

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

IDnr 2019\_022:

Nivolumab til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (av typen plateepitelkarsinom og av typen ikke-plateepitelkarsinom) som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

27-09-2019

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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## LOGG

---

<b>Bestilling:</b>	ID_nr 2019_022: Behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (av typen plateepitelkarsinom og av typen ikke-plateepitelkarsinom) som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.
<b>Forslagstiller:</b>	BMS
<b>Legemiddelfirma:</b>	BMS
<b>Preparat:</b>	Opdivo
<b>Virkestoff:</b>	Nivolumab
<b>Indikasjon:</b>	Behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne
<b>ATC-nr:</b>	L01 XC17
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-03-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-04-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-09-2019
Rapport ferdigstilt:	27-09-2019
Saksbehandlingstid:	169 dager
Saksutredere:	Bjørn Oddvar Strøm

## NOTAT

---

### Bakgrunn

Bestillerforum ba 18.03.2019 Legemiddelverket om å oppdatere de hurtige metodevurderingene for nivolumab til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft av både type plateepitelkarsinom og adenokarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi (1).

Pasienter med plateepitelkarsinom har vært vurdert og revurdert av Legemiddelverket og Beslutningsforum tidligere (2, 3). For en mer utførlig diskusjon vises det til disse metodevurderingene.

Bakgrunnen for denne bestillingen er at Helsedirektoratets lungekreftshandlingsprogram (4) nå er oppdatert med en anbefaling om maksimal behandlingsvarighet ved immunterapi:

- *Immunterapi anbefales ikke gitt utover 24 måneder*
- *Kortere behandling enn 24 måneder kan vurderes hos pasienter med komplett respons og/eller betydelige bivirkninger*

### Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har tidligere anslått at det totalt er omtrent 200 pasienter med plateepitelkarsinom som er aktuelle for behandling med immunterapi (3), og at omtrent en tredel av disse er PD-L1-negative (5). Dette innebærer at innføring av nivolumab til disse pasientene vil gi tilbud til 60-70 nye pasienter hvert år.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at ikke-småcellet lungekreft er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har tidligere beregnet at ikke-småcellet lungekreft for denne populasjonen behandlet med docetaxel har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY (3). Siden den beregningen ble gjort er bakgrunnstallene for alvorlighetsberegningen blitt oppdatert. Med de nye tallene er APT 16,6 QALY.

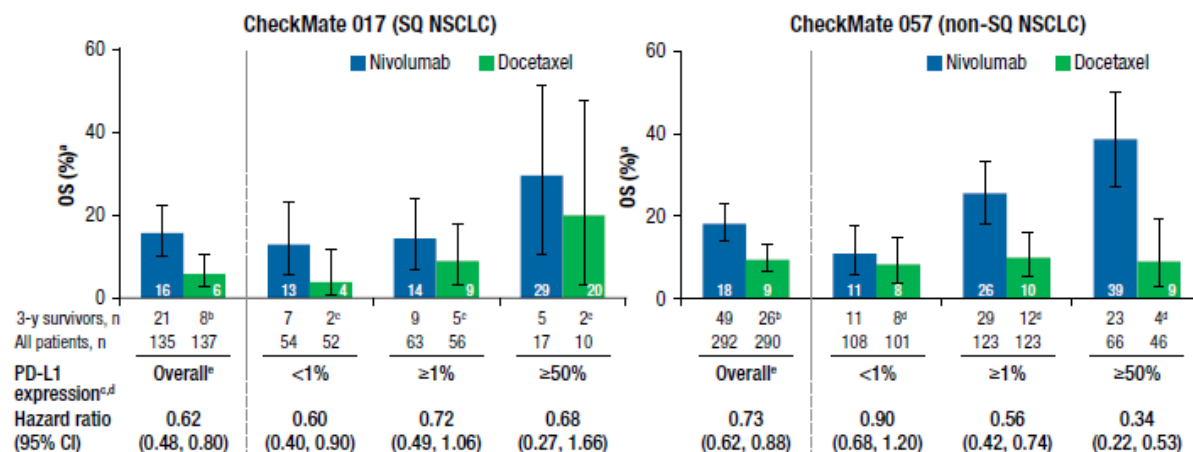
### Behandling i norsk klinisk praksis

PD-L1-negative pasienter med ikke-småcellet lungekreft med plateepitelhistologi behandles i norsk klinisk praksis med docetaxel etter progresjon på førstelinje kjemoterapi.

### Dokumentasjon av effekt

#### Pasienter med ikke-plateepitelkarsinom

I den pivotale studien for pasienter ikke-plateepitelkarsinom (i hovedsak adenokarsinom) var det svært liten effektforskjell og heller ikke statistisk signifikante forskjeller mellom nivolumab og docetaxel, selv med tre års oppfølging (figur 1, høyre panel) (6)



\*Kaplan-Meier estimates, with error bars indicating 95% CIs; <sup>b</sup>Of the 3-year survivors treated with docetaxel (n = 34) in CheckMate 017 and CheckMate 057, 25 (74%) received subsequent immunotherapy, either during crossover to nivolumab or as post-study treatment; <sup>c</sup>Of the 3-year survivors treated with docetaxel in CheckMate 017 who had <1%, ≥1%, or ≥50% PD-L1 expression levels, 2, 4, and 2 patients, respectively, received subsequent immunotherapy; <sup>d</sup>Of the 3-year survivors treated with docetaxel in CheckMate 057 who had <1%, ≥1%, or ≥50% PD-L1 expression levels, 5, 8, and 4 patients, respectively, received subsequent immunotherapy; <sup>e</sup>Overall population includes those with no quantifiable PD-L1 expression (CheckMate 017: nivolumab, n = 18 [3-y OS, 28%] and docetaxel, n = 29 [3-y OS, 3%]; CheckMate 057: nivolumab, n = 61 [3-y OS, 15%] and docetaxel, n = 66 [3-y OS, 10%])

Figur 1 Overlevelse etter 3 år i studiene Checkmate 017 og Checkmate 057

Dette gjør at helsegevinsten ved å bruke nivolumab til denne pasientgruppen trolig er liten, samtidig som kostnadene ved bruk av nivolumab er betydelige. Dette gjør at det er lite sannsynlig at denne intervensjonen vil være kostnadseffektiv. Samtidig er det også nylig innført immunterapi (pembrolizumab) sammen med kjemoterapi i førstelinje (7), slik at det medisinske behovet for denne gruppen er avtagende.

#### Pasienter med plateepitelkarsinom

Som vi ser av figur 1 er ikke PD-L1 en like god prediktiv biomarkør for effekt av nivolumab ved plateepitelkarsinom som for ikke-plateepitelkarsinom. Det er derfor rimelig å anta at den relative effekten av nivolumab sammenlignet med docetaxel er nokså like uavhengig av PD-L1-uttrykk. Det er derfor rimelig å bruke analysen for alle pasienter som utgangspunkt for å vurdere pasienter uten påvisbart PD-L1-uttrykk. Dette gjør også at analysen blir mer robust siden det er nokså få pasienter i hver undergruppe.

I den innsendte modellen antas det at effekten av behandlingen vedvarer utover behandlingsperioden. Denne antagelsen har i liten grad vært studert, men det finnes en studie hvor pasienter med respons eller stabil sykdom ble randomisert til å fortsette eller seponere behandling etter ett år. Denne studien fant at pasienter som fortsatte behandlingen hadde betydelig lavere risiko for å få progresjon (8). Langtidsdata fra andre studier kan tyde på at en behandlingsvarighet på to år er tilstrekkelig. Legemiddelverket ser at dette er godt diskutert i de siste retningslinjene, og er enig i at det ikke er urimelig å anta vedvarende effekt.

Kostnadene i den innsendte modellen er basert på at pasientene stanser etter to år, uavhengig av effekt, og at de ikke får ny behandling ved tilbakefall. I de siste metodevurderingene for lungekreft har dette blitt lagt til grunn (9), og det er derfor rimelig også i denne saken.

### Kostnadseffektivitet for pasienter med plateepitelkarsinom

BMS har levert en ny analyse, hvor de kun har endret legemiddelpriser og behandlingstid fra den opprinnelige analysen. Basert på de oppdaterte retningslinjene, legger Legemiddelverket nå til grunn at behandlingen blir avbrutt etter to år, selv om pasientene har stabil sykdom eller delvis respons på behandlingen.

Dette gir følgende resultater:

	Nivolumab	Docetaxel	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	1,03	0,49	0,55
Totale leveår	1,54	0,83	0,80
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			██████████
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			██████████

Merkostnad for nivolumab sammenliknet med docetaxel ved å bruke gjeldende LIS-AUP uten mva er:

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

██████████ per vunnet leveår.

### Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har tidligere anslått at det totalt er omtrent 200 pasienter med plateepitelkarsinom som er aktuelle for behandling med immunterapi (3), og at omtrent en tredel av disse er PD-L1-negative (5). Dette innebærer at innføring av nivolumab til disse pasientene vil gi tilbud til 60-70 nye pasienter hvert år. Gitt en legemiddelkostnad på omtrent ██████████ kroner per pasient vil dette medføre en årlig kostnad på ██████████ kroner i et stabilt marked.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### Legemiddelverkets vurdering

Hos PD-L1-negative pasienter med ikke-plateepitelkarsinom tyder også de oppdaterte dataene på at effekten er liten, og det er derfor lite sannsynlig at behandlingen er kostnadseffektiv.

For pasienter med plateepitelkarsinom sier uttrykk av PD-L1 lite om effekten av immunterapi, og det er derfor sannsynlig at effekten er omtrent like god uavhengig av uttrykk. Dersom anbefalingene i de gjeldende retningslinjene følges, er ICER i underkant av [redacted] for pasienter med plateepitelkarsinom. Skulle pasienter i klinisk praksis få behandling lenger enn to år, eller ny behandling ved progresjon etter at de har sluttet, vil ICER bli høyere. ICER vil også bli høyere dersom seponering medfører at effekten avtar over tid. Den innsendte modellen er ikke basert på siste datainnsamling, men de presenterte 3-årsdataene stemmer meget godt med antagelsene i modellen. I Legemiddelverkets analyse er det 16,4% som lever i 3 år på nivolumab, mot 15,6 % i den kliniske studien, mens det for docetaxel er estimert 6,4 % mot 5,8 % i det observerte datasettet. Legemiddelverket anslår, basert på oppdaterte bakgrunnstall at absolutt prognosetap er omtrent 16,5 QALYs.

## REFERANSER

---

1. Bestillerforum. Protokoll fra Bestillerforum 18.03.2019 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20\(%20innkallinger%20og%20referater\)/Protokoll%20fra%20Bestillerforum%20RHF%2018.%20mars.%20Forel%C3%B8pig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20(%20innkallinger%20og%20referater)/Protokoll%20fra%20Bestillerforum%20RHF%2018.%20mars.%20Forel%C3%B8pig.pdf)].
2. Beslutningsforum for nye metoder. Protokoll fra møte 2. februar 2018. 2018.
3. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom 2016 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_lungekreft%20plateepitelkarsinom\\_2016.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_lungekreft%20plateepitelkarsinom_2016.pdf)].
4. Helsedirektoratet. Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram. 2019.
5. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft - andrelinjebehandling 2016 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda\\_%20lungekreft\\_oppd\\_2016.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_%20lungekreft_oppd_2016.pdf)].
6. Felip Font E, Gettinger SN, Burgio M, Antonia SJ, Holgado E, Spigel D, et al. 1301PD Three-year follow-up from CheckMate 017/057: Nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)2017.
7. Beslutningsforum for nye metoder. Protokoll fra møtet 29. april 2019 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Innkalling%20og%20saksdokumenter%20Beslutningsforum%2029%20april%202019%20offentlig%20versjon.pdf>].
8. Spigel DR MM, Hussein MA, Waterhouse DM, Einhorn L, Horn L, Creelan B, Babu S, Leighl NB, Couture F, Chandler J, Goss G, Keogh G, Garon EB, Blankstein KB, Daniel DB, Mohamed M, Li A, Aanur N, Jotte R. CheckMate 153: Randomized Results of Continuous vs 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ESMO 2017 Congress2017.
9. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumhaldig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikkje-småcella lungekreft 2019 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda\\_%20ikke%20sm%c3%a5cellet%20lungekreft\\_1L\\_%20kombinasjon\\_%202019%20oppdatert.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_%20ikke%20sm%c3%a5cellet%20lungekreft_1L_%20kombinasjon_%202019%20oppdatert.pdf)].



## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---



1 siders vedlegg til  
rapport fra BMS.pdf