

Hurtig metodevurdering

Nivolumab i kombinasjon med
ipilimumab ved avansert
melanom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

11-05-2017

Statens legemiddelverk

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 markedsføringstillatelse prosedyre. 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).

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av avansert melanom. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av nivolumab og ipilimumab i henhold til godkjent preparatomtale og bestillingene:

- ID2015_053 «*Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon IV. Til behandling av maling melanom i kombinasjon med ipilimumab*» og
- ID2016_092 «*Nivolumab (Opdivo), Indikasjon VIII. Til behandling av maling melanom i kombinasjon med ipilimumab. Subgruppeanalyse: PD-L1 negative pasienter*» samt godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb (BMS) som innehar markedføringstillatelse for både Opdivo og Yervoy.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientene har avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom og er tidligere ubehandlet (førstelinje). Om lag 70 pasienter kan være aktuelle for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Avansert melanom er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at avansert melanom for denne populasjonen behandlet med monoterapi PD-1 hemmer har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14-15 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

PD-1 hemmer (nivolumab, pembrolizumab) som monoterapi er anbefalt førstelinjebehandling ved avansert melanom. Nivolumab og pembrolizumab vurderes å ha omtrent likeverdig effekt og bivirkninger ved avansert melanom. I gjeldende LIS-avtale er nivolumab rimeligst og det anbefalte alternativet.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt er i hovedsak fra en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase 3 studie, CheckMate 067. I studien sammenlignes behandling med nivolumab som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab med ipilimumab monoterapi. Pasientene (N=935) hadde avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom og var tidligere ubehandlet. Primære utfallsmål var progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS).

Kombinasjonsbehandling viste bedre effekt på PFS enn nivolumab monoterapi, median PFS hhv. 11,7 måneder (95 % KI 8,9 – 21,9) og 6,9 måneder (95 % KI 4,3 – 9,5). For OS var effekten ikke signifikant forskjellig for kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi, HR 0,88 (95 % KI 0,69 – 1,12). Det mangler modne OS-data og studien var ikke designet med statistisk styrke til å kunne vise forskjell mellom kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi. Resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

Det er kun hos pasienter med lavt PD-L1-uttrykk i tumor at kombinasjonsbehandling gir en økning i PFS sammenlignet med nivolumab monoterapi. PD-L1 ekspresjonsnivå hos melanompatienter måles ikke i norsk klinisk praksis i dag.

Sikkerhet

Bivirkninger er hyppigere og mer alvorlige med kombinasjonsbehandling enn med monoterapi. I CheckMate 067 var det 59 % som fikk bivirkninger grad 3-4 av kombinasjonsbehandling og 21 % som fikk det av nivolumab monoterapi. De vanligste bivirkningene for kombinasjonsbehandling var diaré, utmattelse, kløe, utslett, kvalme, feber, nedsatt appetitt, ALT/AST økning og hypotyreoidisme.

Behandlingsstopp på grunn av bivirkninger skjedde hos 40 % som fikk kombinasjonsbehandling og 12 % som fikk monoterapi.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av kombinasjonsbehandling står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i innsendt analyse fra BMS, bortsett fra følgende:

- Estimering av PFS og OS for både kombinasjonsbehandling og monoterapi: parametriske ekstrapolering med generalisert gamma funksjon for PFS og lognormal funksjon for OS.
- Etterfølgende behandling i tråd med anslag fra RHF-oppnevnte kliniske eksperter

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets analyse

	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	Differanse
Totale kostnader	1 887 996	1 612 193	275 803
Totale QALYs	3,695	3,223	0,471
Totale leveår	4,778	4,145	0,633
Merkostnad per vunnet QALY			585 153
Merkostnad per vunnet leveår			435 647

Denne beregningen er for alle pasienter uavhengig av PD-L1 uttrykk i tumor.

Merkostnad for kombinasjonsbehandling sammenliknet med nivolumab monoterapi ved å bruke legemidlenes **maksimalpris** er:

590 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

440 000 NOK per vunnet leveår

BMS har tilbudt en **LIS-pris** for nivolumab og ipilimumab. Merkostnad for kombinasjonsbehandling sammenliknet med nivolumab monoterapi ved bruk av rabatterte priser er:

■ NOK per vunnet QALY

■ NOK per vunnet leveår

Med LIS-priser reduseres kostnadene for både kombinasjonsbehandling og monoterapi, dvs. i begge armer. Resultater med LIS-priser blir derfor ikke så forskjellig fra resultater med maksimalpriser.

Hos subgruppen pasienter med lavt PD-L1 uttrykk i tumor er kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandling bedre enn i hele populasjonen. Merkostnad for kombinasjonsbehandling sammenliknet med nivolumab monoterapi ved å bruke legemidlenes maksimalpris:

340 000 NOK per vunnet QALY hos pasienter med PD-L1 uttrykk < 5 %

270 000 NOK per vunnet QALY hos pasienter med PD-L1 uttrykk < 1 %

BMS hovedanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, se tabell.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	Differanse
Totale kostnader	1 682 902	1 550 165	132 737
Totale QALYs	4,558	3,223	1,335
Totale leveår	5,868	4,558	1,723
Merkostnad per vunnet QALY			99 455
Merkostnad per vunnet leveår			77 045

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab ved avansert melanom vil være om lag 25 millioner NOK per år i år fem (med dagens maksimalpriser). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab kan være en kostnadseffektiv behandling ved avansert melanom. Det er usikkert om kombinasjonsbehandling gir bedre overlevelse enn behandling med PD-1 hemmer monoterapi. Samtidig gir kombinasjonsbehandling både hyppigere og mer alvorlige bivirkninger. Det er kun hos pasienter med lavt PD-L1-uttrykk i tumor at kombinasjonsbehandling gir en økning i progresjonsfri overlevelse sammenlignet med monoterapi. Det er behov for mer kunnskap om testmetode og grenseverdier hvis lavt PD-L1 uttrykk skal være et kriterium for bruk av kombinasjonsbehandling i klinisk praksis. Dette er momenter som også kliniske eksperter trekker fram.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
3-SIDERS SAMMENDRAG	3
INNHALDFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 MALIGNT MELANOM	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD	10
1.4 BEHANDLING AV AVANSERT MELANOM.....	11
1.4.1 <i>Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab</i>	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
1.4.3 <i>Komparator</i>	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	15
2.1.1 <i>Primærstudier</i>	15
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning</i>	17
2.1.3 <i>Pågående studier</i>	17
3 PICO.....	18
3.1 PASIENTPOPULASJON	18
3.2 INTERVENSJON	19
3.2.1 <i>Dosering</i>	19
3.2.2 <i>Behandlingslengde</i>	19
3.3 KOMPARATOR	21
3.4 UTFALLSMÅL	22
3.4.1 <i>Effekt</i>	22
3.4.2 <i>Framskrivning av overlevelse</i>	27
3.4.3 <i>Bivirkninger</i>	31

3.4.4	<i>Helsenytt/helsetap</i>	32
4	ØKONOMISK ANALYSE	34
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	34
4.1.1	<i>Modellbeskrivelse</i>	34
4.1.2	<i>Analyseperspektiv</i>	35
4.1.3	<i>Kostnader (input data)</i>	35
4.2	RESULTATER.....	39
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	39
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	40
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	41
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	42
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	43
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	43
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	44
5.3	BUDSJETTVERKNING	44
6	DISKUSJON	46
7	KONKLUSJON.....	48
	REFERANSER.....	49
	APPENDIKS 1 ØKONOMISK ANALYSE PD-L1 NEGATIVE PASIENTER.....	51
	APPENDIKS 2 ALVORLIGHETSBREGNINGER	54
	APPENDIKS 3 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	55
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	59

LOGG

Bestilling:	ID2015_053: <i>Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon IV. Til behandling av maling melanom i kombinasjon med ipilimumab, og</i> ID2016_092 <i>Nivolumab (Opdivo), Indikasjon VIII. Til behandling av maling melanom i kombinasjon med ipilimumab. Subgruppeanalyse: PD-L1 negative pasienter</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb
Preparat:	Opdivo og Yervoy
Virkestoff:	nivolumab og ipilimumab
Indikasjon:	nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.
ATC-nr:	L01XC17 og L01XC11
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	25-01-2016 (ID2015_053) 14-11-2016 (ID2016_092)
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-06-2016 (ID2015_053) 29-11-2016 (ID2016_092)
Klinikere kontaktet for første gang	15-09-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	-
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	02-06-2016 05-09-2016 27-10-2016 22-12-2016
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	15-06-2016 (ny modell) 12-09-2016 og 28-09-2016 (ny modell) 18-11-2016 (Final OS Report CheckMate 067) 29-11-2016 (Subgruppeanalyser PD-L1 negative) 05-01-2017, 13-01-2017 og 16-01-2017
Rapport ferdigstilt:	11-05-2017
Saksbehandlingstid:	343 dager hvorav 85 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma (ID2015_053). 163 dager (ID2016_092)
Saksutredere:	Kirsti Hjelme Randi Krontveit Einar Andreassen
Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume Jarle Karlsen Steinar Aamdal
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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.</p>	

ORDLISTE

AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
HR	Hazard Ratio
IKER	Inkrementell kostnad-effekt rate
ITT	Intention – to – treat
KM	Kaplan Meier
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeid
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmert celledød-1 reseptor
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne metodevurderingen gjelder kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab sammenlignet med PD-1-hemmer monoterapi (nivolumab/pembrolizumab) hos pasienter med avansert melanom. De to behandlingene er sammenlignet i en kostnad-per-QALY-analyse.

Kombinasjonsbehandling ser i hovedsak ut til å ha en mereffekt, sammenlignet med monoterapi, hos pasienter med lavt PD-L1 uttrykk på tumor. Det er derfor også gjort subgruppeanalyser for pasienter med PD-L1 uttrykk < 1 % og < 5 %.

1.2 MALIGNT MELANOM

Malignt melanom (føflekkreft) er den mest alvorlige formen for hudkreft. Den oppstår i melanocytter, cellene som produserer pigmentfargestoffet melanin. Malignt melanom kan oppstå der det finnes melanindannende celler - i hud, slimhinner, øyne og lymfeknuter. Omkring 90 % oppstår i hud. Sykdommen starter ofte i en føflekk, men kan også oppstå som en ny lesjon. Genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle i utviklingen av malignt melanom. 5 - 10 % av melanomene forekommer familiært. UV-stråling, spesielt i form av intermitterende soleksponering med høy intensitet, og gjentatte solforbrenninger er viktigste eksterne årsaker til utvikling av melanom.

Malignt melanom er den kreftformen som har hatt den sterkeste økningen i forekomst den siste tiårsperioden, og det har aldri tidligere vært så høye rater for malignt melanom som i 2014 (1). Forekomsten stiger med økende alder. Ifølge Kreftregisteret var det 2001 personer, 1018 menn og 983 kvinner, som fikk malignt melanom i 2015. I 2014 døde 322 personer, 178 menn og 144 kvinner, av malignt melanom i Norge.

Om lag 70 pasienter med avansert melanom kan være aktuelle for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab hvert år i Norge, se kapittel 5.1.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD

Melanom rammer relativt mange unge mennesker, og er den nest vanligste kreftform hos både menn og kvinner i alderen 25-49 år. Pasienter med avansert melanom har dårlig prognose. Median overlevelse har vært rundt 8-10 måneder for pasienter med fjernmetastaser fra malignt melanom og 5-årsoverlevelse har vært rundt 10 %. Prognosen har bedret seg etter at immunterapi og BRAF- og MEK-hemmere er tatt i bruk.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med avansert melanom. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i

Appendiks 2 Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad med dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 - 15 kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1.4 BEHANDLING AV AVANSERT MELANOM

1.4.1 Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab

Det vises til preparatomtalen for Opdivo for utfyllende informasjon (2). Under gjengis et utdrag.

Indikasjon

Nivolumab som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne. Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjonen av nivolumab med ipilimumab en økning i progresjonsfri overlevelse (PFS) kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspressjon i tumor.

Denne metodevurderingen gjelder nivolumab i kombinasjon med ipilimumab.

Virkningsmekanisme

Nivolumab og ipilimumab er immunmodulerende kreftlegemidler.

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff som bindes til overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor) på T-celler. PD-1 er en negativ regulator av T-celleaktivitet. Tumorceller kan uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som blokkerer PD-1 reseptoren slik at aktiveringen av T-celler og T-cellenes angrep på tumorcellene bremses. Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren og blokkerer bindingen av PD-1 reseptoren til PD-L1 og PD-L2. Dette øker T-celleresponsen.

Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoksisk T-lymfocytt antigen-4 (CTLA-4). Normalt vil CTLA-4 nedregulere T-celleaktivering. Ipilimumab potenserer dermed T-celleaktivering.

Nivolumab og ipilimumab utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe tumorcellene.

Dosering

Anbefalt dose er 1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab hver 3. uke de første 4 dosene, deretter 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke.

Begge administreres som en intravenøs infusjon, i løpet av 60 minutter for nivolumab og i løpet av 90 minutter for ipilimumab.

Behandling bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser ved immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i preparatomtalen.

Bivirkninger

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er forbundet med immunrelaterte bivirkninger. I kliniske studier var permanent seponering av behandlingen nødvendig hos en større andel av pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab enn hos de som fikk nivolumab som monoterapi ved immunrelatert kolitt (henholdsvis 16 % og 0,7 %), immunrelatert hepatitt (9 % og 0,9 %) og immunrelaterte endokrinopater (2,5 % og 0,1 %). Forekomsten av grad 3 og 4 immunrelatert pneumonitt, kolitt, hepatitt og nefritt/nedsatt nyrefunksjon hos pasienter som fikk kombinasjonsbehandling var hhv 1,3 % (6/448), 15,8 % (71/448), 16,7 % (75/448) og 1,6 % (7/448). Forekomsten av immunrelaterte tyreoidaleidelser grad 1-4 var 23,7 % (106/448).

De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) var utslett (51 %), fatigue (43 %), diaré (42 %), kløe (35 %), kvalme (25 %), feber (19 %), nedsatt appetitt (15 %), hypotyreoidisme (15 %), oppkast (14 %), kolitt (14 %) abdominalsmerter (13 %), artralgi (11 %) og hodepine (11 %).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer» fra Helsedirektoratet (3).

Retningslinjene anbefaler at pasienter med avansert melanom generelt bør vurderes for utprøvende studier. Pasienter som ikke ønsker eller ikke kan inkluderes i kliniske studier, vil få tilbud om systemisk behandling. Dette forutsetter god almenntilstand, ECOG 0-2¹ og ingen alvorlig komorbidet. Behandlingen har primært symptomlindring og livsforlengelse som mål. Påvisning av BRAF-mutasjon vil ha betydning for valg av behandling. Om lag 40 – 50 % av pasientene med avansert melanom har en mutasjon i BRAF-genet – en BRAF V600-mutasjon. Anbefalingene i retningslinjene til pasienter med inoperabel stadium 3 eller stadium 4 melanom er oppsummert i tabellen under.

Tabell 3 Medikamentell behandling av inoperabel stadium 3 eller stadium 4 melanom. Anbefalinger i nasjonalt handlingsprogram.

BRAF positive pasienter		
Førstelinge:	PD-1-hemmer	Hos pasienter med rask tumorprogresjon, stort tumorvolum og metastaser som truer kritiske organer anbefales imidlertid BRAF-hemmer eller BRAF- + MEK-hemmer i 1. linje. Det vil da være opp til behandlende lege å behandle inntil signifikant respons og deretter bytte til PD-1 hemmer, eller behandle frem til progresjon og deretter vurdere om pasienten kan starte med PD-1 hemmer i 2. linje.
Andrelinje:	BRAF-hemmer ¹	

¹ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død)

BRAF- + MEK-hemmer ²	Det forventes ikke effekt av å legge til MEK-hemmer ved allerede utviklet resistens mot BRAF-hemmer. MEK-hemmer gis ikke som monoterapi.
Ipilimumab	Dersom pasienten initialt responderte på PD-1 hemmer, kan ipilimumab forsøkes i 2. linje. Dette forutsetter også at pasienten er i god funksjonsklasse, har lite tumorvolum og langsomt utviklende sykdom.
Kjemoterapi ³	Forventet respons ved kjemoterapi er svært liten hos BRAF muterte, men kan vurderes unntaksvis hos pasienter med god funksjonsklasse og som har kontraindikasjoner mot immunterapi og BRAF-hemmere

BRAF negative pasienter		
Førstelinde:	PD-1-hemmer	
Andrelinje	Ipilimumab	Dersom pasienten initialt responderte på PD-1 hemmer, kan ipilimumab forsøkes i 2. linje. Dette forutsetter også at pasienten er i god funksjonsklasse, har lite tumorvolum og langsomt utviklende sykdom.
	Kjemoterapi ³	Forventet respons ved kjemoterapi er liten, men kan vurderes unntaksvis hos pasienter med god funksjonsklasse som har kontraindikasjoner for immunterapi (1. linje) og pasienter som progredierer på immunterapi (2. linje).

Multiple metastaser til en underekstremitet: ILP ("isolated limb perfusion")

Behandlingsresistente hudmetastaser: elektrokjemoterapi.

1) BRAF-hemmere: dabrafenib (Tafinlar) og vemurafenib (Zelboraf). 2) MEK-hemmere: trametinib (Mekinist) og kobimetinib (Cotellic). 3) Kjemoterapi: Dakarbazin førstevalg. Temozolomid alternativ ved hjernemetastaser eller ved behov for peroral administrering. Alternative regimer er karboplatin + paklitaxel, lomustin eller vinblastin.

Immunterapi med PD-1-hemmere er førstelinjebehandling til både BRAF-positive og -negative pasienter. I tillegg til nivolumab, som vurderes i denne rapporten, er også PD-1-hemmeren pembrolizumab (Keytruda) godkjent til behandling av avansert melanom. Ved avansert melanom vurderes det at nivolumab og pembrolizumab har omtrent likeverdige effekt og bivirkningsprofil. Valg av PD-1-hemmer styres av LIS-ansbud. Pasienter som starter behandling med PD-1-hemmer skal behandles med den PD-1-hemmeren som samlet sett gir lavest behandlingstkostnad. Det er nivolumab som er rimeligst i gjeldende LIS-avtale. Det er kun nivolumab som er godkjent i kombinasjonsbehandling med ipilimumab.

Ifølge kliniske eksperter antas kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab i hovedsak å være et alternativ til monoterapi med PD-1-hemmer. Legemiddelverket mener derfor at monoterapi med PD-1-hemmer er relevant sammenligning i vurderingen av om nivolumab + ipilimumab er kostnadseffektiv behandling.

BRAF- og MEK-hemmere vurderes å være et viktig behandlingsalternativ ved siden av immunterapi med PD-1 hemmere og ipilimumab, dvs. som førstevalg til BRAF positive pasienter med raskt progredierende sykdom og/eller stort tumorvolum og til pasienter som ikke er egnet for immunterapi eller i andrelinje hos pasienter som har progrediert på immunterapi. Det forventes derfor ikke at kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab vil påvirke bruk av BRAF- og MEK-hemmere i særlig grad.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er monoterapi med PD-1 hemmer. I gjeldende LIS-avtale er nivolumab det rimeligste alternativet og derfor anbefalt.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til behandling av avansert melanom fikk markedsføringstillatelse i Europa 11-05-2016. Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er basert på studiene CheckMate 069 og CheckMate 067. Det er data fra CheckMate 067 som brukes i den helseøkonomiske analysen.

Tabell 4 Oversikt over kliniske studier for nivolumab og ipilimumab i kombinasjon

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
CheckMate 067 fase 3	(4, 5)	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Tidligere ubehandlet. (N = 945)	nivolumab + ipilimumab nivolumab	ipilimumab
CheckMate 069 fase 2	(4)	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Tidligere ubehandlet. (N = 142)	nivolumab + ipilimumab	ipilimumab
CheckMate 004 fase 1	(4)	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Tidligere ubehandlet. (N = 86)	nivolumab + ipilimumab, administrert samtidig eller i sekvens	ingen

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

2.1.1 Primærstudier

Legemiddelverket mener at studien CheckMate 067 er mest relevante for denne metodevurderingen.

Tabell 5 Metode CheckMate 067

Design	Randomisert, dobbeltblindet, parallelle grupper, multisenter, fase 3 Randomiseringen var stratifisert på PD-L1 uttrykk i tumor (over/under 5 %), BRAF status og metastasestadium
Pasientpopulasjon	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Tidligere ubehandlet. Alder ≥ 18 år ECOG status = 0 eller 1 Kjent BRAF V600 mutasjonsstatus Kjent PD-L1 status Ekskludert: pasienter med aktive hjernemetastaser, melanom i øyet eller autoimmun sykdom N = 945

Intervensjon	Randomisering 1:1:1 til følgende behandlinger: – nivolumab 1 mg/kg og ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke i totalt 4 doser, deretter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke – nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke
Komparator	– ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke i totalt 4 doser.
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS)
Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) OS, PFS og ORR av nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab OS basert på nivå av PD-L1 uttrykk EORTC-QLQ-C30 (helserelatert livskvalitet, kreftpasienter)
Eksplorative utfallsmål	Bivirkninger EQ-5D (helserelatert livskvalitet, generisk)

Legemiddelverkets vurdering

CheckMate 067 er en randomisert, dobbeltblindet internasjonal, multisenterstudie. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål. God randomiseringsprosedyre har sikret at behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjon, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen.

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål for effekt i studien. OS var definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. PFS var definert som tid fra randomisering til det som inntraff først: tumorprogresjon eller død uansett årsak. Tumorprogresjon ble radiologisk vurdert ved bruk av RECIST versjon 1.1 etter 12 uker, deretter hver 6. uke i 49 uker, og deretter hver 12. uke.

Legemiddelverket vurderer at CheckMate 067 er egnet for denne metodevurderingen, men vil påpeke:

- Modne OS-data fra CheckMate 067 mangler foreløpig. Legemiddelverket har tilgang på data fra minimum oppfølging 28 måneder (database lock 13-09-2016). Median OS er ikke nådd hverken for nivolumab + ipilimumab kombinasjonsbehandling eller nivolumab monoterapi.
- CheckMate 067 var ikke designet for en formell statistisk sammenligning av nivolumab + ipilimumab versus nivolumab, dvs. den sammenligningen som er relevant for denne metodevurderingen. Det er gjort deskriptive analyser for denne sammenligningen. Studien hadde statistisk styrke til å kunne vise en forskjell i PFS for kombinasjonsbehandling versus ipilimumab.
- Etterfølgende behandling ble gitt til pasienter som progredierte. OS-data fra CheckMate 067 vil være påvirket av dette. Det var en stor andel (35 %) som fikk ipilimumab som etterfølgende behandling etter progresjon på nivolumab monoterapi. I begge armer var det også en andel pasienter som fikk pembrolizumab (6-7 %) som etterfølgende behandling.

2.1.2 Indirekte sammenlikning

BMS har gjennomført et systematisk litteratursøk og en nettverksmetaanalyse (NMA) for å estimere relative effekter av alle aktuelle intervensjoner ved avansert melanom sammenlignet med dakarbazin. Dakarbazinarmen i studien CheckMate 066 er brukt som referanse. I opprinnelig innsendt helseøkonomisk analyse var input-data for effekt hentet fra NMA.

For denne metodevurderingen er monoterapi med PD-1-hemmer relevant komparator. I CheckMate 067 er det behandlingsarmer med både kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi. Legemiddelverket etterspurte derfor en helseøkonomisk analyse med data fra CheckMate 067. NMA er derfor ikke vurdert eller omtalt videre, og kan ikke brukes i senere metodevurderinger uten en nærmere vurdering.

2.1.3 Pågående studier

I tillegg til å følge opp langvarig sikkerhet og effekt i CheckMate 067 er det mange studier som ser på effekt og sikkerhet av nivolumab og ipilimumab i både melanom og andre tumortyper.

Noen av studiene i avansert melanom er:

- CheckMate 511 (NCT02714218) er en fase 3b/4 studie som ser på 2 ulike doser kombinasjonsbehandling: nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg vs ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg. Primærendepunktet er insidens av behandlingsrelaterte bivirkninger grad 3-5. Sekundære endepunkter er OS, PFS, ORR og helserelatert livskvalitet.
- CheckMate 204 (NCT02320058) er en fase 2 studie som ser på effekt og sikkerhet av nivolumab + ipilimumab hos pasienter med avansert melanom og hjernemetastaser.
- CheckMate 401 (NCT02599402) er en fase 4 studie som ser på sikkerhet av nivolumab + ipilimumab.

BMS har flere immunologiske legemidler mot kreft under utvikling. Legemidlene utforskes både som monoterapi og i ulike kombinasjoner. Av legemidler som testes ved ulike krefttyper, inkludert melanom, er anti-LAG-3² og IDO-hemmer³ i kombinasjon med nivolumab.

² Monoklonalt antistoff mot reseptoren lymfocytaktivering gen-3 (anti-LAG-3)

³ Hemmer av indoleamin 2,3-dioksygenase

3 PICO⁴

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vil være et alternativ til PD-1 hemmer monoterapi i førstelinjebehandling av avansert melanom. Systemisk legemiddelbehandling forutsetter god allmenntilstand (ECOG 0-2) og ingen alvorlig komorbiditet. PD-1 hemmere gis ikke til pasienter med stor tumorbyrde og rask progresjon, ECOG > 2, ustabile hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller med kjent hiv eller hepatitt (4).

PD-L1 ekspresjonsnivå hos melanompasienter måles ikke i norsk klinisk praksis i dag. Handlingsprogrammet nevner ikke betydning av PD-L1 ekspresjonsnivå for valg av behandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon

CheckMate 067 inkluderte pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom som var tidligere ubehandlet (førstelinje). Baseline pasientkarakteristika i CheckMate 067 er vist i tabellen under.

Tabell 6 Pasientkarakteristika CheckMate 067

	nivolumab (N = 316)	nivolumab + ipilimumab (N = 315)	ipilimumab (N = 315)
Alder, gjennomsnitt	59	59	61
Menn (%)	63,9 %	65,6 %	64,1 %
ECOG status			
0	75,3 %	73,2 %	71,1 %
1	24,4 %	26,4 %	28,9 %
Metastase stadium M1c	58,2 %	57,6 %	58,1 %
LDH forhøyet	35,4 %	36,3 %	36,5 %
PD-L1 positiv*	25,3 %	21,7 %	23,8 %
BRAF mutasjon	31,6 %	32,2 %	30,8 %

*PD-L1 positiv: minst 5 % av tumorcellene viser PD-L1 farging i en prøve på minst 100 evaluerbare tumorceller. Testkit: PD-L1 IHC 28-8 DAKO pharmDx.

Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i modellen er pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom som er tidligere ubehandlet. Ved modellstart er pasientene 61 år. Pasientvekt er satt til 78 kg etter anslag fra en norsk klinisk ekspert BMS har vært i kontakt med.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener studiepopulasjonen i CheckMate 067 og i den helseøkonomiske modellen i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon. Kliniske eksperter påpeker at på grunn av toksisitet,

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

kan pasienter som vurderes som aktuelle for kombinasjonsbehandling i norsk klinisk praksis være noe yngre enn i CheckMate 067, rundt 50-55 år.

Pasientvekt har betydning for legemiddelkostnad og er en viktig variabel i modellen. Antall hetteglass legemiddel per pasient – og dermed legemiddelkostnaden – er avhengig av vekt. Modellen bruker en pasientvekt på 78 kg, anslått av én norsk klinisk ekspert, for å beregne antall hetteglass per behandling. BMS har dermed antatt en noe lavere gjennomsnittsvekt for norsk pasientpopulasjon enn for populasjonen i CheckMate 067 (82 kg). Legemiddelverket mener at det ikke er gjennomsnittsvekten, men heller vektfordelingen til pasientgruppen, som vil gi den mest riktige beregningen av legemiddelkostnad. Dette er nærmere beskrevet i kapittel 4.1.3.

3.2 INTERVENSJON

3.2.1 Dosering

Norsk klinisk praksis

Det antas at nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vil doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. Anbefalt dose er 1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab hver 3. uke de første 4 dosene, deretter 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I CheckMate 067 gis nivolumab 1 mg/kg og ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke i totalt 4 doser, deretter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke. Dette er i tråd med preparatomtalen.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen har BMS beregnet legemiddelkostnad for nivolumab og ipilimumab i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av nivolumab og ipilimumab i klinisk dokumentasjon og innsendt modell er representativt for slik kombinasjonsbehandling vil bli brukt i klinisk praksis ved avansert melanom.

3.2.2 Behandlingslengde

Norsk klinisk praksis

Optimal behandlingslengde med PD-1-hemmere er ikke avklart. Ifølge preparatomtalen bør behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Kliniske eksperter sier at de vil behandle fram til progresjon. For pasienter som fortsatt er progresjonsfrie etter behandling i 2 år, vil behandlingsstopp bli vurdert. Dersom pasienten får progresjon etter at PD-1-hemmeren ble seponert, kan rebehandling vurderes. I handlingsprogrammet står følgende (3): «Behandlingsvarighet er to år basert på studiene som er gjennomført så langt. Studier av kortere behandlingstid er pågående. Det anbefales responsevaluering hver 12. uke. Behandlingen seponeres raskt ved klare tegn til progress eller ikke-håndterbar toksisitet. En må ta høyde for at pseudoprogres på CT kan forekomme, og en bør derfor også ta hensyn til hvordan pasienten responderer klinisk

(funksjonsklasse, symptomlindring o.l.). Dersom progress tilkommer etter at medikamentet ble seponert etter 2 års behandling med respons, kan rebehandling vurderes.»

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene ble behandlet til sykdomsprogresjon i CheckMate 067. Det var ingen stoppregel i studien. Ved 24 måneder oppfølging, var det 60 pasienter (19 %) i kombinasjonsterapigruppen og 82 pasienter (26 %) i monoterapigruppen som fortsatt fikk behandling med studiemedisin.

I CheckMate 067 var det også tillatt å fortsette behandling etter progresjon hos pasienter som hadde en klinisk fordel. Det var 50 pasienter i kombinasjonsterapigruppen og 86 pasienter i monoterapigruppen som ble behandlet etter progresjon ved data base lock 17-02-2015.

Behandlingsstopp pga. bivirkninger skjedde hos 40 % som fikk nivolumab + ipilimumab og hos 12 % som fikk nivolumab monoterapi i CheckMate 067.

Innsendt helseøkonomisk modell

I hovedanalysen har BMS satt behandling fram til progresjon, men behandlingsstopp ved 96 uker for pasienter som fortsatt er progresjonsfrie. Dette gjelder både intervensjon og komparator. I modellen er det også mulig å velge at alle pasienter behandles til progresjon, dvs. ingen stoppregel.

Data fra CheckMate 067 viser at mange pasienter avslutter kombinasjonsbehandling også før progresjon. I modellen er det derfor beregnet at en andel av pasientene avslutter legemiddelbehandling i induksjonsfasen i kombinasjonsterapigruppen. Det er 30 % av pasientene med komplett eller partiell respons, 27 % med stabil sykdom og 52 % med progresjon som avslutter behandling under induksjonsfasen, og som ikke går videre til vedlikeholdsbehandling med nivolumab i modellen. I modellen får disse pasientene behandling i 5,79 uker (tilsvarende 2 doser), og deretter beregnes det ikke legemiddelkostnader. I monoterapiarmen er det ikke beregnet at pasienter avslutter behandlingen tidligere enn ved progresjon, og det gjøres dermed ikke tilsvarende fratrukk i legemiddelkostnad. Til støtte for dette har BMS gjort eksplorative analyser av data fra CheckMate 066 som viser at tid på behandling og tid til progresjon i stor grad er sammenfallende for nivolumab monoterapi.

Legemiddelverkets vurdering

BMS antar i modellen at pasientene vil stoppe behandling med PD-1-hemmer etter 96 uker, også pasienter som er progresjonsfrie. I godkjent preparatomtale er det ikke satt maksimal behandlingstid eller maksimalt antall doser for behandling med nivolumab: «*Behandling med OPDIVO, enten som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab, bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten*». Dette er i tråd med protokollen i CheckMate 067, og ved 24 måneder var det 19 % i kombinasjonsterapigruppen og 26 % i monoterapigruppen som fortsatt fikk behandling med nivolumab. Legemiddelverket vurderer det imidlertid ikke som sannsynlig at pasienter som er progresjonsfrie under hele modellens tidsperspektiv (opptil 15 år), vil få kontinuerlig behandling med PD-1-hemmer uten pause i behandlingen. Kliniske eksperter sier at for pasienter som fortsatt er progresjonsfrie etter behandling i 2 år, kan det være aktuelt å forsøke en behandlingspause i samråd med pasienten. Men dersom pasienten får progresjon etter at PD-1-hemmeren ble seponert, kan rebehandling vurderes. Dette er det ikke tatt hensyn til i modellen. Forlenging av behandling med PD-1 hemmer vil øke legemiddelkostnaden i begge gruppene og påvirker derfor resultatet av den økonomiske

analysen i mindre grad. I egne analyser har Legemiddelverket derfor brukt samme behandlingstid som i analysen til BMS.

Det var en stor andel av pasientene (40 %) som avsluttet kombinasjonsbehandling på grunn av bivirkninger i CheckMate 067. I modellen er det lagt inn at en andel av pasientene avslutter legemiddelbehandling i induksjonsfasen i kombinasjonsterapigruppen, og at det deretter ikke beregnes legemiddelkostnader for disse. Dette er gunstig for kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandling. Kliniske eksperter mener at det kan være aktuelt å starte med etterfølgende behandling med en gang for pasienter som må avslutte kombinasjonsbehandling pga. bivirkninger, særlig hos pasienter med stort tumorvolum. Hos pasienter med lite tumorvolum kan det være aktuelt å observere pasienten ubehandlet og starte etterfølgende behandling ved progresjon. Etterfølgende behandling vil være PD-1-hemmer monoterapi til de som tåler det, BRAF- og MEK-hemmer til BRAF-positive eller kjemoterapi til BRAF-negative. Etterfølgende behandling til pasienter som avslutter kombinasjonsbehandling på grunn av bivirkninger, og som er progresjonsfrie, er ikke tatt med i analysen til BMS. Det ville gitt betydelig høyere kostnader i kombinasjonsterapigruppen om dette var inkludert, og dermed forverret kostnadseffektiviteten. Legemiddelverket har imidlertid ikke lagt inn disse kostnadene i egne analyser, både fordi vi mangler data for disse kostnadene og hvordan det kan påvirke overlevelsen og fordi det modellteknisk ikke er tilrettelagt for dette.

Effektdata fra CheckMate 067 viser også at selv om en del pasienter slutter med aktiv behandling grunnet bivirkninger, kan den kortvarige behandlingen likevel ha en effekt. BMS viser til post-hoc analyser av data fra CheckMate 067 og CheckMate 069 der subgruppen som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger sammenlignes med hele populasjonen. Disse analysene tyder på at pasienter som avslutter kombinasjonsbehandling har en overlevelsesgevinst på nivå med totalpopulasjonen, og BMS antyder at det kan være en positiv sammenheng mellom det å få bivirkninger og det å få effekt av behandlingen.

Totaleffekten i den økonomiske analysen av at pasientene avslutter kombinasjonsbehandling på grunn av bivirkninger, er at kostnadseffektiviteten forbedres. Dette fordi disse pasientene ikke lenger får kostbar legemiddelbehandling, samtidig som det antas at progresjon av sykdommen utsettes noe på grunn av effekten av de legemiddeldosene som ble gitt i induksjonsfasen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Anbefalt førstelinjebehandling ved avansert melanom er monoterapi med PD-1-hemmer. I gjeldende LIS-avtale er det nivolumab som er rimeligst og det anbefalte alternativet.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I CheckMate 067 er ipilimumab monoterapi komparator. Studien har også en behandlingsarm med nivolumab monoterapi.

Innsendt helseøkonomisk modell

I innsendt modell har BMS brukt nivolumab som hovedkomparator. Dosering er 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke. BMS har satt behandling fram til progresjon, men behandlingsstopp ved 96 uker for pasienter som fortsatt er progresjonsfrie. Det er ikke tatt med frafall på grunn av bivirkninger, se kapittel 3.2.2.

Legemiddelverkets vurdering

Relevant komparator i denne metodevurderingen er PD-1 hemmer monoterapi. I gjeldende LIS-avtale er det nivolumab som er rimeligst og derfor aktuell komparator.

3.4 UTFALLSMÅL**3.4.1 Effekt**Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra CheckMate 067 i tabellen under er fra minimum oppfølging 28 måneder (database lock 13-09-2016). Studien hadde ikke statistisk styrke til å kunne vise forskjell mellom kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi. Resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

Tabell 7 Oppsummering av resultater fra CheckMate 067

	nivolumab + ipilimumab N = 314	nivolumab N = 316	ipilimumab N = 315
Total overlevelse (OS)			
Median OS (95 % KI)	Ikke nådd	Ikke nådd	19,98 (17,08 – 24,61)
HR (95 % KI)	0,88 (0,69 – 1,12)*	---	
OS 12 mnd (95 % KI)	73 % (68 – 78)	74 % (69 – 79)	67 % (61 – 72)
OS 24 mnd (95 % KI)	64 % (59 – 69)	59 % (53 – 64)	45 % (39 – 50)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)			
Median PFS (95 % KI)	11,7 (8,9 – 21,9) 0,76 (0,62 – 0,94)*	6,9 (4,3 – 9,5) ---	2,9 (2,8 – 3,2)
Respons			
ORR (95 % KI)	58,9 %	44,6 %	19,0 %
Full respons (CR)	17,2 %	14,9 %	4,4 %

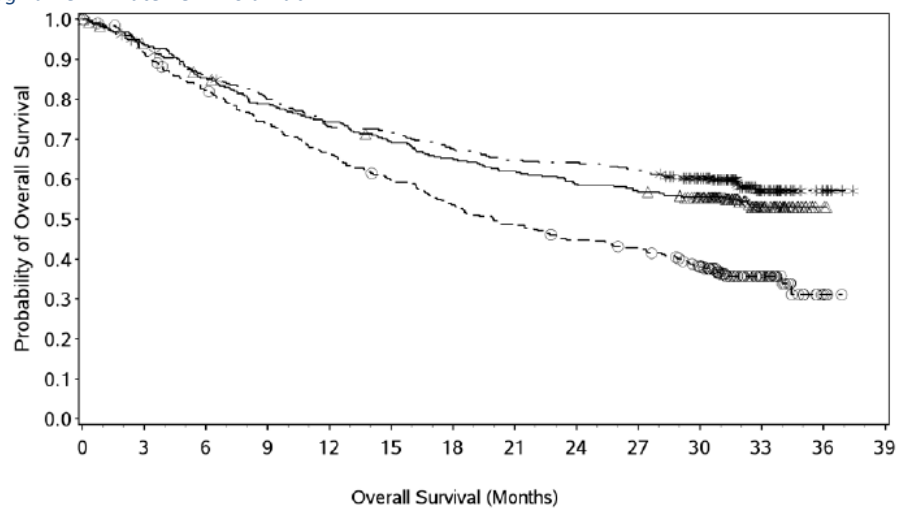
*HR nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab

Kombinasjonsbehandling viste bedre PFS (HR 0,76, 95 % KI 0,62 – 0,94) og ORR sammenliknet med nivolumab monoterapi.

OS var ikke signifikant forskjellig for kombinasjonsbehandling sammenliknet med nivolumab monoterapi, HR 0,88 (95 % KI 0,69 – 1,12). OS-data er umodne.

I figurene under vises Kaplan-Meier kurver for hhv. OS og PFS fra CheckMate 067.

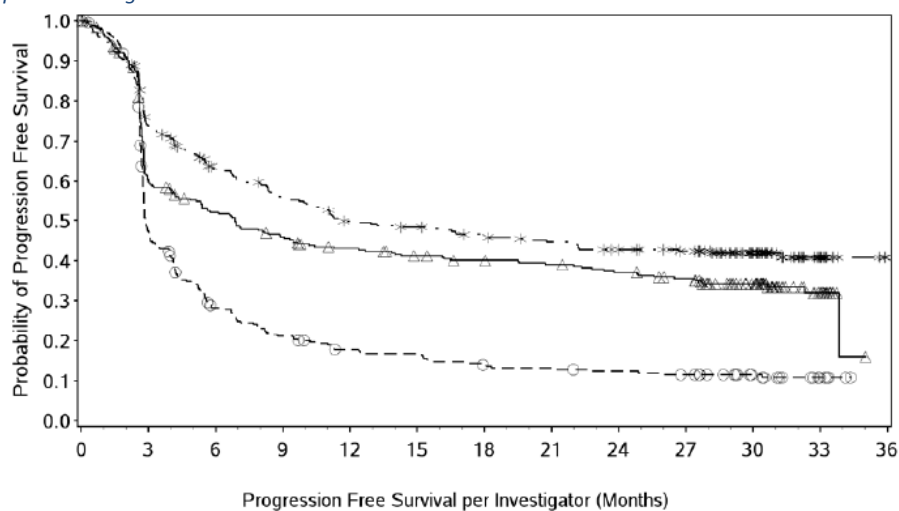
Figur 1 Kaplan-Meier kurve av OS fra CheckMate 067 (alle randomiserte pasienter). Den øverste kurven er nivolumab + ipilimumab og kurven i midten er nivolumab.



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
Nivolumab + Ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
Ipilimumab	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

Figur 2 Kaplan-Meier kurve av PFS fra CheckMate 067 (alle randomiserte pasienter). Den øverste kurven er nivolumab + ipilimumab og kurven i midten er nivolumab.



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	316	178	151	132	120	112	107	103	97	88	62	16	0
Nivolumab + Ipilimumab	314	218	176	156	137	132	125	118	110	104	71	16	0
Ipilimumab	315	136	77	58	46	43	35	33	30	27	16	5	0

Predefinerte subgruppeanalyser tyder på at det er størst nytte av kombinasjonsbehandling hos pasienter med lavt PD-L1 uttrykk. Hos pasienter med PD-L1 positive tumorer viste nivolumab monoterapi lignende effekt på PFS som nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, se tabell.

Tabell 8 Resultater for PFS ved ulike PD-L1 ekspresjonsnivå (CheckMate 067).

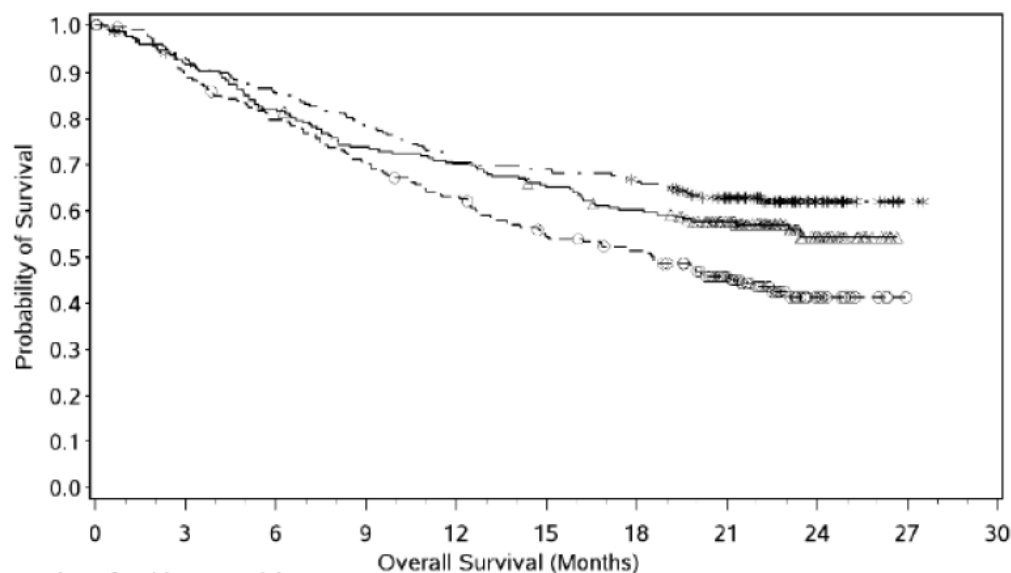
PD-L1 ekspresjonsnivå	Median PFS, måneder (95 % KI)		
	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	ipilimumab
Lavt PD-L1 uttrykk (PD-L1 negative):			
< 1 %	11,17 (6,93 – NR)	2,83 (2,76 – 5,13)	2,79 (2,66 – 2,96)
< 5 %	11,24 (7,98 – NR)	5,32 (2,83 – 7,06)	2,83 (2,76 – 3,09)
< 10 %	11,17 (6,97 – 13,21)	5,49 (3,09 – 8,11)	2,83 (2,79 – 3,06)
Høyt PD-L1 uttrykk (PD-L1 positive):			
≥ 1 %	12,35 (8,51 – NR)	12,39 (8,11 – NR)	3,91 (2,83 – 4,17)
≥ 5 %	13,96 (9,72 – NR)	14,00 (9,07 – NR)	3,94 (2,79 – 4,21)
≥ 10 %	13,96 (11,07 – NR)	14,00 (9,07 – NR)	4,11 (2,79 – 5,72)

Resultater for OS (HR for kombinasjonsbehandling versus nivolumab monoterapi) ved ulike PD-L1 ekspresjonsnivå er vist i tabellen under. Kaplan-Meier kurve av OS for pasienter med PD-L1 uttrykk < 5 % er også vist under. Kombinasjonsbehandling viste numerisk høyere ORR sammenlignet med nivolumab monoterapi uavhengig av PD-L1 uttrykk.

Tabell 9 Resultater for OS ved ulike PD-L1 ekspresjonsnivå (CheckMate 067)

PD-L1 ekspresjonsnivå	OS, Hazard Ratio (95 % KI)
	nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab
Lavt PD-L1 uttrykk (PD-L1 negative):	
< 1 %	0.74 (0.52–1.06)
< 5 %	0.84 (0.63–1.12)
Høyt PD-L1 uttrykk (PD-L1 positive):	
≥ 1 %	1.03 (0.72–1.48)
≥ 5 %	1.05 (0.61–1.83)

Figur 3 Kaplan-Meier kurve av OS fra CheckMate 067 for pasienter med PD-L1 uttrykk < 5 % (alle randomiserte pasienter). Den øverste kurven er nivolumab + ipilimumab og kurven i midten er nivolumab.



Number of Subjects at Risk		Overall Survival (Months)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	208	190	170	152	145	133	122	95	24	0	0
Nivolumab+Ipilimumab	210	194	178	163	146	144	138	108	31	2	0
Ipilimumab	202	179	158	140	124	105	97	67	18	0	0

Legemiddelverkets vurdering

- **Effekt av kombinasjonsterapi nivolumab + ipilimumab versus nivolumab monoterapi**

Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab har i CheckMate 067 vist bedre effekt på PFS og ORR enn nivolumab monoterapi.

Kliniske eksperter mener at OS er viktigste utfallsmål for å vurdere nytten av immunterapi. PFS og responsrater er gjerne påvirket av at immunterapi kan gi pseudoprogresjon.

Det er usikkert om kombinasjonsbehandling gir bedre overlevelse enn behandling med monoterapi. OS var ikke signifikant forskjellig for kombinasjonsbehandling sammenliknet med nivolumab monoterapi i CheckMate 067, HR 0,88 (95 % KI 0,69 – 1,12). Det mangler modne OS-data og studien hadde ikke statistisk styrke til å kunne vise forskjell mellom kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi. Resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

- **Betydning av PD-L1 uttrykk**

Mereffekten av kombinasjonsbehandling sammenlignet med monoterapi ser hovedsakelig ut til å være drevet av subgruppen pasienter med lavt PD-L1 uttrykk på tumor, dvs. PD-L1 negative tumorer. Det ble ikke observert forskjell i PFS mellom kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi hos pasienter med PD-L1 positive tumorer. Samtidig er bivirkninger både hyppigere og mer alvorlige med kombinasjonsbehandling enn med monoterapi, se kapittel 3.4.3.

PD-L1 ekspressionsnivå hos melanompasienter måles ikke i norsk klinisk praksis i dag. Det er også en rekke uavklarte punkter ved bruk av PD-L1 som biomarkør:

- Det finnes ikke en standardisert metode for å måle PD-L1 uttrykk i klinisk praksis. I forbindelse med utviklingen av legemidler som virker på PD-L1/PD-1, har det blitt utviklet egne immunhistologiske testkit for å analysere PD-L1 uttrykk. De ulike firmaene har utviklet egne testkit med forskjellige PD-L1-spesifikke antistoffer. Spesifisitet og sensitivitet kan variere mellom disse testkitene. I ulike studier er det brukt ulike testkit og ulike grenseverdier for å definere om pasienten er PD-L1 positiv eller negativ.
- PD-L1 uttrykk i tumor er ikke stabilt. Dette kan endres over tid hos pasienten, og det er også vist både intratumor- og intertumorvariabilitet. Man kan få ulik grad av farging både ulike steder i samme vevsprøve, og mellom ulike vevsprøver fra samme pasient.
- Grenseverdi (cut-off) for PD-L1 uttrykk for å definere om pasienter med melanom er PD-L1 negative eller positive er ikke etablert.
- Betydningen for det kliniske utfallet av PD-L1 uttrykk i sammenheng med andre prognostiske faktorer er ikke fullt ut kjent. Resultater fra en post-hoc eksplorativ multivariatanalyse fra CheckMate 067 indikerer at andre pasient- og tumorkarakteristikker (f.eks. ECOG-funksjonsstatus, M-stadium, AJCC-stadium, kjønn og LDH) kan bidra til det kliniske utfallet.

De kliniske ekspertene Legemiddelverket har spurt, mener derfor at PD-L1 testing foreløpig ikke kan innføres som grunnlag for valg av behandling til melanompasienter.

EMA har heller ikke begrenset godkjenningen av kombinasjonsbehandling til pasienter med lavt PD-L1 uttrykk: *“Further data on the reliability of this assay in a real-life setting (especially in melanoma if very low cut-offs of 1% are used, which is problematic in relation to the low number of cells which were counted), as well as data to compare the different available assays, should be provided in order to be able to conclude on the reliability and clinical utility of this biomarker.”*(4)

Ved lungekreft er PD-1 hemmere godkjent til behandling av PD-L1 positiv, ikke-småcellet lungekreft (vedtak i Beslutningsforum 26-09-2016). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom presiserer at nytten av PD-1 hemmere er størst hos pasienter med høyt uttrykk av PD-L1 ($\geq 50\%$) og at pasienter uten påvist PD-L1 og i god allmenntilstand (ECOG 0-1) bør vurderes for kjemoterapi (6). Lungekreftpasienter testes derfor for PD-L1 uttrykk i norske sykehus i dag.

BMS viser til en CE-godkjent testmetode for testing av PD-L1 uttrykk hos melanompatienter: DAKO-assay PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (7). Denne er tilgjengelig på norske sykehus, og brukes i dag til testing av lungekreftpasienter.

Kostnadseffektivitet av kombinasjonsbehandling hos pasienter med lavt PD-L1 uttrykk (hhv. < 1 % og < 5 %) er beregnet, se Appendiks 1.

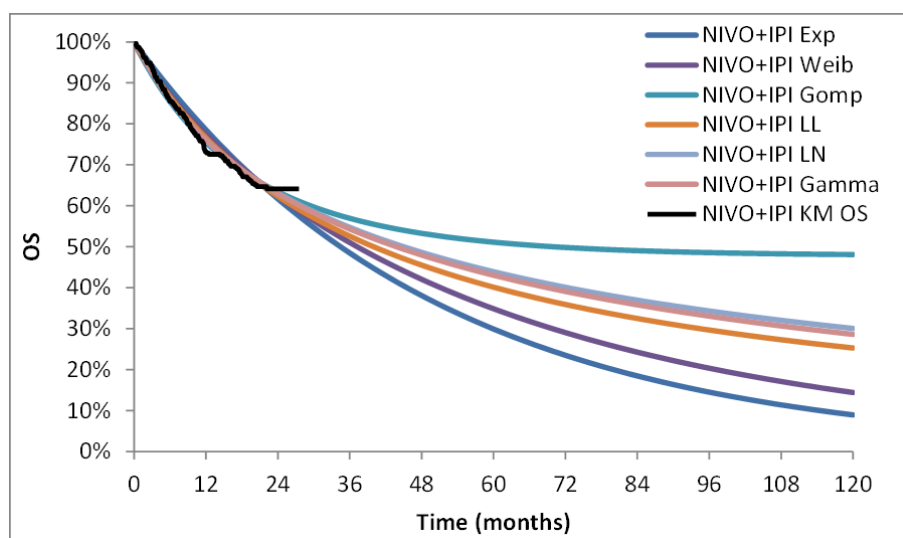
3.4.2 Framskrivning av overlevelse

Innsendt helseøkonomisk modell

Individuelle pasientdata for OS og PFS fra behandlingsarmene i CheckMate 067 er brukt til parametrisering og framskrivning av effekt i den økonomisk analysen. Ulike parametriske funksjoner er testet: eksponentiell, Weibull, Gompertz, lognormal, loglogistisk og generalisert gamma. Antagelsen om proporsjonal hasard (PH) mellom de tre armene for OS og PFS ble testet ved hjelp av log-log plot og plot basert på Schoenfeld residualer. PH antagelsen ble vurdert som ikke oppfylt og behandlingsarmene må dermed parametriseres uavhengig av hverandre. Testing av AFT (accelerated failure time) ved hjelp av kvartil-kvartil (QQ) plot bekreftet at behandlingseffekten mellom armene varierte med tiden. De ulike parametriske funksjonene ble deretter testet for hver behandlingsarm separat.

For OS viste alle funksjoner god og relativt lik tilpasning til behandlingsarmene i perioden hvor det er studiedata tilgjengelig. Umodne OS-data medfører imidlertid store ulikheter i ekstrapoleringen (halen) avhengig av parametriske funksjon, som vist for kombinasjonsbehandling i figuren under. Det samme mønsteret var også tydelig for PFS.

Figur 4 Framskrivning av OS for kombinasjonsbehandling ved ulike parametriske funksjoner



Parametrisk funksjon ble deretter valgt basert på statistisk modellfit (AIC og BIC) og visuell tilpasning til Kaplan-Meier (KM) data fra CheckMate 067. I tillegg ble klinisk plausibilitet og konsistens vurdert. Dette medførte at den statistisk best tilpassede funksjonen ikke ble valgt for PFS i nivolumab-armen fordi dette ville medført at PFS-kurven krysset OS-kurven.

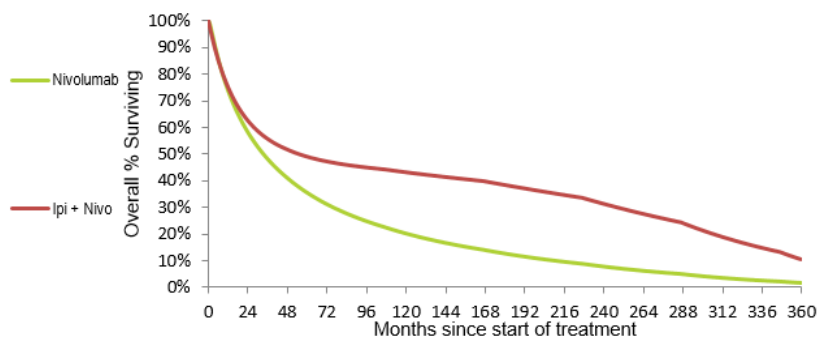
Tabellen under viser parametriske funksjoner brukt for framskrivning av PFS og OS for intervensjon og komparator i den økonomiske analysen til BMS. BMS har valgt full parametrisering av PFS- og OS-data fra CheckMate067 i modellen.

Tabell 10 Parametriske funksjoner for framskrivning av OS og PFS i økonomisk modell fra BMS

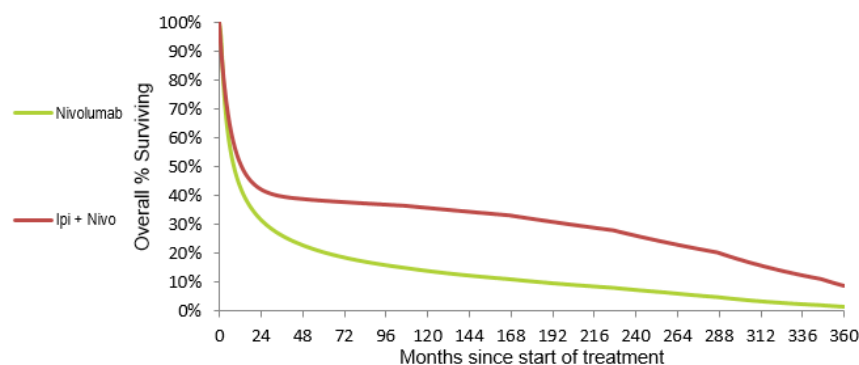
	nivolumab + ipilimumab	nivolumab
Hovedanalyse		
OS	Gompertz	Lognormal
PFS	Gompertz	Generalisert gamma
Scenarioanalyse		
OS	Lognormal	Loglogistisk
PFS	Generalisert gamma	Loglogistisk

Figurene under viser framskrivning av hhv. OS og PFS for kombinasjonsbehandling (Ipi + Nivo) og nivolumab monoterapi i hovedanalysen til BMS.

Figur 5 Framskrivning av OS i hovedanalysen til BMS



Figur 6 Framskrivning av PFS i hovedanalysen til BMS



Legemiddelverkets vurdering

Parametrisering av data fra CheckMate 067 er langt på vei gjort i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (8). Den innsendte modellen manglet imidlertid mulighet til å velge ulike parametriske funksjoner, og dette er ikke i henhold til retningslinjene. Dette ble etterspurt av Legemiddelverket og BMS leverte ny modell hvor de ulike parametriske funksjonene var lagt inn som valg (28-09-2016). Legemiddelverket etterspurte også mulighet for å bruke kurver med KM-data fra CheckMate 067 med en parametriske hale for framskrivningen utover studieperioden. Dette ble ikke levert av BMS.

BMS har valgt parametriske funksjoner hovedsakelig basert på beste statistiske tilpasning (AIC og BIC). Legemiddelverket mener at de valgte funksjonene for kombinasjonsbehandlingen ikke støttes av kliniske data fra CheckMate067.

OS-data fra studien er umodne og median OS er ikke nådd hverken for nivolumab monoterapi eller kombinasjonsbehandling. Ved framskrivning av så umodne data, vil ulike parametriske funksjoner gi store forskjeller i den ekstrapolerte delen. KM-data fra studien må tillegges stor vekt ved valg av framskrivningsfunksjon. I KM-kurvene fra CheckMate 067 sees en helt marginal forskjell i OS mellom de to behandlingsarmene i studieperioden fram til omtrent 13 måneder og deretter en svak tendens til bedre OS for kombinasjonsbehandlingen, se figur 1. Siste tilgjengelige studiedata fra CheckMate 067 er når pasientene har hatt minimum oppfølging 28 måneder. Deretter er det mye sensurering og svært få pasienter igjen, og kurveforløpet må tolkes med varsomhet. BMS sitt valg av parametriske funksjon gir en markant bedre OS for kombinasjonsbehandling fra om lag 48 måneder, se figur 5. Legemiddelverket mener at de kliniske dataene som foreligger i dag ikke gir støtte for en slik forskjell. I tillegg er visuell kurvetilpasning mellom KM og parametriske kurve samt forskjell i AIC/BIC helt marginale for de to funksjonsvalgene som BMS angir som best fit og nest best fit (hhv Gompertz og lognormal). Legemiddelverket mener at KM-data fra CheckMate 067 må tillegges større vekt og at lognormal er det klinisk mest plausible kurvevalget. Mer modne OS data kan endre på denne konklusjonen.

Median PFS er nådd i alle tre armene i CheckMate 067. En parametriske hale er derfor beheftet med noe mindre usikkerhet enn halene for OS. KM-data fra CheckMate 067 viser en forskjell i PFS i favør av kombinasjonsbehandling fra om lag 3 måneder. Ved rundt 12 måneder nærmer kurvene seg hverandre, om enn svakt, se figur 2. BMS sitt valg for kurveframskrivning indikerer en markant bedre PFS for kombinasjonsbehandlingen fra om lag 24 måneder, se figur 6. Legemiddelverket mener at KM-data fra CheckMate 067 som foreligger i dag ikke gir støtte for dette. I tillegg er visuell kurvetilpasning mellom KM og parametriske kurve samt forskjell i AIC/BIC helt marginale for de to funksjonsvalgene som BMS angir som best fit og nest best fit (hhv Gompertz og generalisert gamma). Legemiddelverket mener at generalisert gamma er det klinisk mest plausible kurvevalget for PFS gitt kliniske data fra CheckMate067.

Videre mener Legemiddelverket at det ikke er biologisk rasjonale for å velge ulike parametriske funksjoner for de to behandlingene. Med unntak av de tre første månedene, gis samme behandling i de to armene (3 mg/kg nivolumab hver 2. uke).

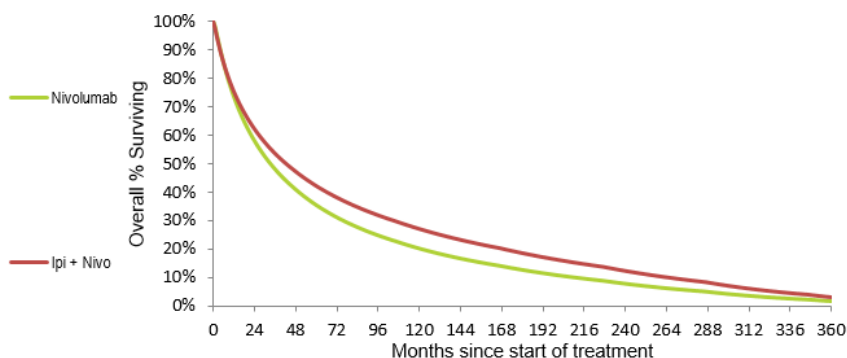
Tabellen under oppsummerer hvilke parametriske funksjoner Legemiddelverket bruker i egne analyser.

Tabell 11 Parametriske funksjoner for framskrivning av OS og PFS i Legemiddelverkets analyse

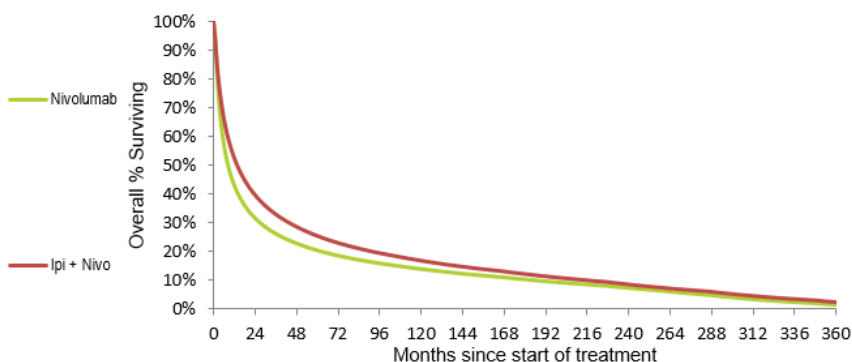
	nivolumab + ipilimumab	nivolumab
OS	Lognormal	Lognormal
PFS	Generalisert gamma	Generalisert gamma

Figurene under viser framskrivning av hhv. OS og PFS for kombinasjonsbehandling (ipi + nivo) og nivolumab monoterapi i Legemiddelverkets egne analyser.

Figur 7 Framskrivning av OS i Legemiddelverkets analyser



Figur 8 Framskrivning av PFS i Legemiddelverkets analyser



Legemiddelverkets valg for framskrivning gir bedre overlevelse med kombinasjonsbehandling enn med nivolumab monoterapi i modellen. Ved 24 måneder er OS i modellen 62 % i kombinasjonsterapiarmen og 58 % i monoterapiarmen. I CheckMate 067 var OS ved 24 måneder 64 % (95 % KI 59 – 69) i kombinasjonsterapiarmen og 59 % (95 % KI 53 – 64) i monoterapiarmen.

Som påpekt over er det foreløpig ikke modne OS-data fra CheckMate 067. Det er en svak tendens til bedre OS for kombinasjonsbehandlingen etter vel et år, men konfidensintervallene er overlappende. Resultatene må tolkes med varsomhet.

3.4.3 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I CheckMate 067 var bivirkninger grad 3-4 hyppigere for kombinasjonen nivolumab + ipilimumab (59 %) enn for nivolumab (21 %) og for ipilimumab (28 %). De vanligste bivirkningene for nivolumab + ipilimumab var diaré (45 %), utmattelse (38 %), kløe (36 %), utslett (29 %), kvalme (28 %), feber (19 %), nedsatt appetitt (19 %), ALT økning (19 %), AST økning (16 %) og hypotyreoidisme (16 %).

Behandlingsstopp på grunn av bivirkninger skjedde hos 40 % som fikk nivolumab + ipilimumab, 12 % som fikk nivolumab og 16 % som fikk ipilimumab. Diaré og kolitt var de vanligste årsakene til behandlingsstopp. Det var ett dødsfall i nivolumabgruppen (nøytropeni) og ett dødsfall i ipilimumabgruppen (kolonperforasjon). I kombinasjonsterapigruppen var det to sene behandlingsrelaterte dødsfall (> 100 dager etter siste dose); kardiomyopati og levernekrose.

Innsendt helseøkonomisk modell

Kostnader og tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) ved bivirkninger grad 3-4 fra CheckMate 067 er inkludert i modellen, se tabell under.

Tabell 12 Bivirkninger inkludert i modellen

Type bivirkning	Andel pasienter		Nyttetap per syklus (4 uker) (QALY)	Kostnad per hendelse
	nivolumab	nivolumab + ipilimumab		
Fever	-	0,6%	-0,13	7 968
Myalgia/Pain	-	0,3%	-0,11	6 643
Skin Reaction	1,6%	5,8%	-0,03	7 291
Fatigue	1,3%	4,2%	-0,11	7 392
Diarrhea	2,2%	9,3%	-0,06	6 845
Nausea/Vomiting	0,3%	2,6%	-0,07	6 867
Colitis	0,6%	7,7%	-0,13	26 358
Dyspnea	0,3%	0,6%	-0,13	5 620
Anemia	-	0,6%	-0,11	9 578
Thrombocytopenia	0,3%	0,6%	-0,11	14 092
Neutropenia	0,6%	0,3%	-0,11	3 955
Totalt	7,2 %	32,6 %		

Anslag på nyttetap på grunn av bivirkninger ved avansert melanom er hentet fra Beusterien et al. 2009 (9). Dette er befolkningsbaserte livskvalitetsvekter fra UK og Australia. BMS har summert nyttetapet ved bivirkninger for hver behandlingsarm. I modellen gir dette et nyttetap per syklus (4 uker) på -0,027 QALY for pasienter som får kombinasjonsbehandling og -0,006 QALY for pasienter som får monoterapi.

Bivirkningskostnader er lagt inn som en engangskostnad i første modellsyklus, 3 891 NOK for kombinasjonsbehandling og 643 NOK for monoterapibehandling.

Legemiddelverkets vurdering

Kombinasjonsbehandling gir betydelig mer bivirkninger enn monoterapi. I CheckMate 067 ga kombinasjonsbehandling bivirkninger i de samme organsystemer som ved monoterapi, men bivirkningene inntraff tidligere, var hyppigere, i flere organer og hadde høyere alvorlighetsgrad sammenlignet med monoterapi. BMS har ikke inkludert alle grad 3-4 bivirkninger som ble observert i CheckMate 067, men bivirkninger som forekom hos >5% av pasientene. I modellen får totalt 32,6 % av pasientene grad 3-4 bivirkninger ved kombinasjonsbehandling, mot 59 % i CheckMate 067.

I den økonomiske analysen har bivirkninger liten betydning for resultatene. Legemiddelverket mener at bivirkninger trolig ikke fanges opp i den helseøkonomiske modellen i tilstrekkelig grad.

I modellen er livskvalitetstap på grunn av bivirkninger antatt å være det samme i hver syklus så lenge pasienten får legemiddel. Dette fanger ikke opp at bivirkninger er hyppigst i starten av behandlingen, og heller ikke at bivirkninger kan vedvare eller oppstå etter behandlingsstopp.

Behandlingsstopp på grunn av bivirkninger og hvordan dette er håndtert i den økonomiske analysen er omtalt i kapittel 3.2.2.

3.4.4 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I CheckMate 067 ble helserelatert livskvalitet målt ved bruk av EORTC QLQ-C30⁵ og EQ-5D. Det ble ikke vist noen klinisk relevant endring i livskvalitet fra baseline i noen av behandlingsarmene ved noe tidspunkt.

Innsendt modell

Nyttevekter brukt i modellen fra BMS er fra pasienter som besvarte EQ-5D i CheckMate 067. Svarene er konvertert til nyttevekter ved hjelp av den befolkningsbaserte britiske tariffen (10). I en sensitivitetanalyse er den erfaringsbaserte svenske tariffen brukt (11).

Tabell 13 Nyttvekter brukt i modellen

Helsetilstand	Nyttevekt
Før progresjon	0,786
Etter progresjon	0,767

Ved bivirkninger grad 3-4 er det lagt inn et nyttetap i modellen, se kapittel 3.4.3

⁵ EORTC QLQ-C30 – European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30

Legemiddelverkets vurdering

I metodevurdering av PD-1-hemmere i monoterapi ved avansert melanom, brukte Legemiddelverket nyttevekt 0,8 før progresjon og 0,7 etter progresjon (12). Disse var basert på data fra melanompasienter som besvarte EQ-5D i pembrolizumab-studien KEYNOTE-006 og bruk av britisk tariff. Bruk av disse nyttevektene påvirker resultatet i liten grad.

I egne analyser bruker Legemiddelverket samme nyttevekter som BMS.

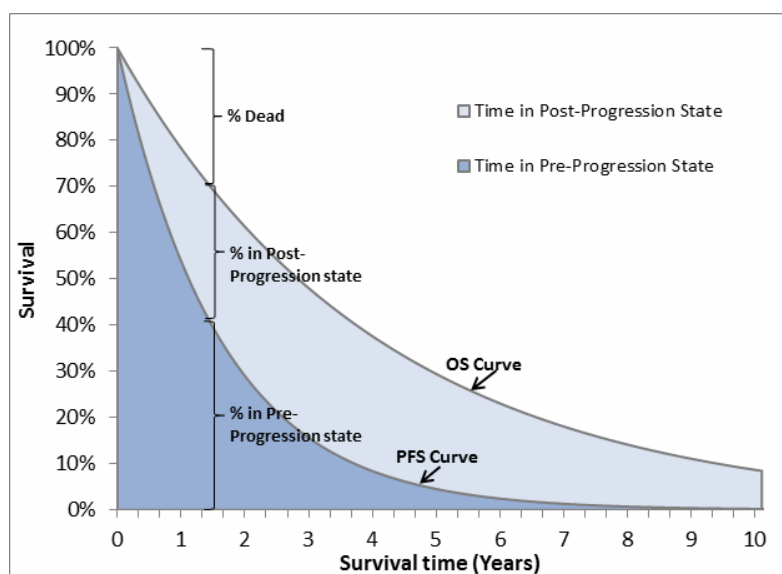
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes kombinasjonsbehandling nivolumab + ipilimumab med PD-1-hemmer monoterapi (nivolumab). Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

4.1.1 Modellbeskrivelse

I analysen har BMS benyttet en kohort-modell. Modellen inneholder tre gjensidig ekskluderende helsetilstander: progresjonsfri, progresjon og død. Alle pasienter starter i progresjonsfri tilstand og kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand ved slutten av hver analysesyklus, som er 4 uker. For hver syklus angis andelen pasienter i hvert helsetilstand basert på PFS- og OS-overlevelseskurver. Andelen pasienter i progresjon angis i hver syklus som differansen mellom OS- og PFS-kurvene.



Figur 9 Modellstruktur. Hentet fra BMS sin innsendte dokumentasjon

Overlevelseskurvene er hentet fra studien CheckMate 067. Denne studien dokumenterte effekten av behandlingene over en begrenset tidsperiode. BMS har benyttet parametrisk ekstrapolering for å estimere gevinster og kostnader over en lengre tidsperiode, se kapittel 3.4.2.

Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet, se kapittel 3.4.4.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen tilsvarer modellen BMS leverte til hurtig metodevurdering av nivolumab monoterapi ved avansert melanom. Legemiddelverket hadde flere innvendinger til modellen den gangen, blant annet at modellen var kompleks og lite transparent (13). I vurderingen av nivolumab monoterapi valgte Legemiddelverket å ikke bruke innsendt modell fra BMS.

Flere av innvendingene så ikke ut til å være tatt hensyn til i ny modell. Legemiddelverket har derfor hatt behov for en rekke avklaringer fra BMS om modellen og forutsetninger i analysene. BMS har ettersendt justerte modeller to ganger (15-06-2016 og 28-09-2016) på forespørsel fra Legemiddelverket. Modellen inneholder fortsatt en rekke funksjoner som ikke er i bruk. Modellen framstår som unødvendig kompleks og tidkrevende å få oversikt over.

4.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv. Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene. Hovedanalysen er utført uten produksjonsvirkninger.

Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge.

Tidsperspektivet er 15 år i hovedanalysen fra BMS.

Legemiddelverkets vurdering

I egne analyser bruker Legemiddelverket samme analyseperspektiv som BMS.

4.1.3 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

- **Legemiddelkostnader**

For å beregne legemiddelkostnader for intervensjon, komparator og etterfølgende behandlinger har BMS antatt en pasientvekt på 78 kg – estimert av en norsk klinisk ekspert. Prisene er maksimalpriser (maks AUP) eks mva. Det er ikke antatt at hetteglass kan deles mellom pasienter.

Tabell 14 Legemiddelkostnader i BMS hovedanalyse

	Dosering	Antall sykluser	Sykluslengde	Dose per hetteglass	Maks AUP eks. mva per hetteglass	Antall hetteglass (78 kg)	Pris per dose (78 kg)
Monoterapi							
	Opdivo 3 mg/kg		2 uker	40 mg	5 302 NOK ¹⁾	6	31 809 NOK
Kombinasjonsterapi							
Induksjon							
	Opdivo 1 mg/kg	4	3 uker	40 mg	5 302 NOK ¹⁾	2	10 603 NOK
	Yervoy 3 mg/kg	4	3 uker	50 mg	34 407 NOK ²⁾	5	172 034 NOK
						Totalt:	<u>182 637 NOK</u>
Vedlikehold							
	Opdivo 3 mg/kg		2 uker	40 mg	5 302 NOK ¹⁾	6	31 809 NOK

1) Ny maks AUP eks. mva Opdivo 40 mg fra 01-01-2017: 5 289 NOK

2) Ny maks AUP eks. mva. Yervoy 50 mg fra 01-01-2017: 36 304 NOK

- **Administrasjonskostnader**

For legemidlene til infusjon er det satt en administrasjonskostnaden per dose på 1200 NOK. Denne kostnaden er hentet fra Legemiddelverkets kostnadsdatabase.

- **Bivirkningskostnader**

Kostnader ved bivirkninger grad 3-4 fra CheckMate 067 er inkludert i modellen, se kapittel 3.4.3.

- **Helsetilstandskostnader**

For tilstandene progresjonsfri og progresjon, inkluderer modellen estimerte kostnader for bruk av helsetjenester forbundet med sykdommen. Dette er kostnader for laboratorietester, bruk av CT og MR, smertebehandling, konsultasjoner hos fastlege og poliklinikk og sykehusinnleggelse. Disse er beregnet til en gjennomsnittlig månedlig kostnad på 3 483 NOK for progresjonsfri helsetilstand og 8 765 NOK etter progresjon. Ved progresjon er det lagt inn en engangskostnad på 6 596 NOK og ved død en engangskostnad på 40 398 NOK for terminal pleie. Ressursbruken per syklus i en helsetilstand er antatt å være lik for monoterapi og kombinasjonsterapi.

BMS har brukt tariffer fra NordDRG, offentlige prislister, Legemiddelverkets prisdatabase og intervju med en norsk klinisk ekspert som kilder for kostnadsdata i modellen.

- **Etterfølgende behandling**

Etterfølgende behandling ved progresjon er inkludert i modellen, og er en viktig variabel. I hovedanalysen til BMS er data på etterfølgende behandling hentet fra CheckMate 067, se tabell 15 under. Det er flere i monoterapiarmen enn i kombinasjonsterapiarmen som får etterfølgende behandling, og hvilke legemidler som gis er også forskjellig i de to armene.

I en tilleggsanalyse har BMS brukt anslag på etterfølgende behandling fra en norsk klinisk ekspert, se tabell 15. Dette anslaget avviker fra det som ble gitt som etterfølgende behandling i CheckMate 067. Merkostnad per vunnet QALY øker med om lag 200 000 NOK ved bruk av dette anslaget, sammenlignet med hovedanalysen. Dette skyldes i hovedsak at klinikeren har anslått at en stor andel av pasientene som progredierer på nivolumab + ipilimumab, vil få pembrolizumab som etterfølgende behandling.

For pasienter som må avslutte kombinasjonsbehandling pga. bivirkninger, har BMS ikke beregnet kostnader for etterfølgende behandling så lenge pasienten er progresjonsfri.

Legemiddelverkets vurdering

- **Legemiddelkostnader**

Antall hetteglass legemiddel per pasient – og dermed legemiddelkostnaden – er avhengig av vekt. I modellen har BMS brukt en vekt på 78 kg, anslått av en norsk klinisk ekspert, for å beregne antall hetteglass per behandling. Legemiddelverket mener at det ikke er gjennomsnittsvekten, men heller vektfordelingen i pasientgruppen, som vil gi den mest riktige beregningen av legemiddelkostnad. Størrelsen på svinn vil også være påvirket av pasientens vekt. På forespørsel fra Legemiddelverket, har BMS levert vekstdistribusjon ved baseline til studiepopulasjonen i CheckMate 067. Beregning av gjennomsnittlig antall hetteglass per dosering basert på denne vektdistribusjonen gir ■■■ hetteglass nivolumab (6 i analysen til BMS) og ■■■ hetteglass ipilimumab (5 i analysen til BMS). Dette øker legemiddelkostnadene for både intervensjon og komparator, og totaleffekten er at kostnad per QALY for kombinasjonsbehandling øker noe.

Hvilken PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) som er billigst kan også avhenge av pasientens vekt. Dette var tilfellet med tidligere LIS-priser for nivolumab og pembrolizumab. Med gjeldende LIS-priser (fra 13-01-2017) er imidlertid nivolumab billigst i alle vektgrupper.

BMS har antatt at hetteglass ikke deles mellom pasienter, dvs. at svinn er inkludert i beregningen av legemiddelkostnad. Kliniske eksperter sier at de har erfaring med å samle de pasientene som skal ha samme infusjonslegemiddel til samme behandlingsdag. Da kan legemiddel til overs fra en pasient brukes til neste pasient. Dette reduserer svinn og sparer legemiddelkostnader. Legemiddelverket har ikke dokumentasjon på i hvilken grad dette gjøres i praksis, og hvor mye svinn som reduseres. I egne beregninger inkluderer Legemiddelverket svinn.

- **Etterfølgende behandling**

Både i CheckMate 067, som OS-data hentes fra, og i norsk klinisk praksis blir det gitt annen behandling til pasienter som har progrediert på immunterapi.

I CheckMate 067 var det 44 % og 32 % av pasientene som hadde fått etterfølgende behandling etter hhv. monoterapi og kombinasjonsterapi ved siste database lock 13-09-2016. OS-data vil være påvirket av dette, men ikke PFS-data.

Etterfølgende behandling er kostbar, og har stor betydning for resultatene av den økonomiske analysen. BMS har i hovedanalysen brukt data på etterfølgende behandling fra CheckMate 067, og i en tilleggsanalyse et anslag på etterfølgende behandling fra en norsk klinisk ekspert. Legemiddelverket har innhentet anslag på etterfølgende behandling fra egne RHF-oppnevnte kliniske eksperter. Det er stor variasjon mellom disse anslagene, se tabell.

Tabell 15 Etterfølgende behandling

		CheckMate 067		Klinisk ekspert, BMS		Kliniske eksperter, Legemiddelverket	
		nivolumab	ipi+nivo	nivolumab	ipi + nivo	nivolumab	ipi + nivo
Ipilimumab	Andel (%)	35,1	-	20	-	10	-
	Varighet (mnd)	2	-	2	-	2	-
BRAF-hemmer	Andel (%)	15,5	11,3	-	-	-	-
	Varighet (mnd)	6,1	6,1	-	-	-	-
BRAF- + MEK-hemmer	Andel (%)	11,5	11,3	10	10	30	30
	Varighet (mnd)	11	11	6	6	11	11
Dakarbazin	Andel (%)	19,5	17,2	10	5	5	5
	Varighet (mnd)	2	2	2	2	2	2
Temozolomid	Andel (%)	3,4	2,6	20	10	5	5
	Varighet (mnd)	3	3	3	3	2	2
Karboplatin + Paklitaksel	Andel (%)	-	-	-	-	-	-
	Varighet (mnd)	-	-	-	-	-	-
Pembrolizumab	Andel (%)	6,3	7,3	-	30	-	-
	Varighet (mnd)	6	6	-	6	-	-
Ingen behandling	Andel (mnd)	8,6	50,3	40	45	50	60

Legemiddelverket mener at den økonomiske analysen bør samsvare med norsk behandlingspraksis på dette punktet. I egne analyser bruker Legemiddelverket anslaget på etterfølgende behandling fra de RHF-oppnevnte kliniske ekspertene. De mener at pasienter som er BRAF-positive i hovedsak vil få kombinasjonsbehandling med BRAF- og MEK-hemmer, mens pasienter som er BRAF-negative vil få kjemoterapi. Videre mener de at etterfølgende behandling i hovedsak vil være lik i de to gruppene, bortsett fra at noen som har fått PD-1-hemmer monoterapi vil få ipilimumab monoterapi som etterfølgende behandling. Dette vil øke kostnad per QALY for kombinasjonsbehandling sammenlignet med hovedanalysen fra BMS. Dette skyldes at i hovedanalysen fra BMS er kostnaden for etterfølgende behandling betydelig høyere i monoterapiarmen (470 000 NOK) enn i kombinasjonsterapiarmen (280 000 NOK).

Siden etterfølgende behandling i norsk praksis ser ut til å avvike noe fra CheckMate 067, kan det stilles spørsmål ved i hvor stor grad dette svekker overførbareheten av OS-data fra CheckMate 067 til norske forhold. Selv om vi endrer etterfølgende behandling i modellen til å være i tråd med norsk praksis, er overlevelse fortsatt modellert fra OS-data fra CheckMate 067. Kliniske eksperter mener at siden det brukes mer kombinasjonsbehandling med BRAF- og MEK-hemmer i norsk praksis enn i studien ved progresjon på immunterapi, så er det ikke grunn til å tro at effekten av etterfølgende behandling på overlevelse vil være dårligere, men heller bedre, i Norge enn i studien.

Andre kostnader

Legemiddelkostnadene, herunder kostnader for etterfølgende behandling, har stor betydning for resultatene av den økonomiske analysen. Helsetilstandskostnader og kostnader for administrasjon av legemiddel og bivirkninger betyr imidlertid forholdsvis lite. Vi har derfor ikke gjort en inngående vurdering av disse kostnadsestimatene verken for denne eller senere metodevurderinger.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultater fra BMS hovedanalyse av kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab versus nivolumab monoterapi er vist i tabellen under. Dette er for alle pasienter uavhengig av PD-L1 uttrykk.

Tabell 16: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva. Diskonterte tall.

	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	Differanse
Totale kostnader	1 682 902	1 550 165	132 737
Totale QALYs	4,558	3,223	1,335
Totale leveår	5,868	4,558	1,723
Merkostnad per vunnet QALY			99 455
Merkostnad per vunnet leveår			77 045

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på de kritiske vurderingene i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse av det vi mener er det mest realistiske scenarioet for norsk klinisk praksis. Forutsetningene er som i analysen fra BMS bortsett fra følgende:

- Estimering av PFS og OS for både kombinasjonsbehandling og monoterapi: parametriske ekstrapolering med generalisert gamma funksjon for PFS og lognormal funksjon for OS.
- Etterfølgende behandling i tråd med anslag fra RHF-opnevnte kliniske eksperter

Tabell 17: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Legemiddelkostnader maks AUP eks. mva. Diskonterte tall.

	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	Differanse
Totale kostnader	1 887 996	1 612 193	275 803
Totale QALYs	3,695	3,223	0,471
Totale leveår	4,778	4,145	0,633
Merkostnad per vunnet QALY			585 153
Merkostnad per vunnet leveår			435 647

Legemiddelverket har også brukt gjeldende LIS-priser for å beregne legemiddelkostnader for intervensjon, komparator og etterfølgende behandlinger. Disse prisene er ikke offentlige. Reduserte kostnader for intervensjon bidrar til å redusere kostnad per QALY, mens reduserte kostnader for komparator og etterfølgende behandlinger bidrar til å øke kostnad per QALY. Totaleffekten i den økonomiske analysen av å bruke LIS-priser og ikke maksimalpriser, er at kostnad per QALY er omtrent uendret.

Tabell 18 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Legemiddelkostnader LIS-pris eks. mva. Diskonterte tall

	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	Differanse
Totale kostnader	██████	██████	██████
Totale QALYs	3,695	3,223	0,471
Totale leveår	4,778	4,145	0,633
Merkostnad per vunnet QALY			██████
Merkostnad per vunnet leveår			██████

Tabellen under viser hvordan merkostnad per vunnet QALY påvirkes ved de endringene Legemiddelverket har gjort i egne analyser:

	Merkostnad per vunnet QALY
BMS basecase	99 455
Ekstrapolering av overlevelse	353 523
Etterfølgende behandling, anslag fra RHF-oppnevnte kliniske eksperter	585 153
LIS-priser	

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

I tabellen under vises utvalgte sensitivitets- og scenarionalyser med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedscenarion.

Tabell 19 Sensitivitets- og scenarionalyser

	Merkostnad per vunnet QALY
Legemiddelverkets basecase	585 153
Behandling til progresjon	222 270
Kun pasienter med PD-L1 < 5 % (se Appendiks 1)	336 090
Kun pasienter med PD-L1 < 1 % (se Appendiks 1)	266 774
Tidshorisont 10 år	810 999
Tidshorisont 20 år	501 831
Legemiddelpriser reduseres:	
a. Pris pembrolizumab redusert med 25 % (bare komparator)	906 604
b. Pris nivolumab redusert med 25 % (både intervensjon og komparator)	699 154
c. Pris ipilimumab redusert med 25 % (intervensjon)	353 418

Behandling til progresjon reduserer kostnad per QALY i modellen. Det er flere pasienter som avslutter behandling med kombinasjonsbehandling enn med monoterapi på grunn av bivirkninger. I modellen vil det derfor være flere pasienter i komparatorarmen (nivolumab monoterapi) som står på langvarig behandling med nivolumab, med tilhørende legemiddelkostnader.

Legemiddelkostnadene er også av stor betydning for kostnadseffektiviteten. Kostnadseffektiviteten kan påvirkes ved endring av pris på både nivolumab, pembrolizumab og ipilimumab. Det er LIS-anbud for PD-1-hemmerne (nivolumab og pembrolizumab). Sykehusene skal bruke den PD-1-hemmeren som har lavest pris som førstevalg. Hvis pris på PD-1-hemmere reduseres, vil dette påvirke kostnadene for både intervensjon (kombinasjonsbehandling) og komparator (PD-1-hemmer monoterapi). Resultatet kan være at kombinasjonsbehandling blir relativt dyrere jo lavere prisen på PD-1-hemmere blir, hvis prisen på ipilimumab forblir uendret. Ipilimumab er ikke i en tilsvarende konkurransesituasjon. Dette kan innebære at jo lavere pris på PD-1-hemmere, jo mindre kostnadseffektiv blir kombinasjonsbehandling (scenario a og b i Tabell 19). Videre er det bare nivolumab som er godkjent i kombinasjonsbehandling med ipilimumab. Hvis pembrolizumab vinner anbudet, vil pembrolizumab monoterapi være komparator. Dette vil også gjøre kombinasjonsbehandling mindre kostnadseffektiv (scenario a i Tabell 19). Dette var tilfellet før siste LIS-anbud (13-01-2017). Redusert pris på ipilimumab vil gjøre kombinasjonsbehandling mer kostnadseffektiv (scenario c i Tabell 19).

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen er merkostnad for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab sammenlignet med nivolumab monoterapi:

590 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med maksimalpriser

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med LIS-priser

440 000 NOK per vunnet leveår med maksimalpriser

██████ NOK per vunnet leveår med LIS-priser

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab kan være en kostnadseffektiv behandling ved avansert melanom, gitt sykdommens alvorlighetsgrad. Det er usikkert om kombinasjonsbehandling gir bedre overlevelse enn monoterapi.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

- A. Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B. Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Legemiddelverkets budsjettberegninger er basert på estimater i innsendt dokumentasjon fra BMS. Antall pasienter er basert på mortalitet ved melanom (322 pasienter i 2014), som et anslag for antall pasienter med avansert sykdom. Det er beregnet en økning i antall pasienter på 5 % i neste femårsperiode, basert på estimert insidensøkning på 5-10 % de neste 10 årene fra WHO.

Det antas at 90 % av pasientene får immunterapi i førstelinje ved avansert melanom, mens de øvrige pasientene får BRAF- og MEK-hemmer i kombinasjon eller kjemoterapi. Hvis kombinasjonsbehandling ikke tas i bruk, vil de 90 % av pasientene få PD-1-hemmer monoterapi. Hvis kombinasjonsbehandling tas i bruk, har BMS anslått at 50 % av pasientene får kombinasjonsbehandling i førstelinje, mens 40 % av pasientene får PD-1-hemmer monoterapi. Det er også tatt med at en liten andel pasienter får PD-1-hemmer i andrelinjebehandling. Dette anslaget fra BMS tilsvarer at om lag 170 pasienter er aktuelle for kombinasjonsbehandling hvert år i Norge.

De RHF-oppevnte kliniske ekspertene mener at dette er for høyt, og anslagene de gir varierer fra 50 pasienter i året til 70 – 80 pasienter i året. I egne budsjettberegninger har Legemiddelverket antatt at om lag 70 pasienter får kombinasjonsbehandling i førstelinje (tilsvarende at 22 % av pasientene får immunterapi i førstelinje).

Antall pasienter som er forventet å få kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab i de første fem årene er presentert i tabell 20. Dersom kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab ikke innføres, er antall pasienter som anslått i tabell 21.

Tabell 20: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med nivolumab + ipilimumab kombi og PD-1 hemmer mono over den neste femårs-perioden – dersom kombinasjonsbehandling anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab + ipilimumab kombinasjonsbehandling	68	69	70	70	71
PD-1 hemmer monoterapi	241	243	247	250	253

Tabell 21: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med nivolumab + ipilimumab kombi og PD 1-hemmer monoden neste femårs-perioden – dersom kombinasjonsbehandling IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab + ipilimumab kombinasjonsbehandling	0	0	0	0	0
PD-1 hemmer monoterapi	309	312	317	320	324

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

For kombinasjonsbehandling og monoterapi er legemiddelkostnader per behandling per pasient hentet fra Legemiddelverkets analyse av kostnadseffektivitet, se kapittel 4.2.2. For å kunne bruke legemiddelkostnadene fra den helseøkonomiske modellen i budsjettanalysene, har vi inkludert mva. i utgiftene og simulert modellen uten diskontering av kostnader.

Median behandlingstid er under ett år for de to behandlingene. Vi har derfor forenklet og plassert alle utgiftene for en pasient i ett år. Vi har i budsjettberegningene kun tatt med utgiftene til kreftlegemidlene da disse utgjør den vesentligste delen av utgiftene.

Kostnad per pasient med maksimalpriser:

Nivolumab + ipilimumab kombinasjonsbehandling: 1 320 864 NOK

Nivolumab monoterapi: 976 750 NOK

Kostnad per pasient med LIS-priser:

Nivolumab + ipilimumab kombinasjonsbehandling: ████████ NOK

Nivolumab monoterapi: ████████ NOK

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab ved avansert melanom er presentert i tabell 22. Dette er budsjettvirkninger med dagens maksimalpriser for nivolumab og ipilimumab. Netto budsjettvirkning er differansen mellom de to scenarioene.

Tabell 22: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon. Millioner kroner.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab + ipilimumab kombinasjonsbehandling anbefalt tatt i bruk	325	328	334	337	341
Nivolumab + ipilimumab kombinasjonsbehandling IKKE anbefalt tatt i bruk	302	305	310	313	316
Budsjettvirkning av anbefaling	23	23	24	24	25

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med nivolumab og ipilimumab i kombinasjon vil ha en total årlig budsjettkonsekvens i det femte budsjettåret på:

25 millioner NOK med dagens maksimalpriser

■ millioner NOK med dagens LIS-priser

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Disse beregningene er for alle pasienter uavhengig av PD-L1 uttrykk. Hvis testing av PD-L1 uttrykk blir innført for melanompatienter, og bruk av kombinasjonsbehandling blir begrenset til pasienter som er PD-L1 negative, kan antall pasienter og budsjettkonsekvensene bli redusert. Kostnader til testing må imidlertid legges til. Det er ikke kjent hvor stor andel av pasientene som er PD-L1 negative. I CheckMate 067 ble det målt at 75,5 % av de kvantifiserbare pasientene hadde PD-L1 uttrykk < 5%.

6 DISKUSJON

Avansert melanom er en alvorlig sykdom og pasientene har dårlig prognose med dagens standardbehandling.

Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab har i fase III studien CheckMate 067 vist bedre PFS og ORR enn nivolumab monoterapi. OS var ikke signifikant forskjellig mellom kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi. Data på OS er umodne. Studien var ikke designet med statistisk styrke for en sammenligning mellom kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi, og sammenligningen må derfor ses på som deskriptiv. Det er usikkert om kombinasjonsbehandling gir bedre overlevelse enn behandling med PD-1 hemmer monoterapi.

Legemiddelverket mener at framskriving av overlevelse i den økonomiske analysen til BMS er for optimistisk og gir en urealistisk overlevelsesgevinst for kombinasjonsbehandling som ikke er underbygget av studiedata. I CheckMate 067 er det en svak tendens til bedre OS for kombinasjonsbehandlingen etter vel et år, men konfidensintervallene er overlappende. I den økonomiske analysen har Legemiddelverket valgt å framskrive overlevelse med lognormal funksjon, og det er beregnet noe bedre overlevelse med kombinasjonsbehandling enn med nivolumab monoterapi.

Kombinasjonsbehandling gir både hyppigere og mer alvorlige bivirkninger enn monoterapi. I CheckMate 067 var det 59 % av pasientene som fikk grad 3-4 bivirkninger av kombinasjonsbehandling, og det var 40 % som stoppet behandlingen på grunn av bivirkninger. Kostnader og tap av livskvalitet knyttet til bivirkninger er trolig ikke fanget tilstrekkelig opp i modellen. Det er for eksempel ikke tatt med at pasienter som avslutter kombinasjonsbehandling på grunn av bivirkninger, og som er progresjonsfrie, kan bli satt på ny kostbar legemiddelbehandling.

Det er kun hos pasienter med lavt PD-L1-uttrykk i tumor at kombinasjonsbehandling gir en økning i PFS sammenlignet med nivolumab monoterapi. Hos PD-L1 positive pasienter er det altså ikke vist om kombinasjonsbehandling – dvs. å legge til ipilimumab – kan gi en mereffekt sammenlignet med monoterapi PD-1 hemmer. Samtidig vet vi at bivirkninger er hyppigere og mer alvorlige med kombinasjonsbehandling. PD-L1 ekspresjonsnivå hos melanompasienter måles ikke i norsk klinisk praksis i dag. Det er også en rekke uavklarte punkter ved å bruke PD-L1 som biomarkør. Det finnes ikke en standardisert testmetode for å måle PD-L1 ekspresjonsnivå og heller ikke en etablert grenseverdi for PD-L1 uttrykk.

Optimal behandlingsslengde med PD-1 hemmere er ikke avklart, og det er stor usikkerhet rundt hva som vil bli behandlingsslengde i klinisk praksis av pasienter med stabil sykdom. Siden legemiddelkostnaden per dose nivolumab er så høy, varierer kostnadene til nivolumab i betydelig grad ved endringer av antall behandlingssykluser.

Kostnadseffektiviteten kan påvirkes ved endring av pris på både nivolumab, pembrolizumab og ipilimumab. Redusert pris på ipilimumab vil gjøre kombinasjonsbehandling mer kostnadseffektiv. Redusert pris på nivolumab eller pembrolizumab vil imidlertid ikke nødvendigvis gjøre kombinasjonsbehandling mer kostnadseffektiv. Resultatet kan være at kombinasjonsbehandling blir

relativt dyrere jo lavere prisen på PD-1-hemmere blir, hvis prisen på ipilimumab forblir uendret. Videre er det bare nivolumab som er godkjent i kombinasjonsbehandling med ipilimumab. Hvis pembrolizumab vinner framtidige anbud, vil pembrolizumab monoterapi være komparator. Dette vil også gjøre kombinasjonsbehandling mindre kostnadseffektiv.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Avansert melanom er en alvorlig sykdom og pasientene har dårlig prognose med dagens standardbehandling.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab har i fase III studien CheckMate 067 vist bedre PFS og ORR enn nivolumab monoterapi. OS var ikke signifikant forskjellig mellom kombinasjonsbehandling og nivolumab monoterapi. Umodne data og studiedesign gjør at resultatene må tolkes med varsomhet.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet kan være oppfylt*
Basert på merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med PD-1 hemmer monoterapi, mener Legemiddelverket at kombinasjonsbehandling kan være en kostnadseffektiv behandling ved avansert melanom, gitt sykdommens alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket påpeker:

- Det er usikkert om kombinasjonsbehandling gir bedre overlevelse enn behandling med PD-1 hemmer monoterapi.
 - Kombinasjonsbehandling gir både hyppigere og mer alvorlige bivirkninger enn monoterapi med PD-1 hemmer.
 - Det er kun hos pasienter med lavt PD-L1-uttrykk i tumor at kombinasjonsbehandling gir en økning i progresjonsfri overlevelse sammenlignet med monoterapi.
 - PD-L1 ekspresjonsnivå hos melanompasienter måles ikke i norsk klinisk praksis i dag. Det er behov for mer kunnskap om testmetode og grenseverdier hvis lavt PD-L1 uttrykk skal være et kriterium for bruk av kombinasjonsbehandling i klinisk praksis.
- Dette er momenter som også blir også trukket fram av kliniske eksperter.

Statens legemiddelverk, 11-05-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
Enhetsleder

Kirsti Hjelme
Randi Krontveit
Einar Andreassen
Saksutredere

REFERANSER

1. Cancer in Norway 2015: Kreftregisteret; [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2015/>].
2. Preparatomtale Opdivo: Statens legemiddelverk; 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf].
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer: Helsedirektoratet; 9/2016 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1222/IS-2489-Handlingsprogram-maligne-melanomer-5.utgave.pdf>].
4. Opdivo: EPAR - Assessment report: European Medicines Agency; 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500209378.pdf].
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
6. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom: Helsedirektoratet; 10/2016 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/982/IS-2544-Lungekrefthandlingsprogram.pdf>].
7. DAKO PD-L1 IHC 28-8 pharmDx [Available from: <https://www.agilent.com/cs/library/packageinsert/public/129099002.PDF>].
8. Bruk av forløpsdata i legemiddeløkonomiske analyser. Statens legemiddelverk; 2015.
9. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer*. 2009;101(3):387-9.
10. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
11. Burstrom K, Sun S, Gerdtham UG, Henriksson M, Johannesson M, Levin LA, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Qual Life Res*. 2014;23(2):431-42.
12. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab til behandling av avansert melanom: Statens legemiddelverk; 2015 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Keytruda_melanom_2015.pdf].
13. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til behandling av avansert melanom: Statens legemiddelverk; 2015 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/O/Opdivo_melanom_2015.pdf].
14. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002- 2006: Enheten för Socialmedisin och Hälsoekonomi. Centrum för Folkhälsa. FORUM för kunnskap og gemensam utvikling. Stockholm läns landsting; Rapport 2006:1 [

15. SSB. Dødelighetstabeller 2016 [Available from:
<https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>].

APPENDIKS 1 ØKONOMISK ANALYSE PD-L1 NEGATIVE PASIENTER

Bestilling: ID2016_092 Nivolumab (Opdivo), Indikasjon VIII. Til behandling av maling melanom i kombinasjon med ipilimumab. Subgruppeanalyse: PD-L1 negative pasienter

Det er gjort egne helseøkonomiske analyser for subgruppene pasienter fra CheckMate 067 med lavt PD-L1 uttrykk på tumor, hhv. for pasienter med PD-L1 uttrykk $< 1\%$ og $< 5\%$. Det er brukt samme helseøkonomiske modell som i hovedanalysen, og forutsetninger og input-data er i hovedsak de samme. Disse er oppsummert i tabellen under. Det vises til rapporten for nærmere beskrivelse og vurdering av forutsetninger og input-data.

Tabell 23 Forutsetninger i de økonomiske analysene

	BMS	Legemiddelverket
Pasientpopulasjon	Pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom som er tidligere ubehandlet. PD-L1 negative, hhv. $< 1\%$ og $< 5\%$ Alder: 61 år Vekt: 78 kg	uendret uendret uendret
Intervensjon	nivolumab 1 mg/kg og ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke i totalt 4 doser, deretter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke Behandlingslengde: fram til progresjon, men maksimalt 96 uker Frafall i induksjonsfasen pga. bivirkninger	uendret uendret uendret
Komparator	nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke Behandlingslengde: fram til progresjon, men maksimalt 96 uker	uendret uendret
Effekt	Kilde: CheckMate 067 Subgruppe PD-L1 negative ($< 1\%$ / $< 5\%$) Parametrisk ekstrapolering av overlevelse: PFS – generalisert gamma funksjon OS – lognormal funksjon	uendret uendret
Bivirkninger	Bivirkninger grad 3-4 fra CheckMate 067 Kostnader, nyttetap og frafall inkludert	uendret
Helsenytt/helsetap	Nyttevekt i helsetilstand før progresjon: 0,786 Nyttevekt i helsetilstand etter progresjon: 0,767 Nyttetap pga. bivirkninger	uendret
Analyseperspektiv	Begrenset samfunnsperspektiv Diskonteringsrate 4 %	uendret
Tidsperspektiv	15 år	uendret
Legemiddelpriser	Maksimalpriser eks. mva.	Tillegg: LIS-priser eks. mva.
Etterfølgende behandling	Kilde: CheckMate 067	Kilde: RHF-oppnevnte kliniske eksperter

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Resultater for pasienter med PD-L1-uttrykk < 5 %

Firmaets analyse

Tabell 24 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva

	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	Differanse
Totale kostnader	1 580 223	1 494 160	86 063
Totale QALYs	3,473	2,905	0,568
Totale leveår	4,485	3,736	0,750
Merkostnad per vunnet QALY			151 444
Merkostnad per vunnet leveår			114 789

Legemiddelverkets analyse

Tabell 25 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva

	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	Differanse
Totale kostnader	1 748 548	1 557 554	190 994
Totale QALYs	3,473	2,905	0,568
Totale leveår	4,485	3,736	0,750
Merkostnad per vunnet QALY			336 090
Merkostnad per vunnet leveår			254 744

For pasienter med PD-L1-uttrykk < 5 % er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for kombinasjonsbehandling sammenliknet med nivolumab monoterapi:

340 000 NOK med maksimalpriser

█ NOK med LIS-priser

Resultater for pasienter med PD-L1-uttrykk < 1 %

Firmaets analyse

Tabell 26 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva

	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	Differanse
Totale kostnader	1 500 816	1 384 293	116 522
Totale QALYs	3,307	2,490	0,817
Totale leveår	4,265	3,207	1,058
Merkostnad per vunnet QALY			142 644
Merkostnad per vunnet leveår			110 103

Legemiddelverkets analyse

Tabell 27 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Legemiddelpriser maks AUP eks. mva

	nivolumab + ipilimumab	nivolumab	Differanse
Totale kostnader	1 667 415	1 449 494	217 921
Totale QALYs	3,307	2,490	0,817
Totale leveår	4,265	3,207	1,058
Merkostnad per vunnet QALY			266 774
Merkostnad per vunnet leveår			205 916

For pasienter med PD-L1-uttrykk < 1 % er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for kombinasjonsbehandling sammenliknet med nivolumab monoterapi:

270 000 NOK med maksimalpriser

■ NOK med LIS-priser

APPENDIKS 2 ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgrad av avansert melanom med dagens behandling med PD-1-hemmer monoterapi (pembrolizumab eller nivolumab).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det faktiske helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. Forventet gjenværende levetid er målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for den aktuelle gjennomsnittspopulasjonen.

For å beregne forventet kvalitetsjustert levetid er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå (14, 15).

Tabell 3: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	61
Forventet QALY for gjennomsnittspopulasjon uten sykdom (udiskontert)	17,59
Forventet QALY med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	3,897
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	13,7
Tapte QALYs i prosent som følge av sykdom (relativt prognosetap)	78 %

Beregning av alvorlighetsgrad med dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

Det er knyttet usikkerhet til beregningene. Anslagene for livskvalitet i gjennomsnittsbefolkningen er usikre. Det samme gjelder anslagene for livskvaliteten hos den aktuelle pasientpopulasjonen, der det i tillegg vil være usikkerhet rundt hva som vil være forventet gjenværende levetid med dagens behandling. Det vil i mange tilfeller også være usikkerhet knyttet til hva som er riktig gjennomsnittsalder for den aktuelle pasientpopulasjonen ved behandlingsstart.

Legemiddelverket har tidligere metodevurdert PD-1-hemmer monoterapi til behandling av avansert melanom (12). Da beregnet vi et absolutt prognosetap på 15,8 QALY⁶ med ipilimumab som standard behandling og at PD-1 hemmer monoterapi ga 1,2 vunnet QALY. Dette tilsier et absolutt prognosetap som er noe høyere (14,6 QALY) enn i beregningen over. Konklusjonen om kostnadseffektivitet i denne metodevurderingen påvirkes imidlertid ikke av hvilken av de to alvorlighetsberegningene som legges til grunn.

⁶ Beregningene er oppdatert med alder (61 år) og nye tall for forventet gjenværende QALY (17,59).

APPENDIKS 3 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og

fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT



Kommentarer til hurtig metodevurdering av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved avansert melanom (føflekkreft)

Kombinasjonsbehandling med Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab) markerer en ny milepæl for norske pasienter med langt fremskreden føflekkreft. Det er derfor svært gledelig for norske pasienter at Legemiddelverkets rapport konkluderer med at kriteriene for alvorlighet, dokumentert klinisk effekt og kostnadseffektivitet er oppfylt i denne metodevurderingen.

Kombinasjonsbehandling er vurdert som kostnadseffektivt for hele gruppen av pasienter, uavhengig av kreftsvulstens PD-L1 uttrykk.

I dag måles ikke PD-L1 ekspresjonsnivå hos norske melanompasienter. Tilbakemeldingene fra kliniske eksperter som Bristol-Myers Squibb (BMS) og Legemiddelverket har vært i kontakt med, tilsier at kreftsvulstens PD-L1 uttrykk ikke alene kan være et kriterium for valg av behandlingsregime. Resultater fra analyser av PD-L1 som biomarkør med sammenslåtte data fra Checkmate 066, 067 og 069 tyder på at det fortsatt er usikkert hvilken rolle PD-L1 bør ha for pasientseleksjon⁷.

Resultatene av en eventuell PD-L1 test bør inngå i en helhetlig vurdering sammen med pasientens alder, sykdomskarakteristikk og allmenntilstand. Følgelig vil ikke alle PD-L1 negative pasienter være kandidater for kombinasjonsterapi, og PD-L1 positive pasienter bør ikke ekskluderes fra kombinasjonsterapi basert på PD-L1 uttrykk alene.

PD-L1 uttrykk kan allerede i dag testes i norsk klinisk praksis med validert DAKO-assay (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx⁸) dersom det er ønskelig. Slik testing utføres i dag på alle lungekreftpasienter. I CheckMate 067 var hele 75,5 prosent av de kvantifiserbare testresultatene negative (mindre enn 5% PD-L1 uttrykksnivå på svulsten) og det forventes derfor at en generell begrensning basert på kreftsvulstens PD-L1 uttrykk har liten betydning for den totale budsjettvirkningen.

Det er behov for mer kunnskap om PD-L1 uttrykk som kriterium for kombinasjonsbehandling i klinisk praksis. BMS investerer tungt i forskning som på sikt vil bidra til mer effektiv seleksjon av pasienter til ulike behandlingsregimer.

⁷ Long et al. Poster #3381, ESMO 2016

⁸ PD-L1 IHC 28-8 pharmDx <https://www.agilent.com/cs/library/packageinsert/public/129099002.PDF>