolizumab i første linje, og som i senere linjer kan motta nivolumab og ipilimumab.

I beregningene benyttes maksimal AUP uten mva. og 75 kg kroppsvekt. Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for legemidlene. Legemiddelkostnader basert på rabatterte priser vil presenteres i et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler. Parameterne som ligger til grunn for beregningene er vist i Tabell 5.

Tabell 5. Parametere lagt til grunn ved beregning av legemiddelkostnader

	Aktuell dosering	Antall hetteglass pr dose	Totalt antall hetteglass 2 år	Totalt antall hg. median behandlingstid	Maksimal AUP ekskl. mva.	Kostnad pr. pas. for 2 års behandling	Kostnad pr. pas. iht median behandlingstid i studiene
Yervoy (ipilimumab)	75 mg Q3W 4 gg	2 x 10 ml	8	8	35 701	1 623 508	1 650 266
Opdivo (nivolumab)	225 mg Q3W, deretter 240 mg Q2W	1 x 24 ml	50	51	26 758		
Keytruda (pembrolizumab)	200 mg Q3W	2 x 4 ml	68	32	33 243	2 260 524	1 063 776

5 Oppsummering og diskusjon

Legemiddelverket har gjort en forenkling av bestillingen på metodevurdering av kombinasjonsbehandling med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) til voksne pasienter med dMMR («mismatch repair deficient») eller MSI-H («microsatellite instability high») metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonsterapi. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av nivolumab og ipilimumab i aktuell indikasjon, satt i kontekst med pembrolizumab som komparator. Da firma har sendt inn en kostnad-per-QALY-analyse mot en annen og mindre relevant komparator, har Legemiddelverket vurdert at en vurdering av firmas innsendte analyse ikke er hensiktsmessig i dette tilfellet.

Det anslås at om lag 20-30 pasienter årlig er aktuelle for behandling med nivolumab og ipilimumab i henhold til godkjent indikasjon. Legemiddelverket har, etter å ha konferert med norske medisinske fageksperter, vurdert at den mest aktuelle pasientgruppen for metoden er pasienter med progresjon på eller innen seks måneder etter (neo)adjuvant fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi. Dette antas å gjelde omtrent 10-20 pasienter årlig i Norge. Ifølge norske medisinske fageksperter, vil det også kunne være aktuelt å tilby nivolumab og ipilimumab til en andel av pasienter som progredierer på førstelinjebehandling med pembrolizumab og deretter på kombinasjonskjemoterapi i senere linjer. Dette anslås å gjelde omtrent 10 pasienter årlig. Slik sekvensiell bruk av immunterapi er ikke undersøkt i studien CM142 som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, og det finnes ikke grunnlag for å vurdere behandling med nivolumab og ipilimumab etter tidligere progresjon på pembrolizumab og kjemoterapi.

Dokumentasjonen som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen er studien CM142, en eksplorativ fase II kohortstudie, hvor 119 pasienter med dMMR/MSI-H metastatisk kolorektalkreft tidligere behandlet med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi mottok aktuell intervensjon, hvorav 9 pasienter fikk slik behandling i adjuvant setting. Studien er uten kontrollgruppe. En kontekstualisering av effektresultatene er begrenset av disse forholdene. Studieresultatene, inkludert ORR på 65 % og lange responsvarigheter, er likevel ansett for å være klinisk relevante, og er høyere enn responsen som ble oppnådd med nivolumab monoterapi i en annen kohort fra CM-142 (ORR 39 %, ved median 70 måneders oppfølging, n=74 (19)). Det presiseres at kohortene ikke var randomisert, og at studien ikke var designet for å sammenligne kohortene. I vurderingen av indikasjonsutvidelsen for nivolumab og ipilimumab, trekker EMA likevel frem at de rapporterte resultatene er en sterk indikasjon på at tillegg av ipilimumab til nivolumab kan føre til bedre effekt i målpopulasjonen. Videre, at den observerte ORR og responsvarigheten for nivolumab og ipilimumab i CM142 overgår hva som tidligere er observert i andre metastatisk kolorektalkreft-studier utført for flere år siden (selv om disse ikke var selektert for dMMR/MSI-H status), hvor responsrater i andre linje var rundt 13-32% avhengig av behandling og KRAS-mutasjonsstatus. EMA vurderer at det er rimelig å forvente at omfanget av observerte varige responser i CM142 vil bety overlevelsesegevinst [over kjemoterapi], selv om størrelsen gjenstår å fastslås (13).

Bivirkningsprofilen til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er preget av immunrelaterte hendelser. Generelt har immunrelaterte bivirkninger forekommet hyppigere når nivolumab ble administrert i kombinasjon med ipilimumab, sammenlignet med nivolumab som monoterapi (10).

Det foreligger ingen direkte eller indirekte sammenligninger mellom intervensjonen og aktuell komparator etter det Legemiddelverket kjenner til. Studiene som dokumenterer effekt av pembrolizumab (KN177) og nivolumab og ipilimumab (CM142) inkluderer forskjellige pasientpopulasjoner, og det er ikke foretatt noen forsøk på å justere for systematiske forskjeller i prognostiske og effektmodifiserende faktorer mellom de to studiene. Det bemerkes at studien KN177 er en randomisert, kontrollert fase III studie, mens CM142 er en eksplorativ fase II kohortstudie uten kontrollgruppe.

Norske medisinske fageksperter som Legemiddelverket har diskutert med, tror nivolumab og ipilimumab kan være en mer effektiv behandling enn pembrolizumab monoterapi. De viser til at det er sett i flere studier (også andre indikasjoner) at tillegg av ipilimumab til nivolumab ser ut til å gi bedre effekt (pembrolizumab og nivolumab er av LIS spesialistgruppe for onkologi vurdert å være faglig likeverdige ved flere ulike bruksområder). De påpeker også at det er gjort dosejustering for ipilimumab som antakelig gjør at kombinasjonen tolereres bedre enn hva som er sett i en del tidligere studier. Man forventer likevel en noe større risiko for bivirkninger med nivolumab og ipilimumab sammenlignet med PD-1 hemmer som monoterapi. Til pasienter hvor det er bekymringer rundt toksisitet vil man derfor foretrekke pembrolizumab monoterapi, som anses for å være godt tolerert. Man vil forbeholde behandling med nivolumab og ipilimumab til pasienter som kan forventes å tåle bivirkningene bedre.

Selv om indikasjonen for pembrolizumab omfatter pasienter i førstelinje metastatisk setting, så var pasientgruppen som er mest aktuell for foreliggende metode (pasienter med rask progresjon på eller etter (neo)adjuvant kombinasjonskjemoterapi) ekskludert fra deltakelse i den kliniske studien KN177. Det finnes med andre ord ikke dokumentasjon på effekt av komparator i den mest aktuelle målgruppen for metoden. I CM142 utgjør den mest aktuelle målgruppen kun 9 av 119 av inkluderte pasienter, men EMA har vurdert at det er relevant å inkludere disse pasientene i effektanalysene av nivolumab og ipilimumab i CM142.

Vurderinger i andre land

Den samme indikasjonen er vurdert for offentlig refusjon av National Institute for Clinical Excellence (NICE) i Storbritannia (UK) (20), og Scottish Medicines Consortium i Skottland (21). Begge land har innført metoden med begrunnelse i akseptable kostnadseffektivitetsestimater. Det bemerkes at begge vurderingene er foretatt før pembrolizumab ble godkjent som førstelinjebehandling. Vurderingene er derfor gjort med utgangspunkt i andre komparatorer enn dagens mest relevante komparator i Norge. Innføring av pembrolizumab har endret behandlingsalgoritmene for dMMR/MSI metastatisk kolorektalkreft, og vurderingene foretatt i Storbritannia og Skottland må ses i lys av dette.

Legemiddelkostnader

Maksimal behandlingstid ved respons er forventet å være to år i norsk klinisk praksis for behandlingene som sammenlignes. Antatte legemiddelkostnader per pasient som behandles med nivolumab og ipilimumab anslås til ca. 1,6 millioner NOK for to års behandling uten avbrudd (maksimal AUP uten mva.). Dette er lavere enn legemiddelkostnader ved to års behandling med pembrolizumab (ca. 2,3 millioner NOK). Imidlertid var median behandlingstid i studien som dokumenterer pembrolizumab 11 måneder, som tilsvarer en legemiddelkostnad på ca. 1,1 millioner NOK, mens median behandlingstid for nivolumab og ipilimumab i studien CM142 var tett opp til to år. Norske klinikere mener det ikke er åpenbare grunner til å tro at behandlingsvarigheten vil være vesentlig annerledes i norsk praksis enn det man så i studiene. De påpeker at legemidlene som sammenlignes oftest administreres frem til progresjon, og lengre

behandlingstid for nivolumab og ipilimumab sammenlignet med pembrolizumab i studiene som dokumenterer effekt, henger sammen med bedre responsrater for nivolumab og ipilimumab (65 %) sammenlignet med pembrolizumab (44 %).

Statens legemiddelverk, 13-10-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria Almlöf
saksutreder

Referanser

1. NyeMetoder. Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XVI. Mage og tarmkreft - førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H eller dMMR kolorektal kreft hos voksne. 2022 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xvi>].
2. Metoder N. Møteprotokoll 20.06.2022. Bestillerforum for nye metoder. 2022 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_Bestillerforum%20for%20nye%20metoder%2020.06.2022.pdf].
3. Norway. CRo. Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2023.
4. Larønningen S, Ferlay, J., Bray, F., Engholm, G., Ervik, M., Gulbrandsen, J et al., NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.0. 2021 [Available from: <https://nordcan.iarc.fr/>].
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm [Internet]. . 2022.
6. Kim CG AJ, Jung M, et al., Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. Br J Cancer,. 2016;115(1):25-33.
7. Kreftregisteret. Årsrapport 2022. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. 2022.
8. Aasebø K DA, Sundström M, Mezheyeuski A, Edqvist PH, Eide GE, Ponten F, Pfeiffer P, Glimerium B, Sorbye H., Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. Cancer med, . 2019.
9. Statens legemiddelverk. Yervoy preparatomale.
10. Statens legemiddelverk. Opdivo preparatomtale.
11. NyeMetoder. ID2017_022: Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon VIII. MAGE- OG TARMKREFT - Behandling av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft .
12. A. Cervantes RA, S. Roselló, D. Arnold, N. Normanno, J. Taïeb, J. Seligmann, T. De Baere, P. Osterlund, T. Yoshino, E. Martinelli, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, . Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, . 2023;34(1):10-32.
13. European Medicines Agency. European Variation Assessment Report: Opdivo Yervoy. Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/1840, . Amsterdam, Netherlands 2021.
14. Clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) (CheckMate 8HW). NCT04008030 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04008030?term=NCT04008030&rank=1>].
15. Clinicaltrials.gov. Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer, the COMMIT Study. NCT02997228. [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02997228?term=NCT02997228&rank=1>].
16. André T LS, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Abdullaev S, Memaj A, Lei M, Dixon M, Kopetz S, Overman MJ, . Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients

with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Annals of Oncology*,. 2022;33(10):1052--60.

17. Diaz LA Jr SK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fourchardiere C, Rivera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zhong WY, Fogelman D, Marinello P, Andre T, . KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncology*. 2022;23(5):659-70.

18. Nye Metoder. Metodevarsel. ID2022_120: Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) endometrie-, mage-, galle-, tynntarm- eller tykktarmskreft fra andrelinje. 2022.

19. Overman MJ LH, Andre T, Aglietta M, Wong MK, Luppi G, Cutsem EV, McDermott RS, Hendlisz A, Cardin DB, Morse M, Neyns B, Hill AG, Limon ML, Garcia-Alfonso P, Krishnamurthy A, Chen F, Abdullaev S, Soleymani S, Lonard S, . Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instabilityhigh/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Five-year follow-up from CheckMate 142. *J Clin Oncol*. 2022;40:3510.

20. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with ipilimumab for previously treated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal guidance [TA716]. 2021.

21. Scottish Medicines Consortium. Nivolumab (Opdivo). Advice. nivolumab (Opdivo®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: in combination with ipilimumab for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal cancer after prior fluoropyrimidine-based combination chemotherapy. 2021.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent