

Hurtig metodevurdering

Nivolumab (Opdivo) til
andrelinjebehandling av
lokalavansert eller metastatisk
PD-L1 positiv ikke-småcellet
lungekreft (NSCLC)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

28-11-2016

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har vurdert om effekt og sikkerhet av nivolumab er sammenlignbar med pembrolizumab (Keytruda) for PD-L1 positive NSCLC pasienter i hht bestilling id-nr.: 2016_075: Opdivo til andrelinjebehandling av PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft.

Bakgrunn

Legemiddelverket har tidligere vurdert PD-L1 hemmeren nivolumab til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom (SQ) (1) og ikke-plateepitelkarsinom (NSQ) (2). I begge metodevurderingene konkluderte Legemiddelverket med at nivolumab ikke var kostnadseffektiv behandling sammenlignet med dagens standardbehandling, gitt den tilbudte LIS-prisen på nivolumab.

Denne metodevurderingen ses i lys av at en annen PD-L1 hemmer pembrolizumab (Keytruda) er tatt i bruk i sykehusene. Beslutningsforum vedtok 26. september 2016 at pembrolizumab kunne innføres ved behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv NSCLC, og da kun til andrelinjebehandling.

Effektdokumentasjon

BMS har levert en indirekte sammenligning av nivolumab og pembrolizumab til andrelinjebehandling av pasienter med PD-L1 positiv NSCLC.

Legemiddelverket godtar den indirekte sammenligningen og mener at effekt og sikkerhet av nivolumab og pembrolizumab er sammenlignbar for denne pasientgruppen.

Alvorlighet og helsetap

Lokalavansert eller metastatisk (NSCLC) er en svært alvorlig sykdom. Pasienten taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer 15 gode leveår ifølge våre beregninger, det vil si 96 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at nivolumab kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som pembrolizumab ved andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv NSCLC.

Budsjettvirkninger

Det antas at Opdivo ikke vil utvide bruken av immunterapi behandling ved andrelinjebehandling av PD-L1 positiv NSCLC, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for PD-L1 hemmere.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG	5
1 BAKGRUNN.....	6
1.1 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	6
1.2 ANDRELINJEBEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK PD-L1 POSITIV NSCLC.....	6
1.2.1 <i>Behandling med nivolumab</i>	6
1.2.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	7
1.2.3 <i>Komparator</i>	7
1.2.4 <i>Behandling med komparator (pembrolizumab)</i>	7
2 DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT	8
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	8
2.2 INNSENDE DOKUMENTASJON FOR SAMMENLIGNING AV TESTKIT.....	10
2.3 INNSENDE INDIREKTE SAMMENLIGNING	11
2.3.1 <i>Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon</i>	14
3 KONKLUSJON.....	15
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	15
REFERANSER.....	17
APPENDIKS 1 – BESKRIVELSE AV TESTKIT.....	18
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (BMS).....	20

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2016_075: Andrelinjebehandling av PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft</i>	
Forslagstiller:	Bristol-Myers Squibb	
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb	
Preparat:	Opdivo	
Virkestoff:	Nivolumab	
Indikasjon:	Til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi hos voksne	
ATC-nr:	L01XC17	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	av	07-10-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		27-10-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		17-11-2016
Rapport ferdigstilt:		28-11-2016
Saksbehandlingstid:		32 dager
Saksutredere:		Randi Krontveit Christina Sivertsen Helle Endresen
Kliniske eksperter:		Kliniske eksperter har ikke vært kontaktet i denne hurtig metodevurderingen.
Kliniske eksperter 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. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

1 BAKGRUNN

Legemiddelverket har tidligere vurdert nivolumab til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom (SQ) (1) og ikke-plateepitelkarsinom (NSQ) (2). Disse metodevurderingene omfattet alle pasienter uavhengig av PD-L1 uttrykk. I Begge metodevurderingene konkluderte Legemiddelverket med at nivolumab ikke var kostnadseffektiv behandling sammenlignet med dagens standardbehandling gitt den tilbudte LIS-prisen på nivolumab.

Denne metodevurderingen ses i lys av at en annen PD-L1 hemmer pembrolizumab (Keytruda) er tatt i bruk i sykehusene. Beslutningsforum vedtok 26. september 2016 at pembrolizumab kunne innføres ved behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv NSCLC, og da kun til andrelinjebehandling.

Bristol-Myers Squibb (BMS) har sendt inn et forslag til bestilling og Legemiddelverket har fått i oppdrag å utføre en hurtig metodevurdering ihht bestilling id-nr.: 2016_075: *Andrelinjebehandling av PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft.*

For beskrivelse av sykdommen henvises det til publiserte metodevurderinger for nivolumab (1, 2) og pembrolizumab (3).

1.1 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Tidligere beregninger Legemiddelverket har gjort for NSCLC viser en alvorlighetsgrad som tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 95 %.

Legemiddelverket mener at NSCLC med kjemoterapi som standardbehandling er en meget alvorlig sykdom.

1.2 ANDRELINJEBEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK PD-L1 POSITIV NSCLC

1.2.1 Behandling med nivolumab

Indikasjon: Behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

Virkningsmekanisme: Nivolumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD- 1 (programmert celledød-1 reseptor). Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

Dosering: Anbefalt dose er 3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter hver 2. uke. Doseeskalering eller – reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse

av dosering eller seponering være nødvendig. Behandlingen bør fortsette så lenge det er observert klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Bivirkninger: Nivolumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopater, inkludert forstyrrelser i tyreoidfunksjonen og type I diabetes mellitus. I de kliniske studiene var de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) fatigue (34 %), utslett (19 %), kløe (14 %), diaré (13 %), kvalme (13 %) og nedsatt appetitt (10 %). De fleste av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

1.2.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom ble revidert i oktober 2016 (4). Endringen i retningslinjene er omtale av pembrolizumab ved NSCLC, basert på vedtak i Beslutningsforum 26.09.16. Retningslinjene anbefaler at pembrolizumab bør vurderes ved residiv NSCLC etter førstelinjes palliativ behandling hos pasienter med påvist PD-L1-uttrykk i tumor og i god allmenntilstand (ECOG 0-1). I en overgangsfase fram til januar 2017 kan behandlingen også vurderes hos pasienter som har fått to linjer kjemoterapi.

Retningslinjene presiserer at nytten er størst hos pasienter med høyt uttrykk av PD-L1 ($>50\%$) og at pasienter uten påvist PD-L1 og i god allmenntilstand (ECOG 0-1) bør vurderes for kjemoterapi.

1.2.3 Komparator

På bakgrunn av retningslinjene mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er pembrolizumab. Dette støttes også av nye salgstall for pembrolizumab, som viser betraktelig økning i salg etter beslutningen om innføring av legemidlet ved NSCLC i oktober 2016. Produsenten BMS mener også at dette er relevant komparator.

1.2.4 Behandling med komparator (pembrolizumab)

Indikasjon: Pembrolizumab er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått godkjent behandling for disse mutasjonene før behandling med pembrolizumab starter.

Virkningsmekanisme: Pembrolizumab er også en PD-L1-hemmer og har samme virkningsmekanisme som nivolumab, se kapittel 1.2.1.

Dosering: Pembrolizumab gis i en dose på 2 mg/kg intravenøst over 30 minutter hver 3. uke. I følge godkjent preparatomtale skal pembrolizumab brukes inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet.

Bivirkninger: Det er generelt få bivirkninger ved bruk av pembrolizumab sammenlignet med cytotoksisk behandling. De viktigste bivirkningene er immunrelaterte, slik som hypo- eller hypertyreose, pneumonitt

og leddsmerter. Kronisk tretthet, diaré, kvalme og leddsmerter er sett hos mer enn 10 % av pasientene som behandles med pembrolizumab, uavhengig av indikasjon.

2 DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT

For å besvare den bestilte hurtig metodevurderingen etterspurte Legemiddelverket en indirekte sammenligning (ITC) fra BMS av de pivotale studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen for nivolumab og pembrolizumab ved NSCLC. Legemiddelverket ønsket en ITC for å kunne avgjøre om nivolumab og pembrolizumab er sammenliknbare med hensyn på effekt og bivirkninger og om de to legemidlene dermed kan inngå i et LIS anbud for NSCLC hos PD-L1 positive pasienter på like vilkår.

Det er de pivotale studiene som inngår i denne metodevurderingen. Ettersom de inkluderte studiene for hhv. nivolumab og pembrolizumab benytter ulike testkit for å vurdere PD-L1 status, ble det i tillegg etterspurt dokumentasjon for en sammenligning av testkit.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier er relevante for metodevurderingen.

Tabell 1: Oversikt over studien CheckMate 017-SQ NSCLC

	CheckMate 017 (CK 017) (5)
Design	Fase III Åpen studie Randomisert Multinasjonal
Pasientpopulasjon	Pasienter med stadium IIIB eller IV NSCLC av typen plateepitelkarsinom Tidligere behandlet med førstelinje platinabasert regime Alder ≥ 18 år ECOG status = 0 eller 1 Ekskludert: autoimmunsykdom, systemisk immunsuppresjon, tidligere behandling med T-celle kostimulering eller tidligere docetaxel behandling
Intervensjon	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke N = 135
Komparator	Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uke N = 137
Primære utfallsmål	Total overlevelse (OS)
Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) Pasientrapporterte utfall PD-L1 uttrykk som biomarkør for effekt Bivirkninger
Resultater	Median OS var 9,2 måneder for nivolumab og 6 måneder for docetaxel (HR:0,59). Median PFS var 3,5 måneder for nivolumab og 2,8 måneder for docetaxel (HR:0,62).

Tabell 2: Oversikt over CheckMate 057-NSQ NSCLC

	CheckMate 057 (CM 057) (6)
Design	Fase III Åpen studie Randomisert Multinasjonal Multisenter
Pasientpopulasjon	Pasienter med stadium IIIB eller IV NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom Tidligere behandlet med førstelinje platina dublett- regime Alder \geq 18 år ECOG status \leq 1 Ekskludert: Ubehandlet CNS metastaser, behandling med kortison eller andre immunosuppresiva, autoimmunsykdom
Intervensjon	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke (Q2W) N = 292
Komparator	Docetaksel 75 mg/m ² hver 3. uke (Q3W) N=290
Primære utfallsmål	Total overlevelse (OS)
Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) PD-L1 uttrykk som biomarkør for effekt (OS eller PFS) Pasientrapporterte utfall Bivirkninger
Resultater	Median OS var 12,2 måneder for nivolumab og 9,4 måneder for docetaksel (HR:0,73). Median PFS var 2,3 måneder for nivolumab og 4,2 måneder for docetaksel (HR:0,92).

Tabell 3: Oversikt over KEYNOTE 010-hele NSCLC

	KEYNOTE 010 (KN 010) (7)
Design	Fase II/III Åpen studie Randomisert Multinasjonal Multisenter
Pasientpopulasjon	Pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på tidligere kjemoterapi (platina-dublett) og uttrykker PD-L1 på minst 1 % av tumorcellene Alder \geq 18 år ECOG status \leq 1 Ekskludert: Kjente aktive hjernemetastaser eller meningitis carcinomatosa, autoimmunsykdom, historie av pneumotitis som krever steroidbehandling, interstitiell lungesykdom
Intervensjon	Pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uke (Q3W) N = 344 Pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uke (Q3W) N=346
Komparator	Docetaksel 75 mg/m ² hver 3. uke (Q3W) N=343
Primære utfallsmål	Total overlevelse (OS) Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) Varighet av respons Bivirkninger
Resultater (2 mg/kg eller 10 mg/kg)	Median OS var 10,4 måneder for pembrolizumab og 8,5 måneder for docetaxel (HR:0,71). Median PFS var 3,9 måneder for pembrolizumab og 4,0 måneder for docetaxel (HR:0,88).

2.2 INNSENDT DOKUMENTASJON FOR SAMMENLIGNING AV TESTKIT

I forbindelse med utviklingen av hvert enkelt legemiddel som virker på PD-L1/PD-1 har det også blitt utviklet egne immunhistologiske (IHC) testsystemer for PD-L1 analyse. De ulike firmaene har ulike testkit av forskjellige PD-L1 spesifikke antistoffer for IHC analysen og undersøkelsene utføres på plattformer utviklet av Dako eller Ventana. BMS har levert inn et notat hvor de belyser forskjeller og likheter mellom de to ulike testkittene som ble benyttet i studiene av nivolumab og pembrolizumab. De ulike testkit er gjengitt i tabellen under.

Tabell 4: Oversikt over testkit benyttet i de relevante studiene

Studie	mAb/plattform
CheckMate 017 (Opdivo)	28-8 DAKO pharmDx/ Link 48 Autosteiner
CheckMate 057 (Opdivo)	28-8 DAKO pharmDx/ Link 48 Autosteiner
KEYNOTE 010 (Keytruda)	22C3 DAKO pharmDx/ Link 48 Autosteiner

Det er utført en sammenligning av ulike testkit fordi de ulike firmaene ønsker å harmonisere PD-L1 testingen for å forenkle klinisk praksis. Dette prosjektet heter «The Blueprint Project» (8) og har fokusert på PD-L1 testing ved NSCLC. Det foreligger foreløpig ingen publiserte forskningsartikler fra prosjektet, men resultater er presentert på ulike konferanser.

Under prosjektet analyserte tre patologer 39 kasuistikker med hver av de ulike testkittene på deres respektive plattformer. IHC analysen inkluderte evaluering av PD-L1 uttrykk på både kreftceller og immunceller. Resultatene var basert på gjennomsnittscore fra patologene og grad av sammenfallende vurderinger. Det henvises til appendiks 2 for ytterligere resultater.

Sammenligning av de ulike testsystemene er basert på antall kreftceller eller immunceller som er farget med de ulike antistoffene i hvert kit. Resultatene viste at det ikke foreligger noe overdiagnostikk eller underdiagnostikk mellom testkittene 28-8 Dako og 22C3 Dako når det gjelder analyser på kreftceller. Begge kit kan farge immunceller, men det er større variabilitet i kvantifisering.

Parallelt med dette prosjektet, har også en gruppe patologer fra flere universitet i Tyskland utført en harmoniseringsstudie (9) mellom de fire ulike testkit som finnes i dag. Resultatene fra denne studien viste at andelen fargede celler var forholdsvis lik i de fleste av tilfellene. Konklusjonen fra studien var at det er mulig å analysere PD-L1 uttrykk på kreftceller reproduserbart hos alle fire testsystemer. Det var imidlertid både kvantitative (antall fargede celler) og kvalitative (fargingens intensitet) forskjeller mellom testsystemene. Studien var utført på et lite antall pasienter/caser (n=15).

- Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon

Legemiddelverket mener det er en svakhet at The Blueprint Project ikke gav resultater i form av sensitivitet og spesifisitet, slik det vanligvis gjøres ved sammenligning av diagnostiske tester. Imidlertid skriver BMS i innsendt dokumentasjon at dette aldri var målsettingen med prosjektet. Legemiddelverket mener det er vist at det er noen forskjeller mellom testkittene 28-8 Dako og 22C3 Dako, men at forskjellene trolig er små. I den tyske studien (9) var konklusjonen at dersom man kun skal klassifisere PD-L1 positive pasienter, gir de to kittene 28-8 Dako og 22C3 Dako like resultater.

Legemiddelverket mener at innsendt dokumentasjon tyder på at det vil være liten forskjell på resultatene når man kun skal avgjøre om en pasient er PD-L1 positiv eller ikke. Det vil derimot være større forskjeller mellom testkittene når det kommer til å avgjøre hvilket nivå av PD-L1 uttrykk testene viser. Det er imidlertid ikke det som er formålet med testingen per dags dato.

2.3 INNSENDT INDIREKTE SAMMENLIGNING

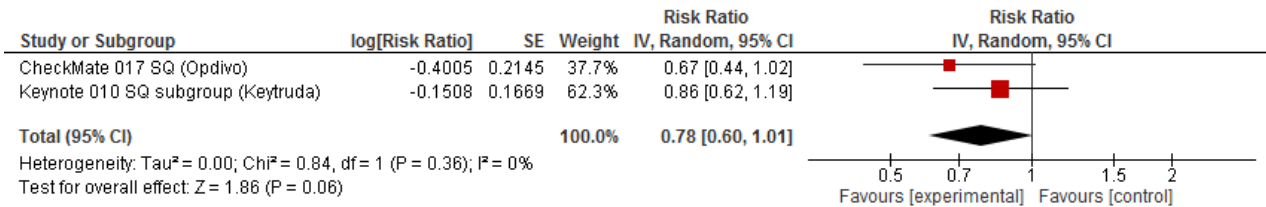
- Klinisk effekt for pasienter med PD-L1 uttrykk >1%

Studien KN 010 ble utført med ulike doseringer for pembrolizumab (2mg/kg og 10mg/kg) og inkluderte kun pasienter med PD-L1>1%. Nivolumab er i begge studiene dosert 3mg/kg og alle ekstraherte OS og PFS data fra studiene CM 057 (NSCLC NSQ) og CH 017 (NSCLC SQ) er for PD-L1>1%.

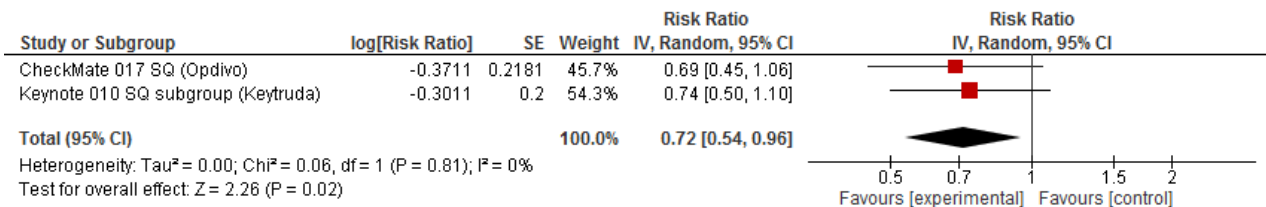
Figurene under viser forest plots, heterogenitetstall og samlet effekt for ulike aktuelle sammenligninger av studiene KN 010, CM 017 og 057.

Direkte metanalyser er gjort i Review Manager versjon 5.3. Det er lagt til grunn en «random effects» modell ettersom de sammenlignede studiene består av ulik sampling. Indirekte sammenlikning er utført med Bucher-metoden (10).

BMS har i figur 1-4 valgt å slå sammen resultatene for nivolumab og pembrolizumab etter histologi (NSQ og SQ). Resultatene viser at behandling med PD-L1 hemmere er bedre enn behandling med docetaxel. Resultater av metaanalysene for pasienter med NSCLC av histologitypen SQ er vist i figur 1 og 2 under. For histologitypen SQ er det vist at PD-L1 status ikke gir samme påvirkning på effektestimaterne som for histologitypen NSQ. Legemiddelverket har valgt å kun se på analysene som inkluderer nivolumab-pasienter med positivt uttrykk av PD-L1 ettersom det er i hht bestillingen og slik bruken av pembrolizumab er per i dag.

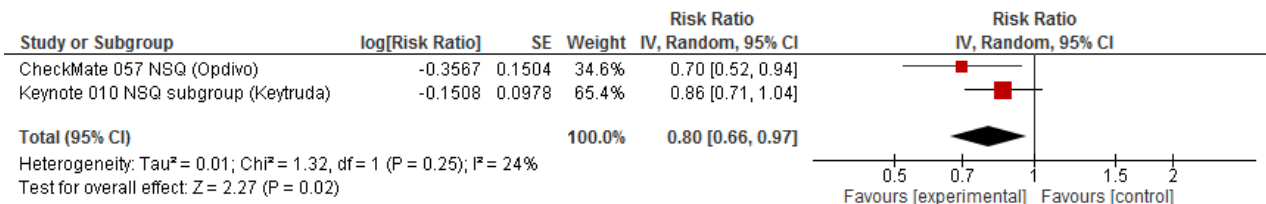


Figur 1: PFS SQ nivolumab (PD-L1>1%) vs pembrolizumab 10mg/kg&2mg/kg (PD-L1>1%)

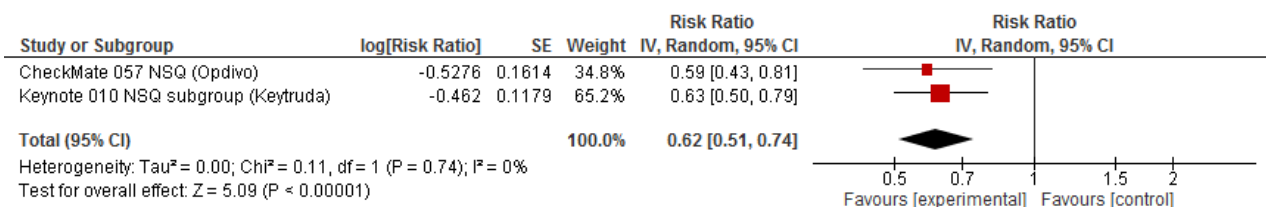


Figur 2: OS SQ nivolumab (PD-L1>1%) vs pembrolizumab 10mg/kg&2mg/kg (PD-L1>1%)

Resultater av metaanalysene for pasienter med NSCLC av histologitypen NSQ vises i figur 3 og 4 under. Det er i per i dag en overvekt av pasienter med histologitypen NSQ for pasienter med NSCLC.



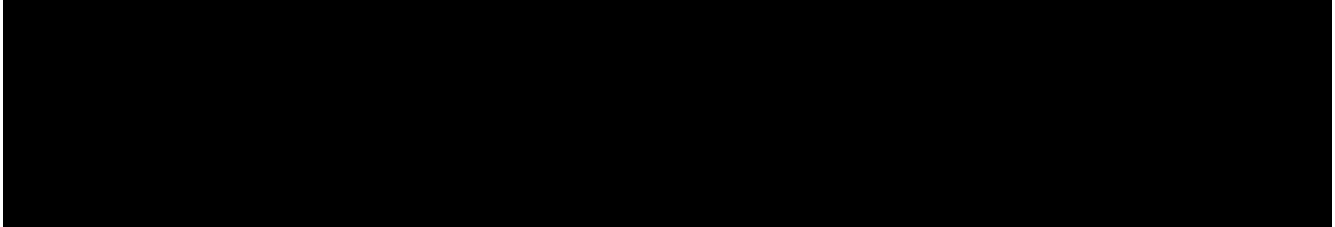
Figur 3: PFS NSQ nivolumab (PD-L1>1%) vs pembrolizumab 10mg/kg&2mg/kg (PD-L1>1%)



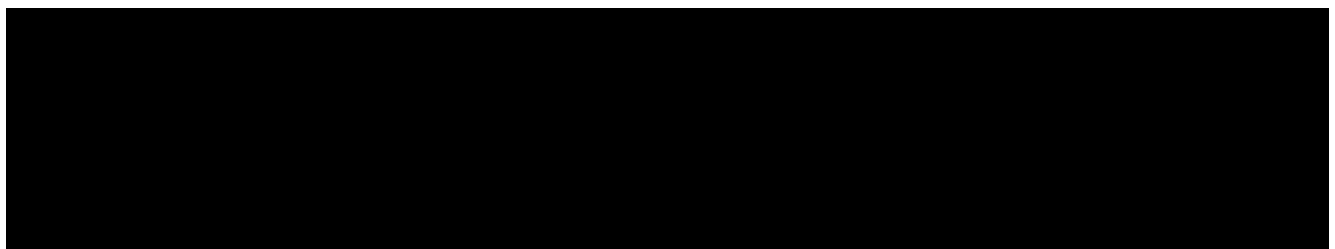
Figur 4: OS NSQ nivolumab (PD-L1>1%) vs pembrolizumab 10mg/kg&2mg/kg (PD-L1>1%)

Indirekte sammenligning

BMS har i tillegg til analysene over også slått sammen CM 017 og 057 i en metaanalyse, se figur 5 og 6 under.



Figur 5: OS sammenslåtte estimater «weighted pooled estimate» for nivolumab NSCLC (NSQ&SQ PD-L1>1%)



Figur 6: PFS sammenslåtte estimater «weighted pooled estimate» for nivolumab NSCLC (NSQ&SQ PD-L1>1%)

Resultatene fra metaanalysene av CM 017 og 057 i figur 5 og 6 () inngår deretter i en ITC mot pembrolizumab for å få en justert indirekte sammenlikning av nivolumab og pembrolizumab for hele lungekreftpopulasjonen (NSQ og SQ). ITC er utført med Bucher metoden.

I sammenligningen brukes resultater fra KN 010 studien for pembrolizumab 2mg/kg. Hasard ratioen for OS og PFS er henholdsvis 0,71 (95% CI 0,58-0,88) og 0,88 (95% CI 0,74-1,05). Resultatene av ITCen for PD-L1 positive NSCLC for nivolumab versus pembrolizumab er gjengitt under i Tabell 5.

Tabell 5: Resultat av ITC: HR for OS og PFS, nivolumab versus pembrolizumab

Nivolumab vs pembrolizumab	Estimert HR (95 % CI)
OS	
PFS	

Resultatet er numerisk i favør av nivolumab for både OS og PFS, men konfidensintervallene inneholder 1 og nivolumab er non-inferior til pembrolizumab for både OS og PFS, dvs. effekten er sammenliknbar.

- Bivirkninger

BMS har ikke levert inn analyser som sammenligner bivirkninger til de to legemidlene. Legemiddelverket har i sine tidligere vurderinger inkludert bivirkninger \geq grad 3 som affiserte \geq 5 % av pasientpopulasjonen i de helseøkonomiske analysene. Resultatene fra studiene viser at bivirkninger og forekomsten av bivirkninger \geq grad 3 er relativt likt mellom nivolumab og pembrolizumab. De vanligste bivirkningene \geq grad 3 og som affiserte \geq 5 % av pasientpopulasjonen er vist i Tabell 6.

Tabell 6: Bivirkning grad 3-4, $\geq 5\%$ av pasientpopulasjonen

Bivirkning	Nivolumab CM 017	Nivolumab CM 057	Pembrolizumab KN 010
Fatigue/Asteni	2,3 %	3,1 %	3,5%
Pneumonia or lung infeksjon	6,9 %	3,5 %	4,1 %
Febrile Neutropenia	0 %	0,0 %	0,3 %
Neutropenia	0,8 %	0,3 %	0 %

Legemiddelverket mener bivirkningsprofilen til de to legemidlene ikke avviker mye. Rapporterte bivirkninger er sammenfallende i de tre studiene som sammenlignes.

2.3.1 Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon

For å kunne sammenligne effektdata fra de ulike studiene i en ITC, er det en forutsetning at de to testkittene som er brukt for å avgjøre om pasienter er PD-L1 positive eller ikke, gir like svar.

Legemiddelverket vurderer at de to testkittene gir relativt likt resultat når man kun skal avgjøre om en pasient er PD-L1 positiv eller ikke. Denne antagelsen gir mulighet til å utføre en ITC for PD-L1 positive pasienter i de ulike studiene.

Legemiddelverket vurderer innsendt ITC som noe mangelfull. Det hadde vært nyttig med en indirekte sammenlikning med de tre pivotale studiene som undersøker relevant pasientpopulasjon, hvor begrunnelse for vekting og ulikheter beskrives mer inngående. Det burde eksempelvis være justert for ulikheter i pasientkarakteristika i de studiene som sammenlignes, for eksempel med en «matching-adjusted indirect comparison».

Hovedgrunnen til at Legemiddelverket mener at en MAIC burde vært utført, er at fordelingen av histologitype er forskjellig for pasientene i studiene i. Se Tabell 7 under for en oppsummering av fordeling av histologi og effektdata hos PD-L1 positive pasienter.

Tabell 7: PD-L1 positive pasienter etter histologi og effektestimater

Studie	Antall PD-L1+ pasienter	OS HR (95 % CI)	PFS HR (95 % CI)
CM 017 (SQ)	63 pasienter	0,69 (0,45 - 1,1)	0,67 (0,44 – 1,0)
CM 057 (NSQ)	123 pasienter	0,58 (0,43 - 0,79)	0,70 (0,53 - 0,94)
Samlet for CheckMate	34 % SQ og 66 % NSQ		
KN 010 SQ (2mg/kg)	76 pasienter	0,88 (0,55 – 1,39)	0,88 (0,74 – 1,05)*
KN 010 NSQ (2 mg/kg)	240 pasienter	0,67 (0,52 – 0,87)	
Samlet for KEYNOTE	24 % SQ og 76 % NSQ	0,71 (0,58 – 0,88)	0,88 (0,74 – 1,05)

* PFS tall inndelt etter histologi er ikke publisert i artikkelen

Av effektresultatene (OS og PFS) i tabellen over kan vi se at histologitypen NSQ gir et bedre resultat, i form av lavere hasardratio, sammenlignet med kjemoterapi enn vi kan se for histologitypen SQ. Resultater fra studiene tyder på at legemidlene har en bedre effekt i NSQ pasientpopulasjon når man selekterer pasienter som kun er PD-L1 positive.

I nivolumab-studiene var det færre pasienter med histologytypen som gir best respons, sammenlignet med pasientene i pembrolizumab-studien, hhv. 66 % NSQ i CM 017/057 og 76 % NSQ i KN 010. Det er ikke justert for denne forskjellen i pasientkarakteristika mellom studiene i den indirekte sammenligningen fra BMS. For nivolumab er dette derfor være en konservativ sammenligning. Det synes også biologisk plausibelt at disse legemidlene gir sammenliknbar effekt ettersom virkningsmekanismen til de to legemidlene ikke er vesentlig forskjellig.

Denne vurderingen er også sett i lys av en annen ITC mellom nivolumab og pembrolizumab (levert av MSD i en tidligere metodevurdering) som støtter resultatet om sammenliknbar effekt. Dette bidrar til å redusere usikkerheten av ITC-resultatet i denne metodevurderingen. En totalvurdering av foreliggende dokumentasjon tilsier at en fullstendig MAIC sannsynligvis ikke vil tilføre motstridende bevis for beslutningen i denne metodevurderingen og det ble derfor ikke etterspurt ytterligere analyser fra BMS.

Legemiddelverket mener at analysen som er levert inn er tilstrekkelig og kan benyttes som grunnlag for å si at det sannsynligvis ikke er statistisk signifikant forskjell på totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse mellom nivolumab og pembrolizumab som andrelinjebehandling av PD-L1 positive pasienter med NSCLC.

3 KONKLUSJON

Legemiddelverket vurderer at nivolumab til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos pasienter med positivt PD-L1 uttrykk gir sammenliknbar effekt og bivirkningsprofil på gruppenivå som pembrolizumab. Nivolumab kan derfor inngå i anbudsprosessen for andrelinjebehandling av pasienter med positivt PD-L1 uttrykk ved lokalavansert eller metastatisk NSCLC.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Det antas at nivolumab ikke vil utvide bruken av immunterapi behandling ved andrelinjebehandling av PD-L1 positiv NSCLC, men ta markedsandeler fra allerede eksisterende marked for PD-L1 hemmere. Innføring av nivolumab på samme grunnlag som pembrolizumab vil derfor ikke ha budsjettkonsekvenser av betydning. Budsjettkonsekvensene kan påvirkes av LIS anbudspriser i framtiden.

Statens legemiddelverk, 28-11-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Saksutredere
Helle Endresen
Christina Sivertsen
Randi Krontveit

REFERANSER

1. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til andrelinjebehandling av avansert NSCLC av typen plateepitelkarsinom 2016. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-ii>.
2. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til andrelinjebehandling av avansert NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom 2016. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-ii>.
3. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - pembrolizumab til lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv NSCLC- andrelinjebehandling 2016. Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/helseokonomiske-rapporter>.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2015. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/982/Lungekrefthandlingsprogram-IS-2337.pdf>.
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(17):1627-39.
7. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
8. Administration USFaD. Public Workshop - Complexities in Personalized Medicine: Harmonizing Companion Diagnostics Across a Class of Targeted Therapies 2015. Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm436716.htm>.
9. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Johrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Modern pathology* : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;29(10):1165-72.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.

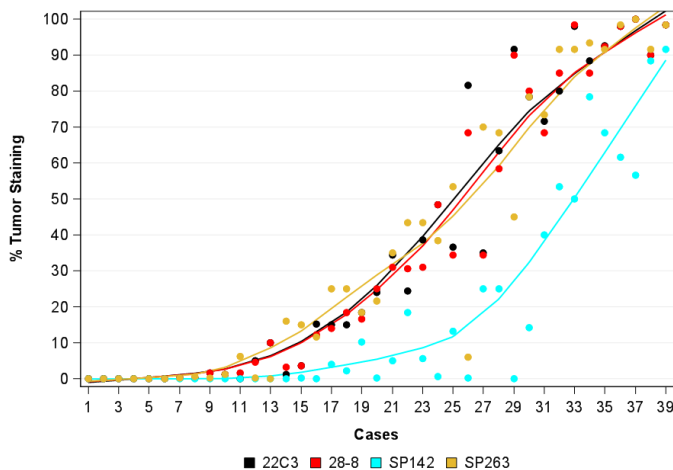
APPENDIKS 1 – BESKRIVELSE AV TESTKIT

Tabellen under viser Prosjektmedlemmer og testkit inkludert i BluePrint prosjektet. Prosjektet er delt opp i to faser, hvorav fase-I fokuserte på sammenligning av ulike testkit og plattformer.

AACR (American Association for Cancer Research)	-
AstraZeneca	Kit - SP263 Ventana
Bristol-Myers Squibb (BMS)	Kit - 28-8 PharmDx Dako
Dako/Agilent	Dako platform
Genentech/Roche	Kit - SP142 Ventana (Roche Diagnostics: Ventana platform)
IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)	-
Merck (MSD)	Kit - 22C3 PharmDx Dako

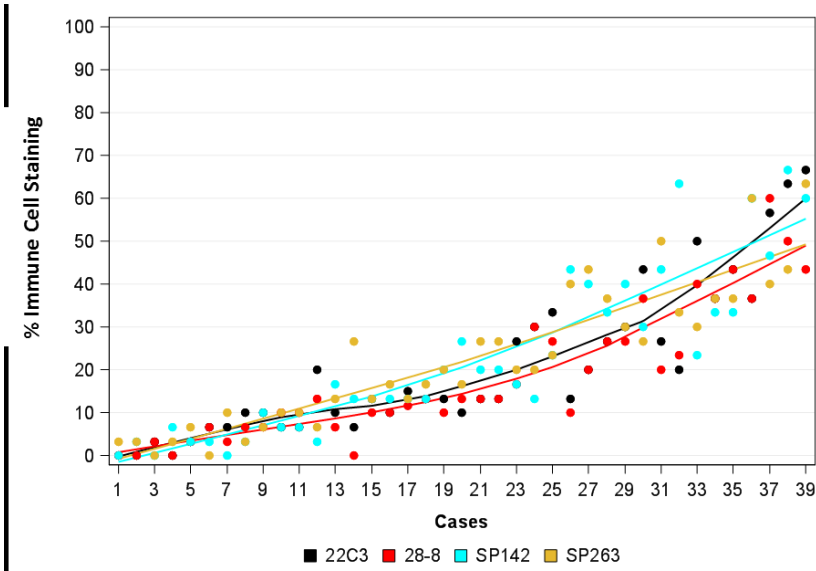
Resultatene fokuserer ikke på diagnostisk sensitivitet og spesifisitet, dette skyldes at det foreløpig ikke er etablert noen gullstandard for testing. Med analytisk spesifitet menes for eksempel testens evne til å binde seg til PD-L1 og ikke PD-L2, og med analytisk sensitivitet menes testens evne til å farge ulikt vev.

Resultater fra fase-I delen for IHC farging av PD-L1 uttrykk på kreftceller viser at det var overlappende evaluering mellom patologene på 3 av 4 testkit. SP142 er utviklet for å teste PD-L1 uttrykk på immunceller og farger derfor færre kreftceller. Evaluering av PD-L1 uttrykk på immunceller viste at alle fire testkit kunne detektere PD-L1 på immunceller, men kvantifiseringen er mer variabel enn for kreftceller.



Figur 7: PD-L1 uttrykk på kreftceller. Overlappende resultater for 22C3 (Dako), 28-8 (Dako) og SP263 (Ventana)

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



Figur 8: PD-L1 uttrykk på immunceller

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (BMS)

Bristol-Myers Squibb (BMS) kommentarer til hurtig metodevurdering av nivolumab til andrelinjebehandling av PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft i andrelinje

Bristol-Myers Squibb er positive til Legemiddelverkets konklusjon om at Opdivo (nivolumab) kan inkluderes i anbuds konkurranser på indikasjonen PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Det er gode nyheter for norske pasienter som har ventet lenge på at Opdivo skulle godkjennes for sykehusfinansiering for ikke-småcellet lungekreft.

Samtidig kan det nevnes at Opdivo har en regulatorisk godkjenning som inkluderer alle pasienter med ikke-småcellet lungekreft, uavhengig om pasienten er såkalt PD-L1 positiv eller ikke.

En myndighetsstrategi som selekterer pasienter med utgangspunkt i kreftsvulstens PD-L1 uttrykk, begrenser tilgangen til immunterapi til den delen av populasjonen som blir såkalt PD-L1 positive. Seleksjon påvirker budsjettvirkningene og kostnadseffektiviteten, men ulempen er at PD-L1 negative pasienter ikke får et offentlig finansiert tilbud av dokumentert nyttig immunterapeutisk behandling.

Det er nødvendig med mer klinisk praksis og forskning på biomarkører. Kreftsvulstens PD-L1 uttrykk gir ikke samme klare svar med hensyn på å predikere behandlingsrespons slik som for eksempel ulike genmutasjoner gjør (f.eks BRAF eller EGFR genmutasjoner). Bristol-Myers Squibb investerer i biomarkørforskning og norske fagmiljøer er med til å bidra til denne viktige forskningen.