

Hurtig metodevurdering

Nivolumab til behandling av
avansert melanom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

03-11-2015

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 og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Nivolumab (Opdivo) er et nytt legemiddel til behandling av føflekkreft med spredning. Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten BMS.

Alvorlighet og helsetap

Føflekkreft med spredning er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Effekt

Nivolumab kan utsette videre spredning av kreften sammenliknet med dagens standardbehandling med ipilimumab (Yervoy).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av nivolumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir sammenlignet med kostnader og nytte av den behandlingen som gis i dag. Legemiddelverket har en rekke innvendinger til analysen fra BMS, bl.a. til modellering av effekt. Parallelt med vurderingen av nivolumab, har Legemiddelverket vurdert pembrolizumab. Både nivolumab og pembrolizumab er PD-1 hemmere. På bakgrunn av de kliniske dataene som finnes i dag, mener Legemiddelverket det ikke er grunnlag for å si at den ene PD-1 hemmeren er bedre enn den andre på gruppenivå når det gjelder behandlingseffekt og bivirkninger. Legemiddelkostnaden er tilsvarende for pembrolizumab og nivolumab med godkjente maksimalpriser. Legemiddelverket mener derfor at den helseøkonomiske vurderingen som er gjort for pembrolizumab er tilstrekkelig for å belyse kostnadseffektiviteten av PD-1 hemmere (pembrolizumab og nivolumab).

Med dagens maksimalpris er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) i underkant av 900 000 NOK for PD-1 hemmere sammenlignet med ipilimumab. Merkostnad per vunnet leveår er om lag 550 000 NOK.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk PD-1 hemmere til behandling av føflekkreft med spredning vil være om lag 150 millioner NOK i et etablert marked.

Legemiddelverket mener at nivolumab ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ med dagens maksimalpris. Det er legemiddelkostnaden for nivolumab som påvirker kostnadseffektiviteten mest.

Konklusjonen er endret pga. prisrabatt på nivolumab. Se vedlegg 1.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet nivolumab (Opdivo). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av nivolumab som monoterapi til behandling av avansert melanom.

Pasientene

Pasientene har avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom. Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Avansert melanom er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer 16 gode leveår ifølge våre beregninger, det vil si 90 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling

Nasjonalt handlingsprogram for maligne melanomer fra Helsedirektoratet gir behandlingsanbefalinger. Behandlingen har primært symptomlindring og livsforlengelse som mål. Retningslinjene anbefaler at pasientene generelt bør vurderes for inklusjon i utprøvende studier. Ipilimumab (Yervoy) er anbefalt både i første- og andrelinjebehandling. BRAF hemmer bør vurderes som førstevalg hos BRAF positive pasienter med raskt progredierende sykdom og hos pasienter som ikke er egnet for ipilimumab. Videre kan BRAF hemmer brukes i andrelinje hos pasienter som tidligere har progrediert på ipilimumab. Kjemoterapi anbefales hos pasienter som ikke egner seg for ipilimumab eller BRAF hemmer.

Nivolumab som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom. Nivolumab er en PD-1 hemmer som utnytter kroppens eget immunsystem til å bekjempe kreftcellene. Pembrolizumab (Keytruda) er en annen PD-1 hemmer.

Nivolumab 3 mg/kg gis intravenøst hver 2. uke og behandlingen bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten ifølge preparatomtalen. Foreløpig mangler studiedata som kan si noe om optimal behandlingsslengde. I klinisk praksis kan det være aktuelt å forsøke en behandlingspause etter to år.

Effekt

Det kliniske utviklingsprogrammet for nivolumab til behandling av avansert melanom omfatter 5 pågående eller avsluttede fase 2- og 3- studier (CheckMate-programmet). Mest relevant for denne vurderingen er CheckMate 067, en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie. Pasientene (N= 945)

hadde tidligere ubehandlet avansert melanom. Studien sammenligner nivolumab med ipilimumab. Studien har også en behandlingsarm der nivolumab og ipilimumab gis i kombinasjon, men slik kombinasjonsbehandling er foreløpig ikke en del av godkjent preparatomtale. Primære endepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS).

Median PFS var 6,9 måneder for nivolumab og 2,9 måneder for ipilimumab. Forlengelsen av PFS var statistisk signifikant (HR 0,57; 99,5 % KI 0,43 – 0,76, $p < 0,001$). Data for OS er ikke modne.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene er kronisk tretthet (fatigue), utslett, kløe, diaré og kvalme. De alvorligste bivirkningene er immunrelaterte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Overførbarheten av resultater fra CheckMate 067 til norsk klinisk praksis vurderes å være god.

Kostnadseffektivitet

BMS har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner nivolumab med ipilimumab i førstelinjebehandling av avansert melanom. I analysen er pasientkarakteristika og effekt av nivolumab og ipilimumab basert på data fra ulike studier i CheckMate-programmet. Maksimal behandlingsslengde med nivolumab er satt til 22,15 måneder. Tidshorisont er 15 år.

Legemiddelverket har en rekke innvendinger til analysen fra BMS, bl.a. valg av input-data for effekt og modellering av effekt.

Parallelt med vurderingen av nivolumab, har Legemiddelverket vurdert PD-1 hemmeren pembrolizumab. Legemiddelverket har gjort en indirekte sammenligning av pembrolizumab og nivolumab som ikke viser statistisk signifikant forskjell i PFS og objektiv responsrate (ORR). På bakgrunn av de kliniske dataene som finnes i dag, mener Legemiddelverket det ikke er grunnlag for å si at den ene PD-1 hemmeren er bedre enn den andre på gruppenivå når det gjelder behandlingseffekt eller bivirkninger. Legemiddelkostnaden er tilsvarende for pembrolizumab og nivolumab med godkjente maksimalpriser. Legemiddelverket mener derfor at den helseøkonomiske vurderingen som er gjort for pembrolizumab er tilstrekkelig for å belyse kostnadseffektiviteten av PD-1 hemmere (pembrolizumab og nivolumab).

Med dagens maksimalpris er merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) i underkant av 900 000 NOK for PD-1 hemmere sammenlignet med ipilimumab. Merkostnad per vunnet leveår er om lag 550 000 NOK.

Legemiddelverket mener at nivolumab ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ med dagens maksimalpris. Det er legemiddelkostnaden for nivolumab som påvirker kostnadseffektiviteten mest.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk PD-1-hemmere ved behandling av avansert melanom vil være om lag 150 millioner NOK per år i et etablert marked. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjonen er endret pga. prisrabatt på nivolumab. Se vedlegg 1.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	4
LOGG.....	9
ORDLISTE.....	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 MALIGNT MELANOM.....	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.3 BEHANDLING.....	12
1.3.1 <i>Behandling med nivolumab (Opdivo)</i>	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer</i>	13
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i>	14
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	15
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	15
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i>	16
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	22
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	23
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	23
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	24
3.3 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	25
3.3.1 <i>Nettverks metaanalyse innsendt av BMS</i>	25
3.3.2 <i>Indirekte sammenlikning (ITC) av pembrolizumab versus nivolumab</i>	26
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	29
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	29
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	30
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	30
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	30
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	30
4.1.5 <i>Effekt (input data)</i>	31
4.1.6 <i>Bivirkninger (input data)</i>	31
4.1.7 <i>Helsenytt (input data)</i>	32
4.1.8 <i>Kostnader (input data)</i>	32
4.2 RESULTAT.....	33
4.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	34
5 VURDERING AV KOSTNADSEFFEKTIVITET.....	35
6 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	37

6.1	KONKLUSJON BUDSJETTKONSEKVENSER	37
7	DISKUSJON.....	37
8	KONKLUSJON	39
	REFERANSER	40
	VEDLEGG 1 NY LIS-PRIS FOR NIVOLUMAB – OPPDATERING AV HURTIG METODEVURDERING:.....	43
	VEDLEGG 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	44
	VEDLEGG 3: INDIREKTE SAMMENLIKNING AV NIVOLUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB – KOMMANDOER OG RESULTATER	48
	VEDLEGG 4: KOMMENTARER TIL RAPPORTEN FRA BMS.....	48

LOGG

Bestilling:	<i>ID2014_036: Nivolumab til behandling av pasienter med avansert malignt melanom. Ny vurdering.</i>	
Forslagstiller:	Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.	
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.	
Preparat:	Opdivo	
Virkestoff:	nivolumab	
Indikasjon:	Nivolumab som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.	
ATC-nr:	L01XC17	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	106 dager
	Rapport ferdigstilt:	03-11-2015
	Utredere:	Randi Krontveit Erik Sagdahl Anja Schiel Kirsti Hjelme
	Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume, Haukeland universitetssjukehus Jarle Karlsen, St Olavs Hospital Marta Nyakas, Oslo universitetssykehus Steinar Aamdal, Oslo universitetssykehus
	<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. pasientgrunnlag og behandlingsslengde med PD-1 hemmer). 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

HR	Hazard Ratio
ITT	Intention – to – treat
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group performance status
PD-1	Programmert celledød-1 reseptor

1 BAKGRUNN

1.1 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 årsak til utvikling av melanom.

Malignt melanom i hud er blant kreftsykdommene med størst økning i forekomst. I aldersgruppen 15–54 år er dette den nest vanligste kreftformen for begge kjønn samlet (1). Forekomsten stiger med økende alder. Ifølge kreftregisteret var det 1719 personer, 839 menn og 880 kvinner, som fikk malignt melanom i 2013. Dette året døde 327 personer, 187 menn og 140 kvinner, av malignt melanom i Norge (2).

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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 ipilimumab og BRAF-hemmere er tatt i bruk.

I det følgende har Legemiddelverket foretatt tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data (standard for alle alvorlighetsberegninger gjort av Legemiddelverket) som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Tabell 1 Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	60
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	17,63
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	1,76
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	15,87
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	90 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan avansert malignt melanom karakteriseres som meget alvorlig.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (3).

1.3 Behandling

1.3.1 *Behandling med nivolumab (Opdivo) (4)*

Indikasjon

Nivolumab som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.

Kombinasjonsbehandling inngår foreløpig ikke i godkjent preparatomtale.

Virkningsmekanisme

Nivolumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler.

Nivolumab er et antistoff som bindes til overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor) på T-celler. PD-1 er en negativ regulator av T-celleaktivitet. En viktig funksjon er å redusere auto immunitet ved å blokkere immunreaksjon på kroppsegne celler. Tumorceller kan uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som blokkerer PD-1 reseptoren. Da bremses aktiveringen av T-celler og T-cellenes angrep på tumorcellene.

Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren og blokkerer bindingen av PD-1 reseptoren til PD-L1 og PD-L2. Dette øker T-celleresponsen. Nivolumab utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe tumorcellene.

Pembrolizumab (Keytruda) er en annen PD-1 hemmer med lik virkningsmekanisme.

Dosering

Anbefalt dose er 3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter hver 2. uke.

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

Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser og behandling av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i preparatomtalen.

Bivirkninger

De alvorligste bivirkningene rapportert hittil har vært immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og nedsatt nyrefunksjon, endokrinopatier som tyreoidelidelse, diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner. I de kliniske studiene var de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) kronisk tretthet (fatigue) (33 %), utslett (20 %), kløe (18 %), diaré (16 %) og kvalme (14 %). De fleste bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

1.3.2 *Behandlingsretningslinjer*

Det finnes «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer» fra Helsedirektoratet (1).

Kunnskapssenteret arbeider nå med en fullstendig metodevurdering av klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet for legemidler til pasienter med inoperabel eller metastatisk malignt melanom (5). Den er planlagt ferdigstilt andre halvår 2015. Det forventes en ny gjennomgang av hvilke legemidler som skal brukes ved avansert malignt melanom når metodevurderingen foreligger.

Under gjengis utdrag fra handlingsprogrammet slik det gjelder per nå med anbefalingene for medikamentell behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom (1).

Retningslinjene anbefaler at pasienter med avansert melanom generelt bør vurderes for inklusjon i 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 komorbiditet. Behandlingen har primært symptomlindring og livsforlengelse som mål.

Ipilimumab

Retningslinjene anbefaler ipilimumab (Yervoy) både i første- og andrelinjebehandling. Pasienter som får ipilimumab skal inkluderes i en nasjonal fase IV studie så lenge denne er åpen for inklusjon. Beslutningsforum i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten har besluttet at bruk av ipilimumab kan fortsettes også etter at inklusjon i studien er avsluttet inntil resultater av den fullstendige metodevurderingen foreligger.

Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoxisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4). Normalt vil CTLA-4 nedregulere T-celle-aktivering. Ipilimumab potenserer dermed T-celle-aktivering. Ipilimumab var det første legemidlet som viste signifikant forlenget overlevelse ved avansert melanom.

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

BRAF hemmere

BRAF hemmere har høy responsrate og raskt innsettende respons sammenliknet med ipilimumab og kjemoterapi (dakarbazin). Retningslinjene sier at en BRAF hemmer bør vurderes som førstevalg hos BRAF positive pasienter med raskt progredierende sykdom og hos pasienter som ikke er egnet for ipilimumab. Videre kan BRAF-hemmere brukes i andrelinje hos pasienter som tidligere har progrediert på ipilimumab.

To legemidler er markedsført i Norge; dabrafenib (Tafinlar) og vemurafenib (Zelboraf). Disse har vist bedret progresjonsfri og total overlevelse sammenliknet med tradisjonell kjemoterapi. Utvikling av resistens er imidlertid et problem, og vanligvis inntreffer progresjon 6-8 måneder etter oppstart med BRAF hemmere.

Kjemoterapi

Hos BRAF negative pasienter, som ikke egner seg for ipilimumab, anbefaler retningslinjene at kjemoterapi med dakarbazin fremdeles kan vurderes selv om forventet responsrate er lav (10-15 %). Temozolomid (Temodal) bør vurderes når det er behov for kjemoterapi til pasienter med hjernemetastaser. Temozolomid gis peroralt og er også et alternativ i tilfeller der det er vanskelig å gi pasienten intravenøs behandling med dakarbazin. Alternative regimer er karboplatin + paklitaxel, lomustin eller vinblastin. ILP ("isolated limb perfusion") med intensiv lokal cytostatikabehandling bør vurderes ved multiple metastaser til en underekstremitet.

1.3.3 *Behandlingsalternativer til nivolumab*

I tillegg til nivolumab, som vurderes i denne rapporten, har også en annen PD-1-hemmer pembrolizumab (Keytruda) nylig blitt godkjent for samme indikasjon.

I førstelinjebehandling av avansert melanom vil PD-1-hemmere erstatte bruk av ipilimumab ifølge kliniske eksperter. Ipilimumab vurderes derfor å være det viktigste sammenligningsalternativet i vurderingen av kostnadseffektivitet.

For pasienter som har progrediert etter behandling med ipilimumab i førstelinje, antas PD1-hemmere å erstatte kjemoterapi. Kjemoterapi med dakarbazin er mest brukt til denne pasientgruppen. Legemiddelverket har ikke vurdert PD-1 hemmer sammenlignet med kjemoterapi i andrelinje behandling, da dette synes å være relevant kun i en begrenset overgangsperiode.

BRAF hemmere vurderes å fortsatt være et viktig behandlingsalternativ ved siden av immunterapi med PD1-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 PD-1 hemmere vil påvirke bruk av BRAF hemmere i særlig grad.

1.3.4 Pasientgrunnlag

Kliniske eksperter anslår at ca. 180 - 250 pasienter med avansert melanom er aktuelle for behandling med PD-1 hemmere per år.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Det kliniske utviklingsprogrammet for nivolumab til behandling av avansert melanom omfatter 5 pågående eller avsluttede fase 2- og 3- studier.

Tabell 2 Oversikt over kliniske studier for nivolumab

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
CheckMate 003	(6, 7)	Flere ulike kreftdiagnoser, herunder 107 pasienter med avansert melanom.	nivolumab 0,1 - 10 mg/kg hver 2. uke	-
CheckMate 037	(8)	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Progrediert under/etter behandling med anti-CTLA-4 alene eller i kombinasjon med BRAF-hemmer for pasienter med BRAFV600 mutasjon.	nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke.	Legens valg av kjemoterapi. Enten dakarbazin eller karboplatin og paklitaxel
CheckMate 066	(9)	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Tidligere ubehandlet.	nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke.	dakarbazin
CheckMate 067	(10)	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Tidligere ubehandlet.	nivolumab + ipilimumab nivolumab	ipilimumab
CheckMate 069	(11)	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Tidligere ubehandlet.	nivolumab + ipilimumab	ipilimumab

2.1.1 Beskrivelse av studier

CheckMate 067 (10)

Legemiddelverket mener at CheckMate 067 er mest relevant for denne metodevurderingen. I denne studien blir nivolumab sammenlignet direkte med ipilimumab i førstelinjebehandling. Studien har en behandlingsarm der nivolumab og ipilimumab gis i kombinasjon, men slik kombinasjonsbehandling er foreløpig ikke en del av godkjent preparatomtale.

Tabell 3 Metode CheckMate 067

	CheckMate 067
Design	Fase 3 Dobbelt-blindet Randomisert
Pasientpopulasjon	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Tidligere ubehandlet. Alder \geq 18 år ECOG status = 0 eller 1 Kjent BRAF V600 mutasjonsstatus 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, totalt 4 doser.
Primære utfallsmål	PFS OS
Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) PD-L1 uttrykk som biomarkør for effekt Bivirkninger

Randomiseringen var stratifisert på PD-L1-status, BRAF-status og metastasestadium.

Tabell 4 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 %
Metastasestadium 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 %

Resultater effekt

Median oppfølgingstid er 12,2 – 12,5 måneder for de resultatene som foreløpig er presentert. Ved dette tidspunktet er det 37,4 % i nivolumab-gruppen, 29,7 % i nivolumab + ipilimumab-gruppen og 16,1 % i ipilimumab-gruppen som fortsatt får behandling med studiemedisin.

Median PFS var 6,9 måneder (95 % KI 4,3 – 9,5) for nivolumab, 11,5 måneder (95 % KI 8,9 – 16,7) for nivolumab + ipilimumab og 2,9 måneder (95 % KI 2,8 – 3,4) for ipilimumab.

Forlengelsen av PFS var statistisk signifikant; HR (hazard ratio) for sykdomsprogresjon eller død sammenliknet med ipilimumab var 0,57 for nivolumab (99,5 % KI 0,43 – 0,76, $p < 0,001$) og 0,42 for nivolumab + ipilimumab (99,5 % KI 0,31 – 0,57, $p < 0,001$).

For pasienter med PD-L1-positive tumorer var median PFS 14,0 måneder for både nivolumab + ipilimumab og nivolumab og 3,9 måneder for ipilimumab. For pasienter med PD-L1-negative tumorer var median PFS 5,3 måneder, 11,2 måneder og 2,8 måneder for hhv. nivolumab, nivolumab + ipilimumab og ipilimumab.

Data for OS er foreløpig ikke modne.

Tabell 5 Oppsummering av resultater fra CheckMate 067

	nivolumab N = 316	nivolumab + ipilimumab N = 314	ipilimumab N = 315
Progresjonsfri overlevelse (PFS)			
Median PFS	6,9 (4,3 – 9,5)	11,5 (8,9 – 16,7)	2,9 (2,8 – 3,4)
HR (99,5 % KI)	0,57 (0,43 – 0,76, $p < 0,001$)	0,42 (0,31 – 0,57, $p < 0,001$)	---
Respons			
ORR	43,7 %	57,6 %	19,0 %
Full respons (CR)	8,9 % (n=28)	11,5 % (n=36)	2,2 % (n=7)

Resultater bivirkninger

Bivirkninger grad 3-4 var hyppigere for kombinasjonen nivolumab + ipilimumab (55,0 %) enn for nivolumab (16,3 %) og for ipilimumab (27,3 %). Behandlingsstopp pga. bivirkninger skjedde hos 36,4 % som fikk nivolumab + ipilimumab, 7,7 % som fikk nivolumab og 14,8 % som fikk ipilimumab. Diaré og kolitt var de vanligste årsakene til behandlingsstopp. Det var ett dødsfall i nivolumabgruppen (nøytropeni) og ett dødsfall i ipilimumabgruppen (hjertestans).

CheckMate 066 (9)

Tabell 6 Metode CheckMate 066

	CheckMate 066
Design	Fase 3, dobbeltblindet, randomisert
Pasientpopulasjon	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Tidligere ubehandlet. Alder ≥ 18 år ECOG status = 0 eller 1 Ikke BRAF mutasjon Ekskludert: pasienter med aktive hjernemetastaser, melanom i øyet eller autoimmun sykdom. N = 418
Intervensjon	nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke n = 210
Komparator	dakarbazin 1000 mg/m ² hver 3.uke n = 208
Primære utfallsmål	OS
Sekundære utfallsmål	PFS (vurdert av utprøver) ORR Vurdere om PD-L1-uttrykk er en prediktiv markør for OS

Randomiseringen var stratifisert på PD-L1-status og metastasestadium.

Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon eller til uakseptable bivirkninger. Det var tillatt å fortsette behandling etter sykdomsprogresjon hos pasienter som hadde klinisk nytte av behandlingen.

Tabellen under viser pasientkarakteristika for de inkluderte pasientene. Andelen pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0) var høyere i nivolumab-gruppen (70,5 %) enn i dakarbazin-gruppen (58,2 %). Andre demografiske og prognostiske faktorer var godt balansert mellom behandlingsarmene.

Tabell 7 Pasientkarakteristika CheckMate 066

	nivolumab (N = 210)	dakarbazin (N = 208)
Alder, median	64	66
Menn (%)	57,6 %	60,1 %
ECOG status		
0	70,5 %	58,2 %
1	28,6 %	40,4 %
2	0,5 %	1,4 %
Metastasestadium M1c	61,0 %	61,1 %
LDH forhøyet	37,6 %	35,6 %
PD-L1 positiv	35,2 %	35,6 %
BRAF mutasjon	0	0

Resultater effekt

Median oppfølgingstid er 8,9 måneder i nivolumab-gruppen og 6,8 måneder i dakarbazin-gruppen for de resultatene som presenteres i tabellen under. Ved dette tidspunktet er det 46,1 % i nivolumab-gruppen og 6,3 % i dakarbazin-gruppen som fortsatt får behandling med studiemedisin.

Nivolumab viste en økning i PFS på 2,9 måneder sammenlignet med dakarbazin. Data for OS er foreløpig ikke modne. Nivolumab viser en overlevelsesgevinst i alle predefinerte subgrupper; PD-L1-status, alder, kjønn, metastasestadium, ECOG-status, tidligere hjernemetastaser og LDH-nivå ved baseline.

Siden OS var signifikant bedre ved behandling med nivolumab enn med dakarbazin, ble studien avblindet slik at pasienter i dakarbazin-gruppen kunne bytte over til behandling med nivolumab.

Tabell 8 Effekresultater fra CheckMate 066

	nivolumab N = 210	dakarbazin N = 208
Total overlevelse (OS)		
Median OS (95 % KI)	Ikke nådd	10,8 mnd (9,3-12,1)
OS 1 år (95 % KI)	72,9 % (65,5-78,9)	42,1 % (33,0-50,9)
HR (95 % KI)	0,42 (0,30-0,60), p<0,0001	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Median PFS (95 % KI)	5,1 mnd (3,5-10,8)	2,2 mnd (2,1- 2,4)
PFS 1 år (95 % KI)	41,8 % (34,0, 49,3)	---
HR (95 % KI)	0,43 (0,34-0,56), p < 0,001	
Respons		
ORR (95 % KI)	40,0 % (33,3- 47,0)	13,9 % (9,5-19,4)
Full respons (CR)	7,6 % (n=16)	1,0 % (n=2)

Resultater bivirkninger

Bivirkninger grad 3-4 var mindre hyppig for nivolumab (11,7 %) enn for dakarbazin (17,6 %). De vanligste bivirkningene i nivolumab-gruppen var fatigue, kløe og kvalme. Behandlingsstopp pga. bivirkninger skjedde hos 6,8 % som fikk nivolumab og 11,7 % som fikk dakarbazin. Det var ingen dødsfall knyttet til studiemedisinene.

CheckMate 037 (8)

Denne studien sammenligner nivolumab med kjemoterapi hos pasienter som har progrediert etter behandling med ipilimumab. Tabellen under oppsummerer metode, pasientkarakteristika og resultater fra CheckMate 037.

Tabell 9 Oppsummering CheckMate 037

CheckMate 037		
Metode		
Design	Fase 3, åpen, randomisert	
Pasientpopulasjon	Avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom. Progrediert under/etter behandling med: – ipilimumab, eller – ipilimumab og BRAF-hemmer for pasienter med BRAFV600 mutasjon. ECOG status = 0 eller 1 Ekskludert: pasienter med aktive hjernemetastaser, melanom i øyet, autoimmun sykdom, grad 4 bivirkning/bruk av infliksimab ved tidligere ipilimumabbehandling N = 405	
Intervensjon	nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke n = 272	
Komparator	Legens valg. En av følgende: – dakarbazin 1000 mg/m ² hver 3.uke – karboplatin (dose for AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m ²) hver 3.uke n = 133	
Primære utfallsmål	ORR hos de første 120 pasientene behandlet med nivolumab og fulgt opp i minimum 6 måneder. OS	
Sekundære utfallsmål	PFS (uavhengig vurdering) EORTC QLQ-C30	
Pasientkarakteristika		
	nivolumab	kjemoterapi
Alder	59 år	62 år
Menn	65 %	64 %
ECOG 0	60 %	63 %
ECOG 1	40 %	36 %
M1c	75 %	77 %
Forhøyet LDH	51 %	35 %

PD-L1 positiv	49 %	50 %
BRAF mutasjon	22 %	22 %
Tidligere behandling	1: 28 % 2: 51 % >2: 21 %	1: 26 % 2: 51 % >2: 23 %
Resultater		
Primære utfallsmål	nivolumab (n = 120)	kjemoterapi (n = 47)
	ORR 38 (31,7 %) (95 % KI) (23,5-40,8)	5 (10,6 %) (3,5-23,1)
OS: Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom nivolumab og kjemoterapi i en preliminær analyse av OS (desember 2014). Endelig analyse forventet medio 2016.		

Resultatene tyder på at behandling med nivolumab gir færre bivirkninger og en høyere andel pasienter som opplever objektiv respons enn behandling med kjemoterapi.

CheckMate 003 (4, 6)

Dette er en åpen fase 1-studie som undersøkte sikkerhet og tolerabilitet av ulike doser nivolumab (0,1 - 0,3 - 1 - 3 og 10 mg/kg) hos pasienter med avansert kreftsykdom, inkludert malignt melanom. Av de 306 pasientene som ble inkludert i studien, hadde 107 pasienter melanom og fikk nivolumab til sykdomsprogresjon eller i maksimalt 96 uker (48 doser). Denne studien inkluderte sykere pasienter enn de øvrige CheckMate-studiene. Inkluderte pasienter hadde fått 1-5 tidligere systemiske behandlinger og hadde ECOG-status 0-2. Pasienter med stabil hjernemetastase ble også inkludert (7).

I melanomgruppen ble objektiv respons rapportert hos 33 pasienter (31 %) med median responsvarighet på 22,9 måneder (95 % KI: 17,0 - NR). Median PFS var 3,7 måneder (95 % KI: 1,9 - 9,3). Median OS var 17,3 måneder (95 % KI: 12,5 - 36,7) og estimerte OS-verdier var 63 % (95 % KI: 53 - 71) etter 1 år, 48 % (95 % KI: 38 - 57) etter 2 år og 41 % (95 % KI: 31 - 51) etter 3 år.

Av de 107 melanompasientene var det 17 pasienter som fikk nivolumab 3 mg/kg, som nå er den godkjente doseringen. I denne gruppen var det 7 pasienter (41,2 %) som fikk objektiv respons. Median PFS var 9,7 måneder (95 % KI: 1,9 - 16,4) og median OS var 20,3 måneder (95 % KI: 8,2 - NR).

2.1.2 Pågående studier

Nivolumab (Opdivo) som monoterapi til behandling av avansert melanom er den første godkjente indikasjonen.

Nivolumab (Nivolumab BMS) har nylig også blitt godkjent til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom, etter tidligere kjemoterapi hos voksne. Denne indikasjonen er ikke en del av denne metodevurderingen.

Det pågår nå over 120 kliniske studier med nivolumab ved en rekke ulike tumortyper, både i monoterapi og i kombinasjon med annen kreftbehandling (ClinicalTrials.gov). En av disse er CheckMate 067 som evaluerer effekt og sikkerhet av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pasienter med avansert melanom. Registreringsstudier pågår videre ved nyrecellekarsinom, hode-halskreft, glioblastom og non-Hodgkin lymfom. Registreringsstudier planlegges også for andre kreftdiagnoser.

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Legemiddelverket har vurdert overførbarheten av data fra CheckMate 067 til norsk klinisk praksis. Det er denne studien som vurderes å være mest relevant for denne metodevurderingen.

3.1 Relevans for norske forhold (PICO)²

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

I CheckMate 067 var 65 % av pasientene menn, gjennomsnittsalder var 60 år (varierte fra 18-90), 58 % hadde metastasestadium M1c, 3,6 % hadde tidligere hatt hjernemetastaser, 73 % hadde ECOG-status 0, 27 % hadde ECOG-status 1 og 36 % hadde forhøyet LDH. Det er vanlig i kreftstudier at det er pasienter med god funksjonsstatus som inkluderes. I klinisk praksis kan det i noen tilfeller også være aktuelt å inkludere pasienter med noe lavere funksjonsstatus (ECOG 2).

Ingen av de inkluderte pasientene i CheckMate 067 hadde fått ipilimumab tidligere. I klinisk praksis vil det være aktuelt å bruke nivolumab også til pasienter som tidligere har fått ipilimumab. Effekt av nivolumab hos disse pasientene er vist i CheckMate 037. På litt sikt forventes det imidlertid at flertallet av pasienter som behandles med nivolumab vil være ipilimumabnaive (førstelinjebehandling).

Det var 32 % av pasientene i CheckMate 067 som hadde BRAF-mutasjon. Ingen av disse hadde fått behandling med BRAF hemmer tidligere. I klinisk praksis forventes det at BRAF hemmere fortsatt kan være førstevalg til BRAF positive pasienter med raskt progredierende sykdom og/eller stort tumorvolum. Effekt av nivolumab hos pasienter tidligere behandlet med BRAF-hemmer er vist i CheckMate 037.

I CheckMate 067 var 24 % av pasientene PD-L1-positive. Betydningen av denne biomarkøren (PD-L1 ekspresjon) er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at studiepopulasjonen i all hovedsak er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med nivolumab i norsk klinisk praksis.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

I studiene gis nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke. Dette er i tråd med godkjent preparatomtale.

Det er foreløpig kort oppfølgingstid i CheckMate 067. Median oppfølgingstid ved analyse av resultatene var ca. 12 måneder og median antall doser nivolumab var 15 (varierte fra 1 – 38). Ved analysetidspunktet var det 37 % av pasientene som fortsatt stod på behandling med nivolumab.

Behandlingslengde er sentralt. I CheckMate 003 er maksimal behandlinglengde satt til 96 uker eller 48 doser. I de øvrige CheckMate-studiene, inkludert CheckMate 067, ble pasientene behandlet til sykdomsprogresjon. Det var også tillatt å fortsette behandling etter progresjon hos

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome

pasienter som hadde en klinisk fordel. Preparatomtalen anbefaler at behandling med nivolumab bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. *Det er ikke definert maksimal behandlingstid eller maksimalt antall doser i preparatomtalen.* Spørsmålet er hvor lenge pasienter vil bli behandlet med nivolumab i klinisk praksis. Kliniske eksperter svarer at foreløpig finnes det verken erfaring eller studiedata, og at det derfor er vanskelig å si hvordan praksis vil bli. Det kan være aktuelt å forsøke en behandlingspause etter maksimalt to år i samråd med pasienten. Behandling etter progresjon kan være aktuelt for pasienter med såkalt «pseudoprogresjon», dvs. forbigående progresjon av sykdommen før eventuell respons.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Det er en styrke ved dokumentasjonen at det er gjort en studie som direkte sammenligner nivolumab med ipilimumab. Det antas at PD-1-hemmere (pembrolizumab og nivolumab) vil erstatte bruk av ipilimumab i førstelinjebehandling av avansert melanom.

Dosering av ipilimumab i CheckMate 067 er i tråd med godkjent preparatomtale; 3 mg/kg hver 3. uke, totalt 4 doser.

I CheckMate 067 var det ikke tillatt å gi reinduksjon med ipilimumab. I norsk klinisk praksis er det åpnet for at pasienter med remisjon eller stabil sykdom i minimum 3 måneder kan vurderes for videre reinfusjon (1). I flere av ipilimumab-studiene har det også vært gitt vedlikeholdsdoser eller reinduksjon med ipilimumab (12), men dette er ikke utbredt ifølge kliniske eksperter.

Utfallsmål (O)

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.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

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. Det var heller ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de to gruppene. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjon, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen.

Oppsummering:

Nivolumab har i CheckMate 067 vist lengre PFS enn ipilimumab hos pasienter med avansert melanom. Studien er gjennomført med god metodologi og liten risiko for bias. Foreløpig mangler resultater for OS og data som kan si noe om optimal behandlingsslengde og langtidseffekt av nivolumab.

3.3 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

3.3.1 Nettverks metaanalyse innsendt av BMS

På oppdrag fra BMS har ICON Health Economics laget en nettverks metaanalyse, basert på en systematisk oversikt, for å vurdere relativ effekt og sikkerhet av nivolumab sammenlignet med annen aktuell førstelinjebehandling ved avansert melanom.

Tabell 10 PICOS for systematisk oversikt

Pasienter	Voksne pasienter med tidligere ubehandlet avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom.
Intervensjon	Nivolumab
Komparatorer	pembrolizumab ipilimumab interleukin-2, interferon alpha vemurafenib, dabrafenib, trametinib, kombinasjonen dabrafenib + trametinib dakarbazin, temozolomid, fotemustine, paklitaksel, karboplatin, cisplatin og vinblastin alene eller i kombinasjon.
Utfallsmål	total responsrate (ORR) stabil sykdom (SD) progressiv sykdom (PD) totaloverlevelse (OS) progresjonsfri overlevelse (PFS) Insidens av grad 3-4 bivirkninger frfall pga. bivirkninger
Studier	RCT

For denne metodevurderingen mener Legemiddelverket at ipilimumab er det mest relevante sammenligningsalternativet. Siden det finnes effektdata fra en direkte sammenligning av nivolumab og ipilimumab (CheckMate 067), så er dette å foretrekke i den legemiddeløkonomiske analysen framfor en indirekte sammenligning. BMS bruker heller ikke resultatene fra denne NMA for den indirekte sammenligningen av nivolumab og ipilimumab i den legemiddeløkonomiske analysen.

Imidlertid kan en indirekte sammenlikning av nivolumab versus pembrolizumab basert på NMA være relevant for å vurdere effektliket mellom PD-1-hemmere hos pasienter med avansert melanom. Studien KEYNOTE 006 (13) er en direkte sammenligning av pembrolizumab og ipilimumab, mens CheckMate 067 er en direkte sammenligning av nivolumab og ipilimumab. En indirekte sammenligning av nivolumab vs. pembrolizumab via det felles sammenligningsalternativet ipilimumab kan derfor være mulig.

Siden det foreløpig ikke finnes OS-data fra CheckMate 067, er det ikke mulig å utføre en indirekte sammenligning mellom nivolumab og pembrolizumab for dette endepunktet. For endepunktet PFS finnes det publiserte data fra både KEYNOTE 006 og CheckMate 067. I den innsendte NMA har

ICON valgt ikke å bruke direkte PFS resultater fra KEYNOTE 006. Relativ effekt av pembrolizumab er istedenfor lagt til som en hasard ratio på ipilimumabkurven fra NMA. PFS for pembrolizumab er ekstrapolert basert på dette. Denne analysen gir median PFS på 8,12 måneder for nivolumab og 6,80 måneder for pembrolizumab (dosering hver 3. uke). Estimert gjennomsnittlig PFS er på 13,15 måneder for nivolumab og 11,02 for pembrolizumab hver 3. uke. Det er ikke oppgitt spredningsmål (konfidensintervall) for gjennomsnitt. Det er heller ikke angitt resultater for ORR for nivolumab versus pembrolizumab.

Legemiddelverket har vurdert den innsendte NMA med hensyn på troverdighet og relevans (14-18) for en vurdering av relativ effekt (non-inferiority) mellom pembrolizumab og nivolumab i aktuell pasientgruppe. Innsendt NMA har flere metodiske svakheter og vurderes å være mindre relevant for denne metodevurderingen. Det viktigste endepunktet OS inngår ikke i analysen fordi det fortsatt ikke finnes data for OS fra CheckMate 067. Videre er PFS-resultatene ikke basert på direkte data fra KEYNOTE 006, men en ekstrapolering som medfører usikkerhet. Det er heller ikke oppgitt spredningsmål for gjennomsnitt PFS. Resultater for endepunktet ORR mangler også. Analysen, slik den er utført, egner seg ikke som grunnlag for vurdering av relativ effekt av nivolumab sammenlignet med pembrolizumab.

3.3.2 Indirekte sammenlikning (ITC) av nivolumab versus pembrolizumab

ITC utført av FIMEA

I Finland har Finnish Medicines Agency (FIMEA) gjort en indirekte sammenligning av nivolumab versus pembrolizumab i sin vurdering av PD-1 hemmere til behandling av avansert melanom (19). Litteratursøket er gjort i PubMed og Ovid Medline databaser med søkestrenger rettet mot å finne randomiserte kontrollerte fase III studier med pembrolizumab og nivolumab.

Søket ga følgende studier:

- KEYNOTE-006
- CheckMate 067
- CheckMate 037
- CheckMate 066

KEYNOTE-006 og CheckMate 067 ble brukt i ITC av nivolumab versus pembrolizumab siden disse var knyttet sammen av den felles komparatoren ipilimumab. Kun resultatene for behandling med pembrolizumab hver 3. uke i KEYNOTE-006 og nivolumab monoterapi fra CheckMate 067 ble benyttet.

Metode

ITC av de publiserte dataene ble gjort ved hjelp av Buchermetoden etter EUnetHTAs retningslinjer med en frekventistisk tilnærming for endepunktene PFS og ORR. ITC for OS var ikke mulig fordi OS data ikke var publisert fra CheckMate 067.

Pasientpopulasjonene i KEYNOTE-006 og CheckMate 067 ble vurdert med hensyn på baseline pasientkarakteristika. De to studiepopulasjonene skiller seg fra hverandre med hensyn på PD-L1 status og behandlingslinje. Andelen PD-L1 positive pasienter i KEYNOTE-006 var 80 % og dermed vesentlig høyere enn i CheckMate 067 hvor andelen PD-L1 positive var 24 %. Analyse av PD-L1 status ble ikke gjort i ITC. Med hensyn på behandlingslinje var alle pasientene i CheckMate 067 i 1. linje, mens i KEYNOTE-006 var 34 % av pasientene i 2. linje. For PFS ble det gjort ITC separat for alle pasientene og for de som kun var i 1. linje. For ORR ble ITC gjort uavhengig av behandlingslinje.

Resultater

Det ble ikke funnet signifikant forskjell mellom nivolumab og pembrolizumab for PFS i 1. linje behandling. Hasard ratio (HR) fra ITC var 1,14 med 95 % konfidens intervall (KI) 0,81 – 1,60. Det ble heller ikke funnet signifikante forskjeller når alle pasienter ble inkludert uavhengig av behandlingslinje. HR var 0,98 med 95 % KI 0,74 – 1,31. Videre var heller ikke forskjellen i ORR mellom nivolumab og pembrolizumab signifikant forskjellig fra hverandre med RR 0,83 (95 % KI 0,53 – 1,29).

Med hensyn på PD-L1 status var resultatene fra KEYNOTE-006 for PD-L1 positive HR 0,52 (0,40 – 0,66) og PD-L1 negative HR 0,76 (0,47 – 1,24) for PFS. For OS fra KEYNOTE-006 var resultatene for PD-L1 positive HR 0,58 (0,42 - 0,79) og for PD-L1 negative HR 1,02 (0,56 – 1,85). Det er en trend for at pembrolizumab er fordelaktig for PD-L1 positive, men forskjellen er ikke statistisk signifikant.

Publikasjonen fra CheckMate 067 oppga ikke HR for PD-L1 positive og negative separat, men en lengre median PFS ble observert for PD-L1 positive pasienter.

Konklusjon

Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i PFS og ORR mellom nivolumab og pembrolizumab i relevant pasientpopulasjon. For å kunne vurdere effekten av behandling ved ulik PD-L1 status er det nødvendig med mer evidens.

ITC utført av Legemiddelverket

Legemiddelverket har gjort egne analyser med indirekte sammenlikning av nivolumab versus pembrolizumab basert på publiserte studiedata fra KEYNOTE-006 og CheckMate 067. Vi viser til FIMEAs litteratursøk og vurdering av baseline pasientkarakteristika. Analysene er gjort med frekventistisk tilnærming ved hjelp av Buchermetoden i Stata 13 (20, 21).

Resultater for PFS nivolumab vs. pembrolizumab:

HR 0,98 med 95 % KI 0,69 – 1,40 uavhengig av behandlingslinje

HR 1,14 med 95 % KI 0,77 – 1,70 for førstelinjebehandling

Resultater for ORR nivolumab vs. pembrolizumab:

RR 0,83 med 95 % KI 0,53 – 1,29 uavhengig av behandlingslinje

Dette er i samsvar med FIMEAs analyser. Kommandoer og resultater er vedlagt (se vedlegg 3).

En svakhet er at det foreløpig ikke er mulig å gjøre ITC for endepunktet OS.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

BMS har levert kostnadseffektivitetsanalyser basert på en økonomisk modell. Nivolumab sammenliknes med hhv. ipilimumab i førstelinjebehandling og dakarbazin i andrelinjebehandling. Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

Legemiddelverket vurderer at analysen der nivolumab sammenliknes med ipilimumab i førstelinjebehandling er mest relevant for denne metodevurderingen. Det er denne analysen som presenteres og vurderes videre.

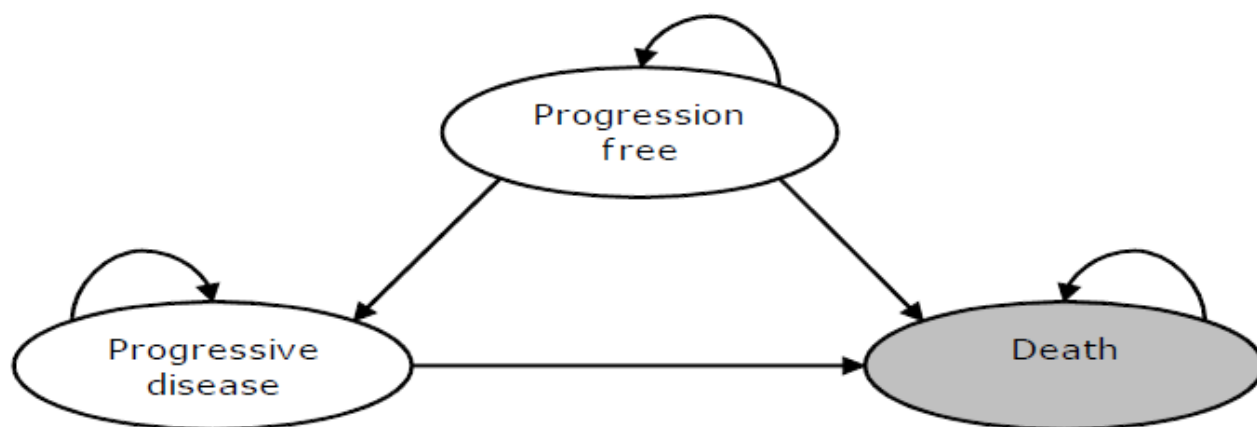
4.1 Modell, metode og forutsetninger

I analysen har BMS benyttet en såkalt arealet-under-kurven (AUC)-modell. Figur 1 viser modellstrukturen. Modellen inneholder tre gjensidig ekskluderende helsetilstander: «Progresjonsfri» (PFS), «Progresjon» og «Død». Alle pasienter starter i en progresjonsfri tilstand og kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand ved slutten av hver modellsyklus, som er 4 uker.

Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet. 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. (www.legemiddelverket.no).

For hver syklus angis andelen pasienter i hvert helsestadium basert på PFS- og OS-overlevelseskurver. I søkers modell er disse kurvene parametriserte. Andelen pasienter i progresjon angis i hver syklus som differansen mellom OS- og PFS-kurvene.

Figur 1 Modellstruktur. Kilde: BMS



Sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for nivolumab
- Behandlingslengde for nivolumab
- Estimert effekt av nivolumab og ipilimumab

I vår videre presentasjon og vurdering av analysenes forutsetninger vil vi legge hovedvekten på de parameterne som har størst betydning for resultatet.

4.1.1 *Analyseperspektiv*

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv. Hovedanalysen er utført uten produksjonsvirkninger, som virkninger av pasientenes yrkesdeltakelse, men effekter av dette er presentert i sensitivitetsanalyser.

Tidsperspektivet er 15 år i hovedanalysen fra BMS.

4.1.2 *Pasientpopulasjonen*

Populasjonen i modellen er pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom som er tidligere ubehandlet. Ved modellstart er pasientenes gjennomsnittsalder 61 år.

4.1.3 *Intervensjon*

Nivolumab er i modellen gitt i en dose på 3 mg/kg hver 2.uke. Dette er i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen.

Maksimal behandlinglengde med nivolumab er satt til 22,15 måneder i modellen. Dette er begrunnet med at det i CheckMate 003, hvor langtidsdata til modellen hentes fra, var en stoppregel for behandling etter 96 uker.

4.1.4 *Komparator (sammenliknende behandling)*

I modellen sammenlignes nivolumab med ipilimumab. Ipilimumab doseres 3 mg/kg hver 3. uke i totalt 4 doser hvis pasienten ikke får uakseptable bivirkninger.

4.1.5 Effekt (input data)

BMS leverte en oppdatert modell 25-08-2015 med nye effektdata. Effektdata er hentet fra ulike kilder. Legemiddelverket fant avvik mellom modellen og tilhørende dokumentasjon når det gjaldt hvilke kilder som var brukt for effektdata. Avvikene ble oppklart i e-post fra BMS av 30-10-2015. Tabellen under viser kilder for effektdata brukt i modellen.

Tabell 11 Kilder for estimering av PFS og OS i modellen

	nivolumab	ipilimumab
OS		
Kaplan-Meierdata	CheckMate 003	Sammenslåtte data
Parametrisering	Exponential	Exponential
PFS		
Kaplan-Meierdata	CheckMate 003	CheckMate 069
Parametrisering	Exponential	Exponential
Respons		
Kategorisert etter respons?	Ja	Nei
Responsdata	CheckMate 067	-

OS for nivolumab er ekstrapolert fra CheckMate 003 basert på pasientenes respons ved et gitt «landmark»-tidspunkt. Det er data for de 17 pasientene som fikk den anbefalte dosen på 3 mg/kg i CheckMate 003 som er brukt. Responsdata er hentet fra CheckMate 067. Landmark-tidspunktet er satt ved 180 dager, dvs. at modellering av overlevelse starter etter 180 dager. Valg av tidspunkt ser ut til å være gjort basert på inspeksjon av data. Det kan velges et scenario uten landmark-metoden, og da modelleres OS basert på de 17 pasientene i CheckMate 003 som fikk dosen 3 mg/kg.

OS for ipilimumab er hentet fra sammenslåtte data fra fire randomiserte studier der kjemoterapinaive pasienter har fått ipilimumab 3 mg/kg monoterapi (22). Median OS var 13,5 måneder (95 % KI 11,2 – 19,6), 1-årsoverlevelse 54,1 % (95 % KI 42,5 – 65,6) og 2-årsoverlevelse 31,6 % (95 % KI 20,7 – 42,9). Ved ca. 2 år ses et platå i overlevelseskurven.

4.1.6 Bivirkninger (input data)

Modellen inkluderer tap av livskvalitet og kostnader pga. bivirkninger av behandlingen. Bivirkninger grad 3-4 er inkludert. Bivirkningsfrekvens er hentet fra CheckMate 066 for nivolumab og fra CheckMate 069 for ipilimumab.

4.1.7 Helsenytt (input data)

Nytteenheterne brukt i modellen er fra pasienter som besvarte EQ-5D i CheckMate 066 for førstelinjebehandling. Nytteenheterne er beregnet ved bruk av britisk tariff (23).

Tabell 12 Nyttevekter brukt i modellen

Helsetilstand	Nyttevekt
Progresjonsfri	0,802
Progresjon	0,728

4.1.8 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene maksimal AUP (eks mva) brukt i søkers analyser er gjengitt under.

- **Nivolumab:** 5 054 NOK per hetteglass (40 mg), dvs. 30 325 NOK per dose og 65 704 NOK per måned.
- **Ipilimumab:** 35 303 NOK per hetteglass (50 mg). I analysen er det i stedet brukt LIS-pris 2014.

Norsk pris for nivolumab ble godkjent 18-08-2015, og er fastsatt til 5 326 NOK (40 mg) og 13 263 NOK (100 mg), dvs. noe høyere enn det som er brukt i analysene.

For nivolumab er det i modellen satt en maksimal behandlingstid på 22,15 måneder. Dette er begrunnet med at det i studien CheckMate 003, hvor overlevelsesdata til modellen er hentet fra, var en stoppregel for nivolumab etter 96 uker.

Ipilimumab gis som et induksjonsregime på 4 doser. I modellen er det antatt 3,4 doser per pasient basert på gjennomsnittlig antall doser i studien CT-020 (24).

Kostnader for svinn er inkludert i analysen.

Administrasjonskostnader

Kostnader til infusjon av nivolumab og ipilimumab er inkludert. Disse påvirker kostnadseffektiviteten i liten grad.

Tabell 13 Administrasjonskostnader brukt i modellen

Enhetskostnader for administrasjon	NOK
Intravenøs kjemoterapi infusjon < 1 time	1 248
Intravenøs kjemoterapi infusjon tillegg for hver time	332

Bivirkningskostnader

Modellen inkluderer kostnader pga. bivirkninger av behandlingen. Disse påvirker kostnadseffektiviteten i liten grad.

Helsetilstandskostnader

Modellen inneholder kostnader for laboratorietester, bruk av CT, MR og PET, konsultasjoner hos lege og annet helsepersonell, sykehusinnleggelse og smertestillende behandling. Disse er beregnet til en gjennomsnittlig månedlig kostnad på 4 095 NOK for progresjonsfri helsetilstand og 11 923 NOK etter progresjon. For pasienter som lever lenger enn 5 år i modellen, reduseres den månedlige kostnaden for progrediert helsetilstand til den månedlige kostnaden for progresjonsfri helsetilstand. Ved sykdomsprogresjon er det lagt inn en engangskostnad på 7 785 NOK, og ved død er det lagt inn en engangskostnad på 189 384 NOK for terminal pleie. Ressursbruk er estimert på grunnlag av strukturerte intervjuer av to svenske onkologer med erfaring i melanombehandling, og er validert av en norsk onkolog.

Etterfølgende behandling

BMS har også inkludert kostnader til behandling etter progresjon. Denne vil være forskjellig avhengig av hva pasienten har blitt behandlet med i førstelinje. Data på etterfølgende behandling er hentet fra CheckMate 066.

Indirekte kostnader

Produksjonstap knyttet til jobbfravær ved sykdom og behandling er inkludert i en scenarioanalyse.

4.2 Resultat

BMS har i sin hovedanalyse beregnet en merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på om lag 260 000 NOK for nivolumab sammenlignet med ipilimumab.

4.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Legemiddelverket har flere innvendinger til analysen fra BMS:

- Modellen framstår som relativt kompleks og lite transparent.
- Effektdata er basert på ikke-justerte indirekte sammenligninger av nivolumab vs. ipilimumab for både OS og PFS.
- BMS har ekstrapolert overlevelse for nivolumab fra CheckMate-003 basert på pasientenes respons ved et gitt landmark-tidspunkt. Responsdata er hentet fra CheckMate-067. Landmark-tidspunktet er satt ved 180 dager, dvs. at modellering av overlevelse starter etter 180 dager.

Legemiddelverket har tre hovedankepunkter når det gjelder bruk av landmark-metoden:

1. Legemiddelverket mener at landmark-metoden ikke er egnet til å kvantifisere effekten av nivolumab på overlevelse slik BMS har gjort. Respons er nyttig i kliniske vurderinger, men bør ikke brukes i slutninger om effekt av behandling (25). Respondere kan overleve lenger enn ikke-respondere. Dette trenger imidlertid ikke være pga. effekten av respons på overlevelse, men fordi respons heller kan indikere at pasienten har karakteristika som favoriserer lengre overlevelse.
 2. Valg av tidspunkt: Det angis i litteraturen at en stor ulempe med metoden er at valg av tidspunkt er avgjørende for konklusjonen, dvs. ulike tidspunkt gir ulike resultater (25). Hvis valg av landmark-tidspunkt gjøres basert på inspeksjon av data, introduseres ytterligere bias i analysen Derfor skal valg av landmark-tidspunkt gjøres før dataene analyseres og basert på et klinisk relevant tidspunkt (for eksempel ved slutten på induksjon). I tilsendt dokumentasjon ser det ut til at valg av tidspunkt er gjort ved inspeksjon av data og ikke basert på et prespesifisert tidspunkt av klinisk relevans.
 3. Pasienter som dør før landmark-tidspunktet ekskluderes fra analysen og bidrar dermed ikke til analysen videre. Pasienter som responderer etter landmark-tidspunktet analyseres som non-respondere (25). Framskrivning av overlevelsesdata er beheftet med usikkerhet, og dette introduserer ytterligere usikkerhet.
- Effektdata er hentet fra flere studier. Legemiddelverket ville foretrekke at data primært ble hentet fra CheckMate-067 siden denne studien direkte sammenligner nivolumab og ipilimumab. Direkte data kan parametrisk framskrives etter gjeldende retningslinjer (26, 27).

I CheckMate-003 var det bare 17 pasienter som fikk den anbefalte dosen på 3 mg/kg. Dette er et tynt grunnlag for å modellere OS. OS-data fra CheckMate-003 kan imidlertid brukes som ekstern validering av hvilken parametrisk funksjon som best mulig passer framskrivning av nivolumabarmen. For ipilimumabarmen kan data fra analysene til Schadendorf et al (12) og Dummer et al (22) brukes som ekstern validering.

BMS har fått Legemiddelverkets vurdering av modelleringen av effektdata. Legemiddelverket har imidlertid ikke bedt BMS om å levere utfyllende informasjon eller en ny analyse med de rettingene Legemiddelverket ønsker. Dette er begrunnet under.

5 VURDERING AV KOSTNADSEFFEKTIVITET

Legemiddelverket har parallelt med vurderingen av nivolumab også vurdert PD-1-hemmeren pembrolizumab ved avansert melanom.

Den helseøkonomiske modellen fra MSD er mer transparent. Videre er analysen basert på data fra KEYNOTE-006 der pembrolizumab er sammenlignet direkte med ipilimumab og modelleringen av forløpsdata i analysen oppfylder kravene i Legemiddelverkets retningslinjer (26).

Virkningsmekanismen for pembrolizumab og nivolumab er lik. Det er ikke gjort studier som direkte sammenligner nivolumab og pembrolizumab. En indirekte sammenligning er generelt beheftet med mer usikkerhet enn en direkte sammenligning, men en vel gjennomført ITC kan være løsningen i mangel på data for relativ effekt. Det finske legemiddelverket har gjort en indirekte sammenligning av nivolumab vs. pembrolizumab, se kapittel 3.3.2. Legemiddelverket har i tillegg utført egne analyser med indirekte sammenlikning av nivolumab vs. pembrolizumab, se kapittel 3.3.2. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell i PFS og ORR mellom pembrolizumab og nivolumab.

På bakgrunn av de kliniske dataene som finnes i dag, mener Legemiddelverket det ikke er grunnlag for å si at den ene PD-1-hemmeren er bedre enn den andre på gruppenivå når det gjelder behandlingseffekt eller bivirkninger i relevant pasientgruppe. De kliniske ekspertene støtter også dette synet.

Legemiddelkostnaden er tilsvarende for pembrolizumab og nivolumab med godkjente maksimalpriser. Legemiddelverket har beregnet legemiddelkostnader for PD-1-hemmere basert på vektdistribusjonen fra KEYNOTE 006. Ved denne beregningen skiller totale legemiddelkostnader mellom pembrolizumab og nivolumab ca. 4 % hvor nivolumab er rimeligst. Legemiddelverket understreker at legemiddelkostnader er avhengig av pasientens vekt og at beregning av legemiddelkostnader er usikker da den også er avhengig av valgte vektintervall. Ulike vektclasser og ulike vektclasserintervaller vil påvirke legemiddelkostnaden av pembrolizumab og nivolumab.

Legemiddelverket mener at den helseøkonomiske vurderingen som er gjort for pembrolizumab er tilstrekkelig for å belyse kostnadseffektiviteten av PD-1-hemmere (pembrolizumab og nivolumab). Legemiddelverket finner derfor ikke grunn til å gå videre med analysen fra BMS. Det vurderes som lite sannsynlig at dette vil gi et annet resultat for kostnadseffektivitet hvis analysen blir gjort med de forutsetningene Legemiddelverket krever. Med denne tilnærmingen er vurderingen av nivolumab og pembrolizumab også ferdig samtidig.

Hvis klinisk relevante forskjeller mellom pembrolizumab og nivolumab blir dokumentert på et senere tidspunkt, kan det gjøres en revurdering av kostnadseffektiviteten.

I analysen fra MSD er estimering av PFS og OS for både pembrolizumab og ipilimumab gjort ved bruk av Kaplan-Meier data fra KEYNOTE-006 for uke 0-60, og deretter parametrisk ekstrapolering med funksjonene weibull for PFS og lognormal for OS. Tidshorisont er satt til 20 år. Behandlingslengde for pembrolizumab er satt til maksimalt 24 måneder. I tillegg er det beregnet at progresjonsfrie pasienter får rebehandling med pembrolizumab i inntil 12 måneder. Legemiddelkostnadene (eks. mva.) er beregnet fra godkjent maksimalpris for pembrolizumab og LIS-pris 2015 for ipilimumab. Helsenyttedata er fra pasienter som besvarte EQ-5D i KEYNOTE-006, og svarene er konvertert til nyttevekter ved bruk av britisk tariff (23).

De parameterne som betyr mest for resultatet er:

- Legemiddelkostnaden for PD-1-hemmer
- Behandlingslengde for PD-1-hemmer
- Estimert effekt av PD-1-hemmer og ipilimumab

Det er forskjeller mellom pembrolizumab og nivolumab når det gjelder doseringsintervall og tilgjengelige pakningsstørrelser. Dette påvirker behandlingskostnadene. Pembrolizumab doseres 2 mg/kg i løpet av 30 minutter hver 3. uke og nivolumab doseres 3 mg/kg i løpet av 60 minutter hver 2. uke. Administrasjonskostnader vil derfor være lavere for pembrolizumab enn for nivolumab. På den annen side kommer nivolumab i to pakningsstørrelser mens pembrolizumab kommer i en pakningsstørrelse. For nivolumab kan det derfor være lettere å tilpasse antall pakninger til pasientens vekt og dermed redusere legemiddelsvinn.

Resultat kostnadseffektivitet:

Med dagens pris og uten prisrabatt har PD-1 hemmere en merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med ipilimumab i underkant av 900 000 NOK.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har vurdert budsjettmessige konsekvenser av en eventuell innføring av gruppen PD-1-hemmere samlet. Det vises til hurtig metodevurdering av pembrolizumab ved avansert melanom for estimering av antall pasienter og budsjettberegninger.

6.1 Konklusjon budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket mener budsjettkonsekvensene av å innføre PD-1-hemmere er usikre. Det er usikkerhet i pasientantall og beregninger av kostnader, spesielt med hensyn på behandlingsslengde.

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at antall pasienter er ca. 200 per år. Budsjettkonsekvensene av å behandle pasienter med avansert melanom med PD-1-hemmere vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 150 millioner NOK inkl. mva. i et etablert marked. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

7 DISKUSJON

Nivolumab har vist en klinisk relevant effekt for pasienter som ellers har en dårlig prognose, dvs. pasienter med avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom.

Det er en styrke ved dokumentasjonen at det er gjort en randomisert studie som direkte sammenligner nivolumab og ipilimumab. I CheckMate 067 har nivolumab vist lengre PFS enn ipilimumab. Studien er gjennomført med god metodologi og overførbarheten av resultater fra denne studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god. Foreløpig mangler resultater for OS fra CheckMate 067 og data som kan si noe om optimal behandlingsslengde og langtidseffekt av nivolumab.

Legemiddelverket fester ikke lit til den legemiddeløkonomiske analysen utført av BMS. Modellen framstår som relativt kompleks og lite transparent. Legemiddelverket har også innvendinger til valg av input-data for effekt og metode for modellering av effekt i analysen.

Legemiddelverket viser til den helseøkonomiske vurderingen som er gjort for pembrolizumab for å belyse kostnadseffektiviteten av nivolumab. Legemiddelverket har vurdert modellen brukt i analysen av pembrolizumab som relevant, og vurderer analyseresultatene til MSD som godt dokumenterte. Det er usikkerhet knyttet til flere av parameterne selv om de i utgangspunktet er plausibelt anslått. Dette gjelder først og fremst behandlingsslengde med PD-1 hemmer. Parametrisk estimering av PFS og OS utover oppfølgingsperioden i en klinisk studie vil også alltid innebære usikkerhet. Vi viser til metodevurderingen for pembrolizumab for behandling av avansert melanom for diskusjon rundt disse parameterne.

Med dagens pris og uten prisrabatt har PD-1 hemmere en merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med ipilimumab i underkant av 900 000 NOK. Legemiddelverket mener at nivolumab ikke er et kostnadseffektivt alternativ med gjeldende maksimalpris.

Legemiddelverket mener vi ikke kan konkludere med om PD-1-hemmere er kostnadseffektive på bakgrunn av de grenser for betalingsvilje som Beslutningsforum tidligere har benyttet. Det er argumenter for at ICER-grense for legemidler som medfører store budsjettkonsekvenser burde være betydelig lavere enn de grensene som beslutningsforum tidligere har benyttet. Dette fordi innenfor faste budsjetttrammer vil det for legemidler med store budsjettkonsekvenser ikke holde å dekke inn det nye tiltaket ved å redusere/kutte ut det minst kostnadseffektive eksisterende tiltak. Sykehusene må da dekke dette inn ved å redusere/kutte ut neste eksisterende tiltak på listen over de minst kostnadseffektive tiltakene osv. helt til man har dekket inn det nye tiltaket. Det vil si at det i teorien ikke vil være tilstrekkelig å sammenligne kostnadseffektivitet for PD-1-hemmer med ipilimumab alene da flere andre virksomme tiltak potensielt blir fortrent for å skape rom for PD-1 hemmer

I teorien vil ICER-grensen for *det siste* tiltaket som ikke kuttet ut være relevant sammenligningsgrunnlag for å definere kostnadseffektiviteten av PD-1-hemmere. Denne ICER kan være betydelig lavere enn de grensene som beslutningsforum har benyttet seg av til nå.

Det må påpekes at *denne vurderingen er avgrenset til bruk av PD-1-hemmer i monoterapi til pasienter med avansert melanom*. Det pågår en studie av nivolumab og ipilimumab i kombinasjon hos tidligere ubehandlede pasienter med avansert melanom. Det pågår også flere studier med PD-1-hemmere ved en rekke andre kreftsykdommer. *Bruk av PD-1-hemmere i kombinasjonsbehandling og ved andre kreftsykdommer er ikke en del av denne vurderingen.*

8 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at nivolumab ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ med dagens maksimalpris grunnet følgende:

1. ICER er for høy
2. Budsjettkonsekvenser er høye
3. Kombinasjonen av 1. og 2.

Legemiddelverket mener at BMS har priset nivolumab høyt. Siden hver dose er så kostbar, er behandlingens lengde viktig for kostnadseffektiviteten. Det finnes hverken studiedata eller klinisk erfaring på optimal behandlingens lengde. Legemiddelverket mener det er viktig å gi klinikere handlingsrom til å behandle pasienter så lenge det er observert en klinisk fordel og i tråd med godkjent preparatomtale. Behandlingsstopp etter 2 år kan være etisk vanskelig.

Konklusjonen er endret pga. prisrabatt på nivolumab. Se vedlegg 1.

Statens legemiddelverk, 03-11-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av maligne melanomer Helsedirektoratet; 2015; Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/681/Handlingsprogram%20maligne%20melanomer%20IS%202238%20230215%20.pdf>.
2. Cancer in Norway 2013 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Kreftregisteret; 2015; Available from: http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2013/CIN_2013_web.pdf.
3. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArneberg.pdf?sequence=1>.
4. Preparatomtale Opdivo. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf.
5. Prosjektplan: Legemidler ved inoperabel eller metastatisk malignt melanom. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015; Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/prosjekter/legemidler-ved-inoperabel-eller-metastatisk-malignt-melanom>.
6. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(10):1020-30. Epub 2014/03/05.
7. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(26):2443-54. Epub 2012/06/05.
8. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):375-84. Epub 2015/03/22.
9. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*. 2015;372(4):320-30. Epub 2014/11/18.
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(1):23-34. Epub 2015/06/02.
11. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(21):2006-17. Epub 2015/04/22.
12. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1889-94. Epub 2015/02/11.

13. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(26):2521-32. Epub 2015/04/22.
14. Ades AE, Caldwell DM, Reken S, Welton NJ, Sutton AJ, Dias S. Evidence synthesis for decision making 7: a reviewer's checklist. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2013;33(5):679-91. Epub 2013/06/28.
15. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(4):429-37. Epub 2011/06/15.
16. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Annals of internal medicine*. 2015;162(11):777-84. Epub 2015/06/02.
17. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2014;17(2):157-73. Epub 2014/03/19.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097. Epub 2009/07/22.
19. PD-1 antibodies in the treatment of advanced melanoma. Finnish Medicines Agency Fimea; 5/2015; Available from: http://www.fimea.fi/download/30232_KAI_5_2015.pdf.
20. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
21. Miladinovic B, Hozo I, Chaimani A, Djulbegovic B. Indirect treatment comparison. *Stata Journal*. 2014;14(1):76-86.
22. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto P, Larkin J, Lebbé C, Hauschild A. Overall survival of patients with chemotherapy-naive advanced melanoma treated with ipilimumab 3 mg/kg in clinical trials. *Journal of Translational Medicine* 2014 12(Suppl 1):P8.; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108862/pdf/1479-5876-12-S1-P8.pdf>.
23. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108. Epub 1997/11/21.
24. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(8):711-23. Epub 2010/06/08.
25. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1983;1(11):710-9. Epub 1983/11/01.
26. Bruk av forløpsdata i legemiddeløkonomiske analyser. Statens legemiddelverk; 2015; Available from:

http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/retningslinjer_for_legemiddeløkonomiske_analyser/Sider/default.aspx.

27. Latimer NR. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011; Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>

**VEDLEGG 1 NY LIS-PRIS FOR NIVOLUMAB – OPPDATERING AV HURTIG
METODEVURDERING:**

LIS har vært i forhandling med BMS om pris. Resultatet av forhandlingen er en prisrabatt på [REDACTED] på AIP nivå. Den tidligere vurderingen av kostnadseffektiviteten for nivolumab endres.

I den oppdaterte hovedanalysen med nye legemiddelpriser blir merkostnaden pr vunnet kvalitetsjusterte leveår i overkant av [REDACTED] NOK. Merkostnaden per vunnet leveår blir i overkant av [REDACTED] NOK.

Legemiddelverket mener at behandling med nivolumab er kostnadseffektiv.

Legemiddelverket er informert om at nye indikasjoner for nivolumab kan påvirke prisen. I tillegg har LIS et årlig tilbud på legemidler til behandling av ulike typer kreft, og det vurderes som sannsynlig at nivolumab kan innlemmes i dette.

Med bakgrunn i dette har Legemiddelverket vurdert budsjettkonsekvenser for den første tiden dersom nivolumab tas i bruk. Beregninger viser:

- En legemiddelkostnad på ca [REDACTED] mill NOK i det første året dersom nivolumab blir innført
- En legemiddelkostnad på ca [REDACTED] mill NOK i de første 10 mnd dersom nivolumab blir innført

I den grad nivolumab brukes i stedet for ipilimumab, blir budsjettkonsekvensene den første tiden lavere.

VEDLEGG 2: 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 behandlingmessige 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 behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/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, effektstørrelse 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 3: INDIREKTE SAMMENLIKNING AV NIVOLUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB – KOMMANDOER OG RESULTATER

***** PROGRESSIONFREE SURVIVAL*****

*In the command "indirect" the variable -order- tracks the order in which the comparisons are done

*Below is pembrolizumab=0 and nivolumab=1

***ITC of pembrolizumab vs nivolumab irrespective of line of treatment

*random effects analysis

indirect ln_hr se_ln_hr study order, random eff(HR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR = .58

Log statistic ln(HR) = -.545 and standard error = .109(var = .012)

 Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR= .57

Log statistic ln(HR) = -.562 and standard error = .145 (var = .021)

 Indirect comparison: pembrolizumab vs nivolumab

Exponential Statistic HR =1.018 with CI [.713, 1.452]

Log statistic ln(HR) = .017 and standard error = .182 (var = .033)

Confidence Interval: [-.338, .373]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.009, p-value: = .924

*fixed effects analysis

indirect ln_hr se_ln_hr study order, fixed eff(HR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR = .58

Log statistic $\ln(\text{HR}) = -.545$ and standard error = .109 (var = .012)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR= .57

Log statistic $\ln(\text{HR}) = -.562$ and standard error = .145 (var = .021)

Indirect comparison: pembrolizumab vs nivolumab

Exponential Statistic HR =1.018 with CI [.713, 1.452]

Log statistic $\ln(\text{HR}) = .017$ and standard error = .182 (var = .033)

Confidence Interval: [-.338, .373]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.009, p-value: = .924

*HR 1.018 with 95% CI .713, 1.452

***ITC of pembrolizumab vs nivolumab for 1. line treatment

*random effects analysis

indirect $\ln_hr_firstline$ se \ln_hr_first study order, random eff(HR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR = .5

Log statistic $\ln(\text{HR}) = -.693$ and standard error = .141 (var = .02)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR= .57

Log statistic $\ln(\text{HR}) = -.562$ and standard error = .145 (var = .021)

Indirect comparison: pembrolizumab vs nivolumab

Exponential Statistic HR =.877 with CI [.59, 1.304]

Log statistic $\ln(\text{HR}) = -.131$ and standard error = .202 (var = .041)

Confidence Interval: [-.528, .266]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.419, p-value: = .517

*fixed effects analysis

indirect ln_hr_firstline se_ln_hr_first study order, fixed eff(HR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR = .5

Log statistic ln(HR) = -.693 and standard error = .141(var = .02)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR= .57

Log statistic ln(HR) = -.562 and standard error = .145 (var = .021)

Indirect comparison: pembrolizumab vs nivolumab

Exponential Statistic HR =.877 with CI [.59, 1.304]

Log statistic ln(HR) = -.131 and standard error = .202 (var = .041)

Confidence Interval: [-.528, .266]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.419, p-value: = .517

**HR 0.877 with 95% CI .59, 1.304

**Conclusion for PFS: no statistical significant difference in PFS between pembrolizumab and nivolumab

**based on Larkin et al (2015) and Robert et al (2015)

***** OBJECTIVE RESPONSE RATE*****

*generate risk ratio and SE for ORR

gen rr_orr= (orr_pos_tx/ n_tx)/ (orr_pos_control/ n_control)

gen ln_rr_orr=log(rr_orr)

gen se_ln_rr_orr=sqrt((1/ orr_pos_tx)-(1/ n_tx)+(1/ orr_pos_control)-(1/ n_control))

*random effect analysis

indirect ln_rr_orr se_ln_rr_orr study order, random eff(RR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic RR = 2.768

Log statistic ln(RR) = 1.018 and standard error = .185(var = .034)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic RR= 2.293

Log statistic ln(RR) = .83 and standard error = .133 (var = .018)

Indirect comparison: pembrolizumab vs nivolumab

Exponential Statistic RR =1.207 with CI [.773, 1.885]

Log statistic ln(RR) = .188 and standard error = .227 (var = .052)

Confidence Interval: [-.257, .634]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.686, p-value: = .408

*fixed effect analysis

indirect ln_rr_orr se_ln_rr_orr study order, fixed eff(RR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic RR = 2.768

Log statistic ln(RR) = 1.018 and standard error = .185(var = .034)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic RR= 2.293

Log statistic ln(RR) = .83 and standard error = .133 (var = .018)

Indirect comparison: pembrolizumab vs nivolumab

Exponential Statistic RR =1.207 with CI [.773, 1.885]

Log statistic ln(RR) = .188 and standard error = .227 (var = .052)

Confidence Interval: [-.257, .634]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.686, p-value: = .408

*generate odds ratio for ORR

gen or_orr=(orr_pos_tx/(n_tx- orr_pos_tx))/(orr_pos_control/(n_control- orr_pos_control))

gen ln_or_orr=log(or_orr)

gen se_ln_or_orr=sqrt((1/ orr_pos_tx)+(1/ orr_pos_control)+(1/(n_tx- orr_pos_tx))+1/(n_control- orr_pos_control)))

*random effect analysis

indirect ln_or_orr se_ln_or_orr study order, random eff(OR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic OR = 3.632

Log statistic ln(OR) = 1.29 and standard error = .225(var = .051)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic OR= 3.295

Log statistic ln(OR) = 1.192 and standard error = .183 (var = .033)

Indirect comparison: pembrolizumab vs nivolumab

Exponential Statistic OR =1.102 with CI [.624, 1.947]

Log statistic ln(OR) = .097 and standard error = .29 (var = .084)

Confidence Interval: [-.471, .666]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.113, p-value: = .737

*fixed effect analysis

indirect ln_or_orr se_ln_or_orr study order, fixed eff(OR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic OR = 3.632

Log statistic ln(OR) = 1.29 and standard error = .225(var = .051)

 Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic OR= 3.295

Log statistic ln(OR) = 1.192 and standard error = .183 (var = .033)

 Indirect comparison: pembrolizumab vs nivolumab

Exponential Statistic OR =1.102 with CI [.624, 1.947]

Log statistic ln(OR) = .097 and standard error = .29 (var = .084)

Confidence Interval: [-.471, .666]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.113, p-value: = .737

**RR =1.207 with CI [.773, 1.885]

**OR =1.102 with CI [.624, 1.947]

**Conclusion for ORR: no statistical significant difference in ORR between pembrolizumab and nivolumab

**based on Larkin et al (2015) and Robert et al (2015)

preserve

***Below is results of ITC when

replace order = 1 in 1

(1 real change made)

replace order = 0 in 2

(1 real change made)

*order of comparison nivolumab=0 and pembrolizumab=1

***ITC of nivolumab vs pembrolizumab irrespective of line of treatment PFS

indirect ln_hr se_ln_hr study order, random eff(HR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR = .57

Log statistic ln(HR) = -.562 and standard error = .145(var = .021)

 Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR= .58

Log statistic ln(HR) = -.545 and standard error = .109 (var = .012)

 Indirect comparison: nivolumab vs pembrolizumab

Exponential Statistic HR =.983 with CI [.689, 1.403]

Log statistic ln(HR) = -.017 and standard error = .182 (var = .033)

Confidence Interval: [-.373, .338]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.009, p-value: = .924

** HR =.983 with CI [.689, 1.403]

***ITC of nivolumab vs pembrolizumab for 1. line treatment PFS

indirect ln_hr_firstline se_ln_hr_first study order, random eff(HR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR = .57

Log statistic ln(HR) = -.562 and standard error = .145(var = .021)

 Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic HR= .5

Log statistic ln(HR) = -.693 and standard error = .141 (var = .02)

Indirect comparison: nivolumab vs pembrolizumab

Exponential Statistic HR =1.14 with CI [.767, 1.695]

Log statistic $\ln(\text{HR}) = .131$ and standard error = .202 (var = .041)

Confidence Interval: [-.266, .528]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.419, p-value: = .517

**HR =1.14 with CI [.767, 1.695]

***ITC of nivolumab vs pembrolizumab ORR based on risk ratio

indirect \ln_rr_orr se_ \ln_rr_orr study order, random eff(RR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic RR = 2.293

Log statistic $\ln(\text{RR}) = .83$ and standard error = .133(var = .018)

 Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic RR= 2.768

Log statistic $\ln(\text{RR}) = 1.018$ and standard error = .185 (var = .034)

 Indirect comparison: nivolumab vs pembrolizumab

Exponential Statistic RR =.828 with CI [.531, 1.293]

Log statistic $\ln(\text{RR}) = -.188$ and standard error = .227 (var = .052)

Confidence Interval: [-.634, .257]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.686, p-value: = .408

**RR =.828 with CI [.531, 1.293]

***ITC of nivolumab vs pembrolizumab ORR based on odds ratio

indirect \ln_or_orr se_ \ln_or_orr study order, random eff(OR) eform trta(active) trtb(control)

Meta-Analysis: comparing treatments nivolumab and ipilimumab

Exponential Statistic OR = 3.295

Log statistic $\ln(\text{OR}) = 1.192$ and standard error = .183(var = .033)

Meta-Analysis: comparing treatments pembrolizumab and ipilimumab

Exponential Statistic OR= 3.632

Log statistic $\ln(\text{OR}) = 1.29$ and standard error = .225 (var = .051)

Indirect comparison: nivolumab vs pembrolizumab

Exponential Statistic OR =.907 with CI [.514, 1.602]

Log statistic $\ln(\text{OR}) = -.097$ and standard error = .29 (var = .084)

Confidence Interval: [-.666, .471]

Heterogeneity statistic ChiSquared: =.113, p-value: = .737

**OR =.907 with CI [.514, 1.602]

**CONCLUSION

**No significant difference between nivolumab and pembrolizumab for either PFS og ORR

**Order of comparison has no impact on findings

restore

log close

name: <unnamed>

log: H:\Sykehus\Opdivo\egne analyser\ITC pembro vs nivo_PFS and ORR.log

log type: text

closed on: 23 Oct 2015, 10:45:10

VEDLEGG 4: KOMMENTARER TIL RAPPORTEN FRA BMS

Stockholm 2015-10-28

Concerning the draft final appraisal report on Nivolumab for the treatment of advanced malignant melanoma

- **Bristol-Myers Squibb (BMS) do not in any way agree with SLV's conclusion that Nivolumab and Pembrolizumab are similar in terms of efficacy and safety.**
- There are significant differences between Checkmate 067 and Keynote 006 in effect modifying baseline patient characteristics. The methodology applied by FIMEA and SLV to claim Nivolumab and Pembrolizumab are similar in terms of efficacy and safety are questionable and most likely not correctly applied.
- The Budget Impact section is not relevant for Nivolumab.

BMS would like to make the following remarks:

- SLV clearly notes one *major* reason for more or less totally discarding the CEA/CUA submitted by BMS depends on the lack of OS data for Checkmate 067, which only has reported PFS. At the same time SLV draws a conclusion on similarity between Nivolumab and Pembrolizumab from two Indirect Treatment Comparisons made from PFS only, including a sub-group analysis from Keynote 006 which was not a pre-specified endpoint in the trial. (The baseline characteristics of this sub-group have not been reported.) This type of logical jump does not represent academic rigour.

A comparison of baseline patient characteristics between Checkmate 067 and Keynote 006 shows there are a significant differences in key treatment effect modifiers between these two studies, e.g. brain metastases. This prevents a naïve indirect comparison between the studies.

Baseline Patient Characteristics	Checkmate 067	Keynote 006
	N = 944 [§]	N = 834
Age (median)	61	62
Male (%)	64.5 %†	59.6 %
ECOG performance status 0 (%)	73.3 %†	68.7 %
PD-L1 positive (%)	45.7 %†	80.5 %
Brain metastases (%)	3.5 %†	9.4 %
M-Stage M1C (%)	59.1 %†	65.3 %
BRAF Mutant (%)	31.8 %†	36.2 %
Normal LDH (%)	62.4 %	65.5 %

† Significant difference from reported values in Keynote-006 ($p < 0.05$).

§ One randomised patient was excluded due to missing ECOG performance status

Further to this Keynote 006 was conducted with more than five times the recommended dose. There still remain questions on dosing for Pembrolizumab. The three different dosings (2q3w, 10q3w and 10q2w) yield different results as seen in Keynote 001 and Keynote 006. MSD refers to a pharmacokinetics study to claim that different dosings yield similar outcomes, but this is yet to be proven in a RCT/RW study.

Legemiddelverkets kommentar: Manglende OS-data i CheckMate 067 er ikke nevnt som grunn til at Legemiddelverket ikke bruker innsendte analyse fra BMS (se avsnitt 4.3 i rapporten). Legemiddelverket ville tvert i mot foretrekke at CheckMate 067 ble brukt som kilde for effektdata i analysen siden denne studien direkte sammenligner nivolumab og ipilimumab.

Legemiddelverket har gjort en justert indirekte sammenligning av nivolumab versus pembrolizumab, og ikke en naiv sammenligning slik BMS skriver. Legemiddelverket er ikke enige med BMS i at baseline pasientkarakteristika i CheckMate 067 og KEYNOTE-006 er så forskjellige at en ITC ikke kan gjøres. Legemiddelverket mener som FIMEA at de viktigste forskjellene i baseline pasientkarakteristika mellom studiene er andelen PD-L1positive og behandlingslinje. Betydning av PD-L1 status er diskutert i avsnitt 3.3.2 i rapporten. Når det gjelder behandlingslinje, er Legemiddelverket enige med BMS i at siden baseline pasientkarakteristika for 1. og 2. linje pasientene i KEYNOTE-006 ikke er oppgitt hver for seg, kan det være ulikheter mellom CheckMate 067 og KEYNOTE -006. Imidlertid er det sannsynlig at 2. linjepasienter er sykere og vanskeligere å behandle enn 1. linjepasienter. Dette vil ikke være til ulempe for nivolumab i sammenligningen, snarere en fordel. Analysen der alle pasienter er inkludert uavhengig av linje vil derfor være konservativ.

For pembrolizumab har EMA vurdert at det ikke er forventet forskjell i effekt mellom dosering brukt i KEYNOTE-006 (10 mg/kg) og dosering anbefalt i preparatomtalen (2 mg/kg). Legemiddelverket har vurdert den informasjonen EMA brukte for å komme fram til denne konklusjonen, og er enig i at det ikke er vist noen forskjell mellom doseringene.

- b. Between the lines, in the appraisal report SLV implicates that a model built on one study should be preferable to a model built on data from several studies. BMS kindly asks SLV to remember that economic models were developed for a number of reasons, whereof one is that data from several trials sometimes needs to be combined. To use only one study, like MSD has done, is by no means "better" in terms of modelling effort.

It is also key to remember that MSD uses only one study most likely *because it is all they have*. Keynote 001 is a mix of randomized and non-randomized studies, with different doses, different frequencies etc.

The inclusion of several studies in an economic model is also likely to aid the generalizability of the model results, whereas one study generally means that it is more difficult to generalize from the results to the population. This is especially true given the issues with Pembrolizumab dosing etc.

Legemiddelverkets kommentar: Legemiddelverket viser til avsnitt 4.3 i rapporten. Effektdata bør være fra en direkte sammenligning. Dette er grunnen til at Legemiddelverket ville foretrekke effektdata fra CheckMate 067 i analysen. Ikke-justerte indirekte sammenligninger, slik BMS har gjort, godtas som regel ikke. Vi viser til kapittel 2.6 i Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser.

c. SLV refers to three different Indirect Treatment Comparisons/Network Meta Analyses, one of which is submitted by BMS (NMA), one performed by FIMEA (ITC) and one performed by SLV (ITC).

1. SLV concludes that the analysis submitted by BMS is questionable from a methodology standpoint. The reason the NMA was conducted the way it was, i.e. using KPMs instead of HRs, is because it has been shown that the proportional hazards assumption does not hold for several of the included trials, e.g. for Checkmate 066.

Hence, applying an analysis based only on HR would not be sufficient. As far as BMS is aware no KPM exists of the pure 1L population in Keynote 006 and only a HR is reported for this sub-population. As for the FIMEA and SLV ITC analyses they both appear to be based on HRs which is highly questionable based on the above rationale.

Please also note that Nivolumab PFS is interval censored which makes the use of a proportional hazards methodology even more dubious.

To use a methodology which directly or implicitly assumes proportional hazards, when this assumption is proven not to be valid would not only yield insecure, but totally erroneous results.

SLV has access to the full BMS NMA report and are encouraged to read pages 35 ff. (section 4.3.1.)

Legemiddelverkets kommentar: Legemiddelverket er ikke enig i at det er usikkert å sammenligne punktestimater for HR fra ulike studier med Bucher-metoden (dette har BMS selv gjort for øvrige komparatorer i sin NMA). Når det derimot er snakk om framskrivning må man ta hensyn til propotional hazard i valg av modell, men hverken FIMEA eller Legemiddelverket har foretatt en slik framskrivning.

2. For Bucher's method which is used by FIMEA, it should be noted that a key criterion is the relative effectiveness of a treatment is the same across all trials used in the comparison. Since there is a difference in effect modifying baseline characteristics between Checkmate 067 and Keynote 006, clearly described above, it is highly questionable whether Bucher's method could be used at all.

Legemiddelverkets kommentar: Viser til våre kommentarer til punkt a. over.

2. With the above in mind BMS would humbly like to highlight that *all* ITCs/NMAs are always questionable and possible to criticize. But in this particular case there are three different analyses available. Also when not considering the validity and methodology discussion, it is not correct to state two drugs are similar based on

2

two out of three *contradictory* analyses. This is especially true when questions on validity and methodology exist. Adding to this is the conclusion on similarity is drawn from analyses performed on PFS alone.

Hence, purely from a scientific standpoint BMS does not agree with SLV's conclusion that Nivolumab and Pembrolizumab are similar in terms of efficacy and safety.

Legemiddelverkets kommentar: Legemiddelverket er ikke enige med BMS. Vi mener det ikke er grunnlag for å si at den ene PD-1 hemmeren har bedre effekt enn den andre på bakgrunn av de kliniske dataene som finnes i dag.

- d. SLV proposes three different main issues with the landmark analysis used in the Nivolumab CUA.
 1. Point number one revolves around stratifying survival on landmark responses would yield erroneous results since patients with a response might survive longer for other reasons than the treatment. But the issue is BMS has never made the claim SLV implicitly writes. BMS has simply used a model which stratifies patients on their landmark response, not for the reason they got one or another treatment, but because it was observed responders survived longer.

3. Point number two revolves around finding the specific landmark point. BMS has investigated this thoroughly and also made sensitivity analyses with different landmark points. This would satisfy questions about the landmark point chosen. SLV also bases their critique on *one* 32 year old article. Using a 4 instead of 6 months landmark point, the survival changes only around 5 %.

Response Distributions at each Landmark, Nivolumab Monotherapy (BMS data-on-file)

Response Status	4-month		6-month		12-month	
	N	%	N	%	N	%
CA209-003						
Dead	14	13 %	19	18 %	39	36 %
Progressive Disease	41	38 %	32	30 %	18	17 %
Stable Disease	27	25 %	18	17 %	10	9 %
CR/PR	25	23 %	31	29 %	30	28 %
NE/Cens	0	0 %	7	7 %	10	9 %
CA209-066						
Dead	20	10 %	29	14 %	46	22 %
Progressive Disease	67	33 %	64	31 %	14	7 %
Stable Disease	25	12 %	14	7 %	4	2 %
CR/PR	76	37 %	67	33 %	26	13 %
NE/Cens	18	9 %	32	16 %	116	56 %
CA209-067						
Dead	23	7 %	46	15 %	78	25 %
Progressive Disease	113	36 %	111	35 %	82	26 %
Stable Disease	32	10 %	23	7 %	10	3 %
CR/PR	106	34 %	112	36 %	89	28 %
NE/Cens	39	12 %	21	7 %	54	17 %

3. Point number three concerns the fact that patients dying before the landmark point is not included in the model. *But they are*. The response rate is taken from the landmark point, but the model starts at a point in time where all patients

3

are alive. To include all responses, e.g. by using an ORR as reported in the trial, would imply over-estimating the survival for responders. This is clearly described in the dossier submitted to SLV.

Legemiddelverkets kommentar: Legemiddelverket viser til avsnitt 4.3 i rapporten og fastholder innvendingene til landmark-metoden.

BMS sin referanse til landmark-metoden en editorial av den samme kilden som Legemiddelverket bruker. Legemiddelverket har ikke funnet nyere litteratur. BMS viser heller ikke til nyere litteratur om landmark-metoden i innsendt dokumentasjon.

- e. Section 6 in the appraisal report is based on Pembrolizumab and not relevant for Nivolumab. BMS considers this a mistake from SLV's side and BMS assumes this section will be completely removed and/or changed before final publication.

Legemiddelverkets kommentar: Legemiddelverket har etter tilbakemeldingen fra BMS redigert kapittel 6. Legemiddelverket har vurdert budsjettmessige konsekvenser av en eventuell innføring av gruppen PD-1-hemmere til behandling av avansert melanom, dvs. samlet for nivolumab og pembrolizumab. BMS har i sin finansieringsanalyse også antatt tilsvarende månedlige legemiddelkostnader for nivolumab og pembrolizumab. Legemiddelverket mener usikkerheten knyttet til en overføring av budsjettkonsekvenser beregnet på pembrolizumab til nivolumab er underordnet usikkerhetene en budsjettanalyse uansett generelt medfører.