

Hurtig metodevurdering

Nivolumab til
andrelinjebehandling av
avansert ikke-småcellet
lungekreft av typen
plateepitelkarsinom.

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

04-01-2016
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 andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom. Om lag 250 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten BMS.

Alvorlighet og helsetap

Avansert eller metastatisk NSCLC av typen plateepitelkarsinom 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 docetaxel. Dette har vist positiv effekt på totaloverlevelse.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Opdivo står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av dagens standardbehandling. Legemiddelverket vurderte at det var nødvendig å endre noen av forutsetningene i den opprinnelige analysen fra BMS, bl.a. anslag for parametrisk ekstrapolering av OS, tidshorisont og pris.

I den justerte analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for nytt legemiddel, sammenliknet med dagens standard behandling: 1,45 millioner NOK med dagens maksimalpris og ■■■ millioner NOK med dagens LIS-pris for Opdivo.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Opdivo til behandling av metastatisk NSCLC av typen plateepitelkarsinom vil være om lag ■■■ millioner NOK i et etablert marked.

Legemiddelverket mener at nivolumab ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ med dagens LIS-pris på legemidlet. Merkostnad pr. vunnet QALY er vesentlig høyere enn hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling. Det er i hovedsak legemiddelprisen som påvirker resultatet mest.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (Nivolumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av nivolumab som andrelinjebehandling til pasienter med NSCLC av typen plateepitelkarsinom. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientene

Pasientene har lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom, og er tidligere behandlet med kjemoterapi. Om lag 250 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

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

Behandling

Nasjonalt handlingsprogram for lungekreft fra Helsedirektoratet gir behandlingsanbefalinger. Nesten 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig. Retningslinjenes anbefaling for medikamentell andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC av typen plateepitelkarsinom er docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke til pasienter med god allmenntilstand.

Nivolumab er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC av typen plateepitelkarsinom. Nivolumab er en PD-1 hemmer som utnytter kroppens eget immunsystem til å bekjempe kreftcellene. Nivolumab 3 mg/kg gis intravenøst hver 2. uke og behandlingen bør ifølge preparatomtalen fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Effekt

Tre pivotale studier med nivolumab til behandling av NSCLC av typen plateepitelkarsinom er gjennomført og publisert. I den helseøkonomiske modellen inngår data fra fase III-studien CheckMate 017. Dette er en åpen, randomisert, multinasjonal studie som omfatter 272 pasienter som hadde progrediert etter ett tidligere platinabasert regime. Studien sammenligner nivolumab med docetaxel. Primært endepunkt var total overlevelse (OS), og sekundære endepunkter var blant annet progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR).

Median OS var 9,2 måneder for nivolumab og 6 måneder for docetaxel (HR:0,59). Median PFS var 3,5 måneder for nivolumab og 2,8 måneder for docetaxel (HR:0,62).

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene er kronisk tretthet (fatigue), nedsatt appetitt og asteni. De alvorligste bivirkningene er immunrelaterte bivirkninger, som for eksempel pneumonitt og endokrine forstyrrelser, og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Overførbarheten av resultatene fra Checkmate 017 til norsk klinisk praksis vurderes å være god.

Kostnadseffektivitet

BMS har levert en helseøkonomisk analyse hvor behandling med nivolumab sammenlignes med dagens standard behandling, docetaxel. Analysen bygger på data hentet fra CheckMate 017, både pasientkarakteristika og effekt av nivolumab og docetaxel hentes fra studien. Tidshorisont i analysen er satt til 15 år.

Resultat av produsentens analyse

Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient.

| | Nivolumab | Docetaxel | Differanse |
|----------------------------|-----------|-----------|------------|
| Totale kostnader | 1 103 647 | 268 944 | 834 703 |
| Totale QALYs | 1,48 | 0,66 | 0,82 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 1 012 137 |

Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har noen innvendinger til analysen fra BMS, og har derfor gjort egne analyser ved bruk av firmaets analysemodell. Forutsetningene er de samme som i hovedanalysen til firmaet, bortsett fra følgende:

- Ekstrapolert parametrisk kurve av OS (spline)
- Tidshorisont 10 år
- Helsenyttedata basert på UK-tariff
- Nyttetap lungebetennelse
- Ny pris på nivolumab og docetaxel: LIS-pris 2015

Legemiddelverkets beregninger. Kostnader og helseeffekter per pasient.

| | Nivolumab | Docetaxel | Differanse |
|----------------------------|-----------|-----------|------------|
| Totale kostnader | ████████ | 229 386 | ████████ |
| Totale QALYs | 1,04 | 0,49 | 0,55 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | ████████ |

Med dagens LIS-pris er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) [REDACTED] [REDACTED] for nivolumab sammenlignet med docetaxel. Med dagens maksimalpris på nivolumab er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) i underkant av 1,5 millioner NOK.

Legemiddelverket mener at nivolumab ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ med dagens pris på legemidlet. Merkostnad pr. vunnet QALY er vesentlig høyere enn hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling. Det er i hovedsak legemiddelprisen som påvirker resultatet mest.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Opdivo til andrelinjebehandling av NSCLC av typen plateepitelkarsinom vil være om lag [REDACTED] millioner NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHALDFORTEGNELSE

| | |
|--|----|
| FORORD..... | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| 3-SIDERS SAMMENDRAG | 4 |
| LOGG..... | 9 |
| ORDLISTE..... | 10 |
| 1 BAKGRUNN | 11 |
| 1.1 LUNGEKREFT | 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 til nivolumab</i> | 13 |
| 1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i> | 13 |
| 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON | 14 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER | 14 |
| 2.1.1 <i>Pågående studier</i> | 16 |
| 3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON..... | 17 |
| 3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO)..... | 17 |
| 3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN..... | 18 |
| 4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE..... | 18 |
| 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER | 18 |
| 4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> | 19 |
| 4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i> | 19 |
| 4.1.3 <i>Intervensjon</i> | 19 |
| 4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i> | 20 |
| 4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)</i> | 20 |
| 4.1.6 <i>Kostnader (input data)</i> | 22 |
| 4.2 RESULTATER..... | 23 |
| 4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i> | 23 |
| 4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER | 23 |
| 4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE | 24 |
| 4.4.1 <i>Relevans av analysen mht. bestilt PICO</i> | 24 |
| 4.4.2 <i>Modellstruktur</i> | 24 |
| 4.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i> | 24 |
| 4.4.4 <i>Kostnadsdata</i> | 25 |
| 4.4.5 <i>Resultater av analysen</i> | 26 |
| 4.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i> | 26 |
| 4.5 OPPSUMMERING..... | 26 |
| 5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER..... | 26 |
| 5.1 KOSTNAD PER QALY VED ULIKE PRISNIVÅER..... | 27 |
| 6 BUDSJETTKONSEKVENSER | 28 |

| | | |
|---|--|----|
| 7 | DISKUSJON..... | 30 |
| 8 | KONKLUSJON..... | 31 |
| | REFERANSER | 32 |
| | VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN | 33 |
| | VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)..... | 37 |

LOGG

| | | |
|--|---|--|
| Bestilling: | <i>ID-nr 2015_006: Nivolumab i andrelinjebehandling av avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft</i> | |
| Forslagstiller: | Statens Legemiddelverk | |
| Legemiddelfirma: | Bristol-Myers Squibb (BMS) | |
| Preparat: | Opdivo | |
| Virkestoff: | Nivolumab | |
| Indikasjon: | Nivolumab BMS er indisert for behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom, etter tidligere kjemoterapi hos voksne. | |
| ATC-nr: | L01XC17 | |
| Prosess | | |
| | Saksbehandlingstid: | 87 dager |
| | Rapport ferdigstilt: | 04-01-2016 |
| | Utredere: | Christina Sivertsen Camilla Hjelm Randi Krontveit Helle Endresen |
| | Kliniske eksperter: | Reino Heikkilä, Helse Sør-Øst RHF Anne Siri Gløersen, Helse Sør-Øst RHF Martin Petersen, Helse Vest RHF Rune Hørgård Tilseth, Helse Vest RHF Øystein Fløtten, Helse Vest RHF Nina Helbekkmo, Helse Nord RHF Håkon Olav Leira, Helse Midt Norge RHF |
| Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten. | | |

ORDLISTE

| | |
|------|--|
| AIC | Akaike Informasjonskriterium |
| AUC | Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype |
| BIC | Bayesiansk Informasjonskriterium |
| HR | Hazard Ratio |
| ITT | Intention – to – treat |
| LYG | Vunne leveår |
| NOK | Norske kroner |
| OS | Totaloverlevelse |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| PICO | Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål |
| PSA | Probabilistisk sensitivitetsanalyse |
| QALY | Kvalitetsjusterte leveår |
| RCT | Randomisert kontrollert studie |

1 BAKGRUNN

1.1 Lungekreft

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge mens på verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen. I 2013 ble det registrert 2856 nye tilfeller, og samme år døde 2162 pasienter av denne sykdommen (1). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2010 ble 1559 lungekrefttilfeller påvist hos menn og 1267 hos kvinner. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens for kvinner har det vært en økning. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og i Norden regner en med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene (2). En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksposisjon, selv etter korrigering for røykevaner.

Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC), hvor NSCLC står for omtrent 85 % av alle tilfeller av lungekreft. Det er flere undergrupper av NSCLC, de navngis ut fra cellypen og de vanligste er: plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. I Norge som i andre vestlige land har andelen adenokarsinom økt og i 2007 var andelen på 29 %. Av de som ble diagnostisert med lungekreft i 2007 var det 18 % plateepitelkarsinom, 16 % med småcellet karsinom og 2 % med storcellet karsinom.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

At ikke-småcellet lungekreft av type plateepitelkarsinom (videre omtalt i rapporten som NSCLC plateepitelkarsinom), er en meget alvorlig tilstand underbygges av følgende 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 tilsvare 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 som angir livskvalitet pr. alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Tabell 1: Beregninger av alvorlighetsgrad

| | |
|--|------|
| Alder | 63 |
| Forventet QALE uten sykdom (udiskontert) | 15,5 |
| Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose) | 0,6 |
| Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap) | 15 |
| Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap) | 96 % |

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som meget alvorlig. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (3).

Ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom tilfredsstiller prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet.

1.3 Behandling

1.3.1 Behandling med nivolumab (Opdivo)

Indikasjon

Nivolumab er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom, etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

Virkningsmekanisme

Nivolumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler.

Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor).

Programmert celledød-1 reseptorer (PD-1) er en negativ regulator av T-celleaktivitet og er involvert i T-cellenes immunrespons. En av dens viktige funksjoner er å redusere autoimmunitet ved å blokkere immunreaksjon på kroppsegne celler. Tumorceller kan, som andre kroppsegne celler, uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellen og bremser aktiveringen av T-celler, immunresponsen og T-cellenes angrep på tumorcellene.

Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

Dosering

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

Doseeskalering eller – reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig.

Bivirkninger

Nivolumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopater, inkludert tyreoid lidelser og type I diabetes mellitus. 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

Helsedirektoratet oppdaterte i 2015 retningslinjer for behandling av lungekreft, «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom».

Nesten 70 % av alle pasienter med NSCL blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga. stadium IV (40 %) eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (30 %). Det er ønskelig at behandlingen likevel ikke kun er palliativ, men også livsforlengende. Retningslinjene anbefaler at pasienter med avansert sykdom får tilbud om inklusjon i kliniske studier, da det er vist at deltakelse i studier i seg selv gir bedre prognose. Pasienter i stadium III med dårlige prognostiske faktorer behandles på samme måte som stadium IV-sykdom. Pasienter i ECOG 2¹ eller dårligere er neppe aktuell for kurativ intendert behandling.

Retningslinjenes anbefaling for medikamentell andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC av typen plateepitelkarsinom er docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke til pasienter med god allmenntilstand. En mindre validert anbefaling er reinduksjon av tidligere gitt behandling hos pasienter som hadde respons i første linje og der residiv/progresjon er påvist > 3 md etter siste kur i første linje.

1.3.3 Behandlingsalternativer til nivolumab

For pasienter som har progrediert etter behandling med kjemoterapi i førstelinje, antas nivolumab å erstatte behandling med docetaxel. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter dette.

1.3.4 Pasientgrunnlag

BMS anslår i innsendt dokumentasjon at ca. 180 pasienter per år med metastatisk ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom er aktuelle for behandling med nivolumab. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener firmaets pasientanslag ved denne indikasjonen er noe lavt og trolig vil ligge på rundt 250 pasienter årlig.

Kliniske eksperter mener det vil i tillegg bli svært vanskelig å kun forholde seg til pasienter med plateepitelkarsinom dersom man ønsker å ta i bruk nivolumab på denne indikasjonen. Potensielt vil antallet pasienter utvikle seg til å bli omtrent alle med uheldelig NSCLC og ikke bare pasienter med plateepitelkarsinom. Det anslås at dette utgjør omtrent 1 500 pasienter årlig.

¹ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død). Nivå 2 vil si at pasienten kan ta vare på seg selv, men er ute av stand til å arbeide og er i aktivitet omtrent halvparten av tiden.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tre pivotale studier med nivolumab til behandling av plateepitelkarsinom er gjennomført og publisert, se tabell 2. Fase I-studien (CheckMate 003) og fase II-studien (CheckMate 063) vil ikke bli omtalt nærmere, det henvises til publiserte resultater for nærmere beskrivelse. I den helseøkonomiske modellen inngår data fra fase III-studien (CheckMate 017), den omtales nærmere under.

Tabell 2: Oversikt over kliniske studier for nivolumab

| Studie | Referanse | Populasjon | Intervensjon | Sammenlikning |
|---------------|-----------|---|--|--|
| CheckMate 003 | (4) | Flere ulike kreftdiagnoser, herunder 129 pasienter med ikke-plateepitelkarsinom og plateepitelkarsinom. 54 % av pasientene hadde fått ≥ 3 tidligere systemiske behandlinger. | Nivolumab 1 mg/kg, 3 mg/kg eller 10 mg/kg hver 2. uke. | - |
| CheckMate 063 | (5) | 127 pasienter med plateepitelkarsinom stadium IIIB eller IV. Progrediert etter førstelinje dublettbasert platinum kjemoterapi og i tillegg minst en systemisk behandling | Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke | - |
| CheckMate 017 | (6) | Avansert eller metastatisk plateepitelkarsinom. Progrediert etter én tidligere platinumbasert regime | Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke | Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uke |

CheckMate 017

I fase III-studien CheckMate 017 sammenlignes andrelinjebehandling med docetaxel direkte med nivolumab.

| | CheckMate 017 |
|--------|--|
| Design | Fase III Åpen studie Randomisert |

| | |
|----------------------|---|
| Pasientpopulasjon | Pasienter med stadium IIIB eller IV NSCLC av typen plateepitelkarsinom Tidligere behandlet med førstelinje platinabasert regime Alder ≥ 18 år ECOG status = 0 eller 1 Ekskludert: autoimmunsykdom, systemisk immunsuppresjon, tidligere behandling med T-celle ko-stimulering eller tidligere docetaxel behandling N = 272 |
| Intervensjon | Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke |
| Komparator | Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uke |
| Primære utfallsmål | Total overlevelse (OS) |
| Sekundære utfallsmål | Objektiv responsrate (ORR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) Pasientrapporterte utfall PD-L1 uttrykk som biomarkør for effekt Bivirkninger |

Randomisering var stratifisert i henhold til tidligere bruk av paclitaxel og geografisk region.

Tabell 4: Pasientkarakteristika CheckMate 017

| | Nivolumab (N = 135) | Docetaxel (N= 137) |
|---|---------------------|--------------------|
| Alder, median | 62 | 64 |
| Menn (%) | 82 % | 71 % |
| ECOG status | | |
| 0 | 20 % | 27 % |
| 1 | 79 % | 73 % |
| Metastase i sentralnervesystemet | 7 % | 6 % |
| Røykestatus | | |
| Tidligere eller nåværende røyker | 90 % | 94 % |
| Aldri røyket | 7 % | 5 % |
| Ukjent | 3 % | 1 % |
| Best respons for siste tidligere systemisk regime ifølge investigator | | |
| Komplett eller delvis respons | 36 % | 31 % |
| Stabil sykdom | 24 % | 34 % |
| Progressiv sykdom | 33 % | 30 % |
| Ukjent/ ikke rapportert | 7 % | 4 % |
| Gjennomsnittsvekt | 75,2 kg | |

Resultater effekt

Minimum oppfølgingstid i studien var omtrent 11 måneder for de resultatene som foreligger ved *database lock* 15. desember 2014. På det tidspunktet var det 16 % i nivolumab-gruppen og 2 % i docetaxel-gruppen som fortsatt fikk behandling med studiemedisin. Av de 272 pasientene som ble randomisert hadde 199 pasienter dødd på dette tidspunktet.

Median OS og PFS vises i tabell 5 sammen med hazard ratio estimert i en Kaplan Meier overlevelseskurve ved 12 md fra behandlingsstart. Objektiv respons var signifikant høyere med nivolumab enn med docetaxsel, 20 % (95 % KI 14 – 28) versus 9 % (95 % KI 5 – 15, $p=0,008$). I de PD-L1- positive subgruppene (1 %, 5 % og 10 %) viste både OS og PFS likhet med pasientene i primærpopulasjonen. Uttrykk av PD-L1 viste seg å ikke være en prognostisk faktor eller en prediktivfaktor for OS og PFS.

Tabell 5: Oppsummering av resultat av CheckMate 017

| Endepunkt | Nivolumab | Docetaxsel | HR |
|--------------|-------------|-------------|------|
| OS (median) | 9,2 md | 6 md | |
| Hendelser | 86 (63,7%) | 113 (82,5%) | 0,59 |
| PFS (median) | 3,5 md | 2,8 md | |
| Hendelser | 105 (77,8%) | 122 (89,1%) | 0,62 |

Resultater bivirkninger

I nivolumab-gruppen opplevde 7 % av pasientene bivirkninger av grad 3 eller 4, mens i docetaxsel-gruppen ble det rapportert inn at 55 % av pasientene hadde bivirkninger av grad 3 eller 4. De vanligste bivirkningene i nivolumab-gruppen var fatigue, nedsatt appetitt og asteni. Behandlingsstopp pga. bivirkninger skjedde hos 3 % av pasientene i nivolumab-gruppen og hos 10 % av pasientene i docetaxsel-gruppen. Det var ingen dødsfall knyttet til nivolumab, mens det var 3 dødsfall knyttet til docetaxsel.

Tabell 6: Forekomst av bivirkninger som forekom hos minst 5 % av pasientene i CheckMate 017

| Bivirkning | Nivolumab | Docetaxsel |
|---------------------|-----------|------------|
| Fatigue | 2,3 % | 8,5 % |
| Asteni | 0 % | 7 % |
| Dyspnoea | 5,3 % | 6,2 % |
| Pneumonia | 6,9 % | 6,2 % |
| Neutropenia | 0,8 % | 29,5 % |
| Febrile Neutropenia | 0 % | 10,1 % |

2.1.1 Pågående studier

Det pågår en rekke kliniske studier med nivolumab ved ulike krefttyper deriblant hos pasienter med NSCLC av andre histologiske typer enn plateepitelkarsinom (se ClinicalTrials.gov). Foreløpig har nivolumab kun indikasjon til behandling av NSCLC av typen plateepitelkarsinom og behandling av avansert melanom. Denne metodevurderingen omhandler kun bruk av nivolumab benyttet i andrelinje NSCLC av typen plateepitelkarsinom.

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Legemiddelverket har vurdert overførbarheten av data fra CheckMate 017 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 017 var median alder 63 år (range 39-85 år) og de fleste var menn (76 %), 6 % hadde metastaser i sentralnervesystemet, 24 % av pasientene hadde ECOG status 0 og 76 % hadde ECOG status 1. Det er vanlig i kreftstudier at pasienter med god allmenntilstand inkluderes. I norsk klinisk praksis vil det også være naturlig å vurdere pasienter med noe lavere funksjonsstatus, ECOG status 2. Bestemmelse av ECOG-status er et relativt unøyaktig verktøy, slik at man kan forvente behandling av pasienter i ECOG 2 status.

Legemiddelverket vurderer 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 studien gis nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke. Dette er i tråd med godkjent preparatomtale. Preparatomtalen anbefaler at behandling med nivolumab bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

I studien var minimum oppfølgingstid omtrent 11 måneder og median antall doser nivolumab var 8 doser (varierte fra 1 – 48). Ved analysetidspunktet var det 16 % av pasientene som fortsatt fikk behandling med nivolumab. I studien blir pasientene behandlet frem til sykdomsprogresjon. Klinikere mener at man må ta høyde for «pseudoprogresjon», dvs. forbigående progresjon av sykdommen før eventuell respons, men at dersom det vises billedmessig progresjon som følges av klinisk progresjon, seponeres medikamentet. Det virker derfor rimelig at analysen bygger på doseringen som ble brukt i studien og som videre er anbefalt i godkjent preparatomtale.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

I CheckMate 017 sammenlignes behandling med nivolumab direkte med docetaxel. Det antas at nivolumab vil erstatte bruk av docetaxel i andrelinjebehandling av NSCLC av typen plateepitelkarsinom i norsk klinisk praksis. Dosering av docetaxel er i tråd med godkjent preparatomtale; 75 mg/m² hver 3. uke.

Utfallsmål (O)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som OS og PFS 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. Tumorrespons ble vurdert ved bruk av RECIST versjon 1.1 etter 9 uker og deretter hver 6. uke.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

CheckMate 017 er en åpen, randomisert, internasjonal, multisenterstudie. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studien. Randomisering av inkluderte pasienter har sikret relativ lik fordeling av prognostiske faktorer i begge armene. Inkluderte pasienter i studien gjenspeiler norsk pasientpopulasjon. En svakhet med studien er at den ikke er blindet, det vil si at både deltagere og behandlende leger kjente til utfallet av randomiseringsprosedyren. Det kan ikke utelukkes at åpent design kan ha bidratt til systematiske skjevheter i utfallsvurderingen, blant annet for PFS og bivirkninger.

Oppsummering

Resultater fra CheckMate 017 utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for godkjent bruksområde ved avansert NSCLC av typen plateepitelkarsinom. CheckMate 017 studien vurderes generelt som en godt gjennomført studie med god metodologi og med effektresultater av god kvalitet.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

For å belyse nivolumab (Opdivo) sin kostnadseffektivitet har legemiddelfirmaet sendt inn en cost-utility-analyse (CUA). Denne baserer seg på en Markov modell som er utarbeidet av HERON, og som er tilpasset norske forhold av Wickstrøm & Langkilde ApS gjennom valg av pasientpopulasjon, ressursbruk og legemiddelpriser i modellen.

I denne modellen sammenlignes nivolumab med docetaxel som 2.linjebehandling hos pasienter med avansert NSCLC av typen plateepitelkarsinom. Modellen er designet med hensyn til å kunne fange opp både OS og PFS. Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

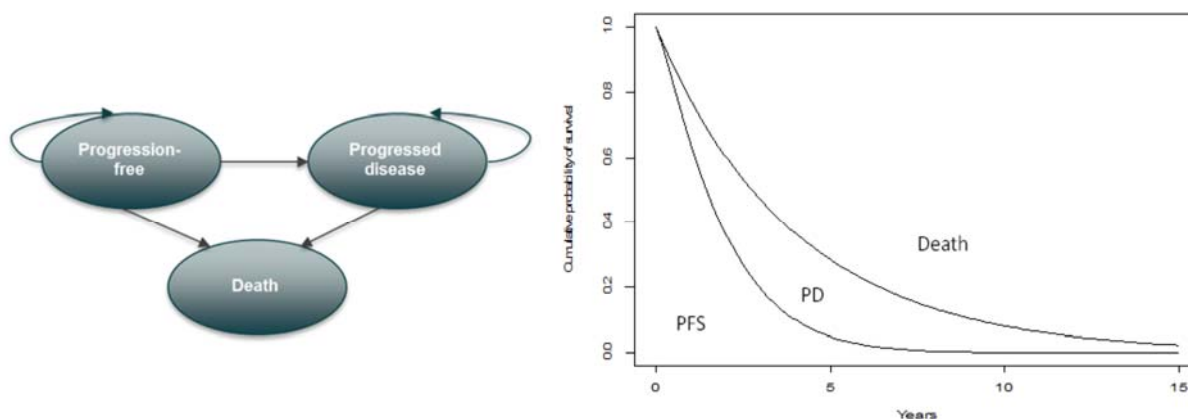
4.1 Modell, metode og forutsetninger

Analysene bygger på en Markov modell med tre stadier:

- PF (progresjonsfri sykdom)
- PD (progresdiert sykdom)
- død

Modellen går i firmaets base case analyser over 15 år, og har en sykluslengde på 1 uke. Hele populasjonen begynner ved modellens start i PF. Etter hver syklus kan populasjonen enten forbli i initialt stadium, eller gå over i et verre stadium. Død er modellert som et absorberende stadium.

Figur 1 Health state structure for the economic model



I firmas modell er det distribusjonen av kohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonen som defineres av det kumulative arealet under kurven med følgende formler: $PF = P(PFS,)$, $death = 1 - P(OS,)$ og $PD = P(OS) - P(PFS)$. Den kumulative overlevelseskurven er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden.

For hver av modellens tre stadier er det tilknyttet kostnader og nytteverdi (forventet livskvalitet). Kostnadene i tilstanden død er en engangskostnad som inntreer ved overgang til denne tilstanden.

Behandling med nivolumab (evt. komparator) gis kun i stadiet PF, ved overgang til PD begynner populasjonen på 3.linjebehandling. Disse legemidlene medfører kostnader i modellen, men er ikke gitt påvirkning på nytteverdier eller på overlevelse. Kostnadene til 3.linjebehandling er modellert som en engangskostnad ved overgang til PD.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er gjort med et begrenset samfunnsperspektiv, der kun de direkte kostnadene er inkludert.

4.1.2 Pasientpopulasjonen

Populasjonen i modellen er pasienter med avansert NSCLC av typen plateepitelkarsinom. Pasientkarakteristikken som er brukt i modellen er basert på pasientdata fra CheckMate 017.

4.1.3 Intervensjon

Intervensjonen er nivolumab (Opdivo) som gis i anbefalt dosering 3 mg/kg. Legemiddelet administreres som en times infusjon hver 14. dag.

Siden modellen kjøres som en kohortesimulasjon, brukes det i modellen en dose på 225,6 mg nivolumab basert på den gjennomsnittlige kroppsvekten i kohorten. I modellen brukes 6 hetteglass à 40 mg nivolumab ved hver infusjon (dvs. 6 hetteglass med 4 ml Opdivo).

4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)

Komparator er docetaxel som gis i anbefalt dose 75 mg per m². Legemiddelet administreres som en times infusjon hver 3. uke.

Doseringen av docetaxel er beregnet med utgangspunkt i en kroppsoverflate på 1,8 m², noe som innebærer bruk av en dose på 135 mg docetaxel. I modellen brukes 1 hetteglass å 160 mg docetaxel ved hver infusjon.

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt

Pasientdata for PFS og OS fra den åpne randomiserte fase III studien CheckMate 017 er anvendt for å framskrive overlevelseskurver utover oppfølgingstiden i studien. Primær og sekundærendepunktene er henholdsvis OS og PFS. Disse framskrivningene brukes i den helseøkonomiske modellen for å estimere overganger til de ulike stadiene i modellen. Flere ulike parametriske funksjoner er testet og evaluert. Algoritmen som ligger til grunn for valg av parametriske modell som passer best mulig pasientdataene fra CheckMate 017 er basert på anerkjent litteratur, og den følger også Legemiddelverkets retningslinjer for bruk av forløpsdata i helseøkonomiske analyser (7-9). Valg av parametriske funksjon er basert på testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH), goodness-of-fit tester (AIC, BIC), samsvar med Kaplan-Meier (KM) data, validering mot andre nivolumabstudier og registerdata samt klinisk plausibilitet.

Følgende parametriske funksjoner er testet: eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-normal, log-logistisk, generalisert gamma og proporsjonal hasard splinemodell.

For PFS ble antagelsen om proporsjonal hasard (PH) ikke ansett som oppfylt basert på flere plot og statistisk test. PFS kurven er sterkt påvirket av et tydelig fall de første ni ukene av oppfølgingstiden. Dette kan være et artefakt på grunn av studiedesign (første vurdering var etter ni uker), men en forsinket effekt av behandlingen på PFS kan ikke utelukkes. For å ta hensyn til dette ble to framgangsmåter forsøkt:

- Modell med korreksjon for tidsvarierende effekt (TVE) av behandling
- Modell hvor nivolumab- og docetaxelarmen parametriseres uavhengig av hverandre.

Flere ulike parametriske funksjoner ble vurdert og en modell basert på splinebasert hasardsmodell med to intermediære knuter og TVE ble valgt i basecase. Intermediære knuter er plassert på omtrent 1,8 og 4 måneder ut i oppfølgingstiden. Min og maks er henholdsvis omtrent 0,2 og 15,9 måneder.

Uavhengig parametrisering med log-normal for docetaxel og splinebasert hasard med en intermediær knute for nivolumab ble valgt som sensitivitetsanalyse for PFS.

For OS var det et krysningspunkt i logkumulativ hasardsplottet ved omtrent 1,8 måneder som trolig skyldtes to pasienter fra docetaxelarmen som ble sensurert tidlig (død) og to pasienter i nivolumabarmen som aldri fikk behandling. Sensitivitetsanalyse uten disse viste at PH antagelsen

var oppfylt. Videre ble en splinebasert hasardsmodell med to intermediære knuter vurdert å ha god tilpasning til dataene fra CheckMate 017. Knutene er plassert på omtrent 3,7 og 7,2 måneder med min og maks på henholdsvis 0,3 og 17,8 måneder. Siden PH ble ansett som oppfylt ble det testet modeller basert på docetakselarmen med hasard ratioen (HR) for OS fra CheckMate 017 (HR 0,59) lagt til for å beregne nivolumabarmen. Her ble log-logistisk funksjon valgt.

For å validere langtidsoverlevelsen ble splinemodellen og konstant HR log-logistiskmodellen validert mot registerdata fra det amerikanske Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). SEER er et amerikansk register, hvor man kan få ut OS rater på pasienter med NSCLC. Data er basert på en kohort av pasienter diagnostisert i 1994, pasientene følges i 17 år.

Det ble vurdert slik at splinemodellen grovt underpredikerte overlevelsen mot SEER dataene fra 5-10 år og fra 10-15 år. Firmaet angir at siden det er funnet en signifikant OS gevinst i CheckMate 017, er underpredikasjonen ikke klinisk plausibel, spesielt i nivolumabarmen. Dermed ble det valgt en konstant HR log-logistisk modell i basecase siden denne ble vurdert til å være mer i samsvar med data fra SEER i perioden fra 5 år og oppover.

Data fra registeret NLCA er også tilgjengelig som valideringskilde, men dette er ikke gjort fordi dette registeret bare har femårsdata.

Splinemodellen med to intermediære knuter er valgt som sensitivitetsanalyse. I tillegg er det en ikke-parametrisk funksjon mulig å velge som sensitivitetsanalyse. Her er data fra 0-1 år hentet fra KM data fra CheckMate 017, 1-3 år er fra CheckMate 003 for nivolumab og SEER for docetaxel og fra 3 år og framover er data utelukkende hentet fra SEER.

Bivirkninger

Frekvensen for bivirkninger er hentet fra CheckMate 017 nærmere omtalt i kapittel 2.

Bivirkninger og de relaterte kostnadene og nyttetap inngår i modellen den første uken, og kun den uken. Søker mener dette er et konservativt anslag.

Helsenytt

Nyttevektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i de ulike helsestadiene relatert til NSCLC plateepitelkarsinom ble målt med EQ-5D i CheckMate 017. Studiet inkluderte både et sykdomsspesifikt instrument og det generiske EQ-5D instrumentet, men nyttevektene forbundet med helsetilstandene ble basert på en svensk tariff som vist i tabellen under (10). Nyttetapet forbundet med bivirkninger er i hovedsak hentet fra annen litteratur (11, 12). Det totale nyttetapet for hver behandlingsarm er beregnet til -0,009 for nivolumab og -0,05 for docetaxel og påvirker den totale oppsamlede QALY en gang, den første uken i modellen.

Tabell 7: Nyttevekt og nyttetap knyttet til helsetilstandene og bivirkningene

| | |
|----------------------|-----------|
| Helsestadium | Nyttevekt |
| Progresjonsfri (PFS) | 0,841 |
| Progresjon (PD) | 0,764 |
| Bivirkning | Nyttetap |
| Fatigue | -0,07346 |

| | |
|---------------------|----------|
| Asthenia | -0,07346 |
| Dyspnoea | -0,05 |
| Pneumonia | -0,008 |
| Neutropenia | -0,08973 |
| Febrile Neutropenia | -0,09002 |

Bjurström et al 2014, Nafees et al 2008, Marti et al 2013

4.1.6 Kostnader (input data)

I modellen er det lagt til kostnader for stadiene PF og PD, samt overgangskostnader ved overgang til PD og død.

Legemiddelkostnader

I firmaets innsendte analyser er maksimal AUP eks. mva. brukt som legemiddelkostnad for nivolumab og docetaxsel. Dette ga følgende legemiddelkostnader:

- Nivolumab: 5.326 NOK per hetteglass (40 mg), dvs. 31.957 NOK per dose/dvs. per 14 dagers behandling.
- Docetaxsel: 4.268 NOK per hetteglass (160 mg), dvs. 4.268 NOK per dose/dvs. per 21 dagers behandling.

Hetteglass deles ikke, slik at kostnader knyttet til svinn er inkludert i modellen.

Behandlingslengden med nivolumab (evt. docetaxsel) avgjøres av hvor lenge pasientene forblir i stadiet PF. Median tid i PF er hhv. 3,7 md og 3,0 md for de to legemidlene.

Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnaden for infusjonen av legemidlene er basert på ISF (innsatsstyrt finansiering) sine estimerte kostnader for en poliklinisk konsultasjon (2015-verdi) Basert på dette er kostnaden per infusjon 2.612 NOK i modellen. Denne kostnaden påløper hver 2. uke for nivolumab og hver 3. uke for docetaxsel, i tråd med legemidlenes doseringsregime.

Bivirkningskostnader

Bivirkningskostnadene er også basert på ISF sine estimerte kostnader for de ulike bivirkningene.

Helsetilstandskostnader

For tilstandene PF og PD, inkluderer modellen estimerte kostnader for forbruk av helsetjenester forbundet med sykdommen. Disse kostnadene er hhv. 5.579 NOK og 16.531 NOK per måned for PF og PD. Begge tilstandene inkluderer kostnader knyttet til fastlegekonsultasjoner, palliativ pleie, bruk av stråleterapi, røntgen, CT og scintiografi. PD har også kostnader knyttet til bruk av oksygenbehandling, poliklinisk konsultasjon hos lungespesialist og blodoverføring. Forbruket av de ulike helsetjenestene varierer mellom de to tilstandene, og firmaet opplyser at forbruket er validert av kliniske eksperter.

Modellen inkluderer også kostnader ved overgang til tilstanden PD og død. Kostnadene ved overgang til PD inkluderer legemiddelkostnader til 3.linjebehandling, mens overgang til død er estimerte kostnader for pleie og omsorg i livets slutfase. Kostnadene er estimert til 53.898 per dødsfall.

Påfølgende legemiddelbehandling

Ved overgang til PD modelleres kostnadene til 3.linjebehandling som en engangskostnad. Andelen pasienter som får påfølgende behandling er hhv. 36 % og 30 % for nivolumab- og docetakselarmen, basert på tall fra CheckMate 017. Hvilke legemidler som brukes er basert på samme studie, men den estimerte behandlingstiden på 99 dager er basert på tall fra BMS.

4.2 Resultater

Resultatene under er fra søkers egen base case analyse og inkluderer kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY) og kostnad per vunnet leveår (LYG) i et betalers perspektiv, ekskludert mva.

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Tabell 8 viser resultatet av den kohortebaserte Markovsimuleringen mellom nivolumab og docetaxel som 2. linjebehandling. Modellen er simulert deterministisk og diskontert med 4% pr. år. Den estimerte merkostnaden pr. vunnet QALY er på over 1 million NOK i firmaets hovedanalyse, dette er over hva som vanligvis anses som kostnadseffektivt.

Tabell 8: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

| | Nivolumab | Docetaxel | Differanse |
|----------------------------------|-----------|-----------|----------------------|
| Totale kostnader | 1 103 647 | 268 944 | 834 703 |
| Totale leveår/ forventet levetid | 22, 4 md | 10,7 md | 11, 7 (LYG: 1,16) |
| Totale QALYs | 1,48 | 0,66 | 0,82 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 718 953 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 1 012 137 |

4.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Sensitivitetsanalyser

BMS har levert både deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser. De deterministiske sensitivitetsanalysene er utført som enveis sensitivitetsanalyser, og er presentert i Tornado-diagram som identifiserer hvilke parametre i modellen som i størst grad påvirker resultatene. De probabilistiske sensitivitetsanalysene er presentert som 'Cost-Effectiveness Scatter Plot' og 'Cost-Effectiveness Acceptability Curve' (CEAC).

I de deterministiske sensitivitetsanalysene blir inputvariablene variert opp og ned med 20 % eller med konfidensintervallet. Denne analysen indikerer at det er variasjon i følgende parametere som påvirker resultatene i størst grad: Parametrisk ekstrapolering, kroppsvekt, diskontering og nyttevekter. Legemiddelpris er ikke inkludert i denne sensitivitetsanalysen.

De probabilistiske sensitivitetsanalysene ble utført med 5000 iterasjoner. Begge analysene belyser at IKER er forbundet med høy usikkerhet. Det er docetaksel som med sannsynlighetsovervekt er den kostnadseffektive strategien så langt betalingsvilligheten er på 500 000 NOK pr. QALY. Kurvene krysser hverandre ved en betalingsvillighet på 1,1 mill. NOK hvilket betyr at det er først da nivolumab framstår som det foretrukne behandlingsalternativet.

Scenarioanalyse

BMS har også utført noen utvalgte scenarioanalyser for å belyse hvordan resultatene kan påvirkes. I følge deres framstilling av relevante scenarioer er det valg av parametrisering for OS og PFS utover studiedata som er mest usikkert i modellen. Deretter er tidsperspektiv, muligheten for vial sharing, ekskludering av nyttetap og prisrabatt på 5, 10 og 15% undersøkt. Endringer i flere av disse forutsetningene påvirker resultatene i vesentlig grad, og har potensiale for å inngå i legemiddelverkets egne beregninger.

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 *Relevans av analysen mht. bestilt PICO*

Legemiddelverket vurderer at analysen er relevant mht. til populasjon, intervensjon, sammenligningsalternativ (komparator) og utfallsmål.

4.4.2 *Modellstruktur*

Legemiddelverket vurderer at modellstrukturen er relevant og i hovedsak transparent. Valg av tidshorisont innebærer noe usikkerhet ettersom det pr. i dag ikke finnes langtidsdata. På grunn av usikkerheten knyttet til ekstrapolering av effektdata har Legemiddelverket valgt å anvende en 10 års tidshorisont.

4.4.3 *Effekt- og helsenyttedata i modellen*

Effekt

Det er en presis og transparent beskrivelse av algoritmen som ligger til grunn for valg parametrisert modell som passer best mulig pasientdataene fra CheckMate 017 basert på anerkjent litteratur, og den følger også Legemiddelverkets retningslinjer for bruk av forløpsdata i helseøkonomiske analyser (7-9).

Valgene rundt modellering av PFS er transparente, rimelige og godt dokumentert. Endring av metode for framskrivning har ubetydelig innvirkning på IKER.

Samlet sett er dokumentasjonen rundt valgene for OS transparente, men det er svakheter rundt valg av framskrivningsmodell for OS. Valideringen mot registeret SEER ble styrende for endelig valg av modell i firmaets analyse. Registerdata har svakheter som i dette tilfellet en blanding av ulike typer NCSLC og som gjør overførbarhet av langtidsoverlevelsen usikker. Legemiddelverket mener langtidsoverlevelse fra SEER ikke er egnet til å styre valg av parametrisert framskrivningsmodell for pasientdata fra CheckMate 017. Data fra registeret NLCA er også tilgjengelig som valideringskilde, men dette er ikke gjort fordi dette registeret bare har femårsdata.

Legemiddelverket mener at data fra NLCA kunne vært vurdert for den perioden det finnes data, dvs. 5 år. En log-logistisk fordeling gir en lang «hale» i generell overlevelse noe som kan synes urealistisk i denne sammenhengen gitt den alvorlige sykdommen. Valg av splinemodell gir en økning på vel 200 000 NOK i IKER noe som forklares av «halen» kortes ned ved dette valget. Den ikke-parametriske modellen med data fra diverse kilder gir omtrent samme IKER som splinemodellen, men denne anses å være for usikker da den kun anvender registerdata for langtidsframskrivning. Det største usikkerhetsmomentet rundt konstant HR log-logistisk funksjon er imidlertid at den HR man legger inn har meget stor betydning for IKER. Variasjon innen 95 % konfidensintervall for HR fra CheckMate 017 (95 % KI 0,44 – 0,79) gir en variasjon i IKER fra omtrent 670 000 til 2 mill NOK.

Helsenytte

Helsenyttedata var ikke godt beskrevet i de innsendte analysene og legemiddelverket ba om utfyllende dokumentasjon på dette. Legemiddelverket har valgt å bruke de britiske tariffene istedenfor de opprinnelige svenske. Dette fordi de svenske nyttevektene vurderes som urealistiske høye for den aktuelle pasientgruppen sammenlignet med de nyttevektene Legemiddelverket opererer med for en gjennomsnittlig frisk person i samme aldersgruppe. Den britiske tariffen er også mest utbredt og anvendt i lignende saker som legemiddelverket har vurdert. De nye nyttevektene er som følger: PF:0,75 og PD:0,59.

Nyttetapet for lungebetennelse synes å være underestimert sammenlignet med andre bivirkninger og med hensyn til konsekvensene det har for pasienten. Studien denne vekten er hentet fra framstår som lite relevant ettersom det er foreldre-vurdert nyttevurdering for sine spedbarn i et vaksineringsscenario. Dette er ikke representativt for en eldre og svært syk populasjon. Legemiddelverket har gjort et eget litteratursøk i denne sammenheng. Vi fant ikke et nyttetap som enkelt kan anvendes i modellen, men fant flere mer relevante kilder som beskriver nyttetap av lungebetennelse blant eldre som har både lengre varighet og av betydelig størrelse. Men ettersom nivolumab totalt sett har en noe bedre bivirkningsprofil pr. dags dato er det ikke kortidsbivirkninger som medfører størst usikkerhet, men langtidsbivirkninger som vi enda ikke har data på. Legemiddelverket har derfor justert opp nyttetapet for *pneumonia* tilsvarende *dyspnoea*, og påpeker at dette med sannsynlighetsovervekt fremdeles ikke reflekterer det faktiske nyttetapet for de pasientene som blir rammet av dette.

4.4.4 *Kostnadsdata*

Legemiddelverket anser de direkte kostnadsdata som plausible ettersom de er i hovedsak hentet fra relevante kilder. Legemiddelverket har imidlertid hentet inn LIS AUP for docetaxel som er betydelig lavere enn maks AUP. Dette har en liten betydning for kostnadseffektiviteten.

Det foreligger ikke gode data på ressursbruk i Norge. Ressursbruk i modellen er i stor grad basert på kliniske eksperter hvilket forårsaker usikkerhet. I mangel av bedre data godtar Legemiddelverket de anslagene som det norske ekspertpanelet har vurdert. Behandlingslengden i klinisk praksis versus de kliniske studier og den legemiddeløkonomiske modellen innebærer en del usikkerhet. I modellen antas det at pasienten tas av behandling ved progresjon, men om dette vil være klinisk praksis er usikkert. Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniske eksperter

angående dette. Det ble påpekt at det vil være problematisk å avslutte behandling dersom pasienten har god allmenntilstand eller ved pseudoprogresjon. Det er derfor en sannsynlighetsovervekt for at det vil tilbys flere infusjoner enn antatt. Modellen tillater å endre engangskostnad vedrørende påfølgende legemiddelbehandling til nivolumab og dette medfører en økning på IKER med om lag 50 000. Det er derimot ikke mulig å legge inn flere ekstra infusjoner når pasienten har god allmenntilstand eller ved pseudoprogresjon. Legemiddelverket har gjort egne beregninger som viser at flere infusjoner etter progresjon (som ved pseudoprogresjon) vil har potensiale til å medføre en betraktelig økning av IKER. Imidlertid er det vanskelig å sikkert tallfeste denne økningen, ettersom disse estimatene ikke har tatt hensyn til at en forlenget behandlingstid også kan generere nytte for pasienten.

4.4.5 Resultater av analysen

Legemiddelverket anser firmas beregnede IKER på om lag 1 mill NOK som usikker fordi beregninger bygger på enkelte svakt dokumenterte og/eller feilaktige antagelser. Legemiddelverket har derfor gjort egne beregninger som omtales nærmere i kapittel 5.

4.4.6 Sensitivitetsberegninger

Valg av scenario, variabler til sensitivitetsanalyse og størrelsen på variasjon er smale og svakt begrunnet. Legemiddelverket savner sensitivitetsanalyser hvor antall infusjoner justeres opp. Den høye legemiddelprisen vil ha størst betydning på IKER men inngår ikke i tornadodiagrammet. De probabilistiske sensitivitetsanalysene bekrefter at det er høy usikkerhet knyttet til IKER.

4.5 Oppsummering

Den innsendte modellen og parameterne som inngår er i hovedsak godt beskrevet. Basert på firmaets forutsetninger framstår ikke behandling med nivolumab som kostnadseffektiv sammenlignet med docetaxel. Merkostnad pr. vunnet kvalitetsjusterte leveår er *høyere enn* hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket mener at en rekke forutsetninger i analysen bør endres gitt usikkerheten som ligger til grunn og har derfor gjort egne beregninger basert på hva vi mener er sannsynlige antagelser som vist i kapittel 5.

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapittel 4.4. har vi gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i firmaets analyse bortsett fra endringer på følgende:

- Ekstrapolert parametrisk kurve av OS (spline)
- Tidshorisont 10 år
- Helsenyttedata basert på UK-tariff
- Nyttetap *pneumonia*
- Pris nivolumab: LIS-pris 2015
- Pris docetaxel: LIS-pris 2015

Resultater Legemiddelverkets analyse

Tabell 9: Legemiddelverkets beregninger. Kostnader og helseeffekter per pasient.

| | Nivolumab | Docetaxsel | IKER |
|----------------------------|------------|------------|------------|
| Totale kostnader | ██████████ | 229 386 | ██████████ |
| Totale QALYs | 1,04 | 0,49 | 0,55 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | ██████████ |

I våre egne beregninger blir kostnad per QALY noe høyere enn firmas basecase. I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER på ██████████ beregnet med LIS-pris for nivolumab. Med dagens maksimalpris er IKER på 1,45 millioner NOK. ██████████. Merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår er *vesentlig høyere enn* hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

Sensitivitetsanalyse

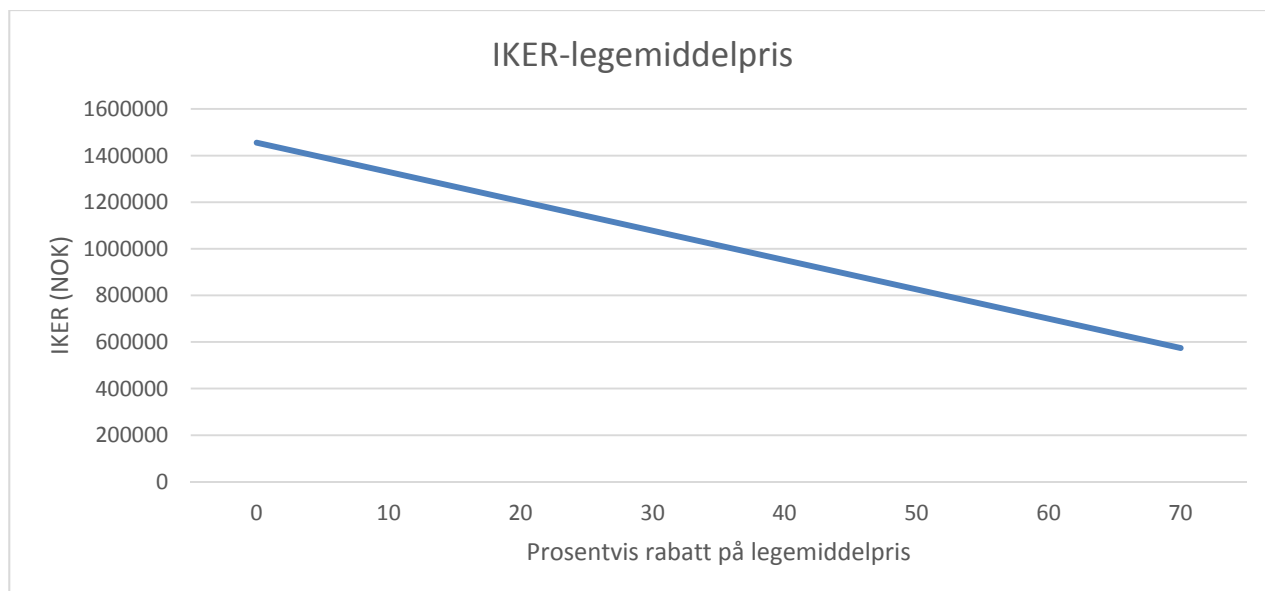
Legemiddelverket har også utført noen enveis sensitivitetsanalyser:

- Med å anta *vial sharing* reduseres IKER med om lag 60 000 NOK.
- Hvis alle mottar Nivolumab som påfølgende legemiddelbehandling som engangskostnad etter påvist progresjon øker IKER med om lag 50 000 NOK.
- Hvis vi legger inn kostnadene for to infusjoner med nivolumab i PD, øker IKER betydelig, men ettersom dette ikke tar hensyn til potensiell mereffekt og ikke er modellert på en optimal måte er disse beregningene meget usikre.
- Dersom vi anvender nyttevektene for PFS (0,65) og PD (0,47) rapportert i (11) øker IKER med om lag 200 000 NOK fra hovedanalysen til Legemiddelverket. Dette viser hvor følsom modellen er for nyttevektene.

5.1 Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer

BMS har priset nivolumab høyt og denne direkte legemiddelkostnaden har stor betydning for kostnadseffektiviteten. Figuren under viser en direkte sammenheng mellom eventuelle prisjusteringer på nivolumab 40mg (X-aksen) og IKER (Y-aksen).

Figur 2: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra makspris nivolumab



6 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

Budsjettkonsekvensen som ble levert av BMS tok utgangspunkt i at 85 % av alle lungekrefttilfeller er av typen NSCLC. Det antas at 20 % har plateepitelkarsinom, og at 50 % av pasientene er aktuelle for 2.linjebehandling. BMS estimerte en markedsandel på 60 % år 1, som synker til 50 % i år 2 til år 5. Disse antagelsene resulterte i 97 aktuelle pasienter og [redacted] det femte året. Legemiddelverket vurderer dette til en underestimering av antall pasienter og kostnader og har utført egne beregninger med følgende endringer:

- 100 % markedsandel hvis nivolumab blir anbefalt tatt i bruk
- 250 pasienter med plateepitelkarsinom i andrelinjebehandling
- Fratrekk kun for kostnader bespart fra behandling med docetaxsel
- LIS pris på docetaxsel og nivolumab

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med nivolumab i de første fem årene er presentert i tabell 9.

Tabell 9: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med nivolumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------|------|------|------|------|------|
| Nivolumab | 250 | 255 | 260 | 265 | 270 |
| Docetaxel besparelse | 250 | 255 | 260 | 265 | 270 |

Hvis en pasient behandles i et fullt år blir årskostnaden for nivolumab på om lag [redacted] sammenlignet med docetaxel på om lag 6 500 NOK.

Hvis en pasient behandles kun fram til median tid til progresjon blir kostnad per pasient for nivolumab på [redacted] sammenlignet med docetaxel på 2 200 NOK.

Forskjellen kommer til dels av noen uker lengre progresjonsfri overlevelse og forskjell i antall infusjoner per måned, men hovedsakelig av en betraktelig høyere legemiddelpris.

De estimerte budsjettvirkninger av behandling med nivolumab ifølge disse forutsetningene er presentert i tabell 10.

Tabell 10: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon

| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Nivolumab anbefalt tatt i bruk | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Docetaxel besparelse | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Budsjettvirkning av anbefaling | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Konklusjon budsjettkonsekvenser

Basert på data, antagelsene over, og dagens LIS-priser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [redacted] i det femte budsjettåret.

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har gitt tilbakemelding at det vil være vanskelig i klinisk praksis å kun gi behandling til pasienter med NSCLC plateepitelkarsinom, og ekskludere resten av pasientene med langtkommen NSCLC. På bakgrunn av dette anses det som sannsynlig at det vil forekomme store glidninger fra resten av pasientpopulasjonen i påvente av indikasjonutvidelse som forventes i 2016. Hvis vi tar høyde for potensielle utglidninger med å

øke pasientanslaget til 300 første året blir merkostnaden fra første og femte året [REDACTED] millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenkla.

Det forventes at MSD leverer dokumentasjon på Keytruda i begynnelsen av 2016 som samler hele NSCLC pasientgruppen. Budsjettkonsekvensene for den totale NSCLC pasientgruppen er betydelig større enn for NSCLC av typen plateepitelkarsinom alene.

7 DISKUSJON

Nivolumab har vist en klinisk relevant effekt for pasienter som ellers har en dårlig prognose, dvs. pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom, etter tidligere kjemoterapi.

En styrke ved den kliniske dokumentasjonen er at studien CheckMate 017 direkte sammenligner nivolumab og docetaxel. Studien viser at total overlevelse, responsrate og progresjonsfri overlevelse var signifikant bedre med nivolumab enn med docetaxel. Overførbarheten av resultatene fra denne studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god. Den største svakheten med den kliniske dokumentasjonen er at studien CheckMate 017 er åpen, og at data i all hovedsak er begrenset til denne studien. Foreløpig mangler det studier som sier noe om langtidseffekter ved bruk av nivolumab.

Legemiddelverket har vurdert modellen brukt i analysen som relevant. Det er usikkerhet knyttet til valg av parametrisering av OS, tidshorisont og nytteverdier. Firmaet valgte å ekstrapolere basert på registerdata. Dette kan være uheldig ettersom registeret ikke representerer den aktuelle pasientpopulasjonen. I mangel på langtidsdata og gitt alvorligheten til sykdommen synes også 15 års tidshorisont i modellen noe overestimert. Det er ikke dokumentert overlevelse av slik størrelse, eller at pasienten kan oppnå effekt i så lang tid etter progresjon og avsluttet behandling. Modellen var også sensitiv for valg av nyttevektstariff, og de svenske vektene i basecase ble valgt bort til fordel for UK-vektene. Dette fordi det er konsistent med tidligere vurderinger gjort av Legemiddelverket og framstår mer valide både med tanke på metode og utfallene på verdiene.

Dersom langtidsdata viser bedre langtidsoverlevelse og dokumenterer forlenget effekt etter behandling er avsluttet kan dette bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet. Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet er dersom langtidsdata avdekker mer/ flere betydelige alvorlige bivirkninger, at nyttevektene i sensitivitetsanalysen representerer den sanne nytten og at pasienter i klinisk praksis mottar behandling lengre enn modellert.

8 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at nivolumab ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ med dagens LIS-pris. Budsjettkonsekvensene er også av betydelig størrelse som kan føre til at annen mer kostnadseffektiv behandling blir foretrekket.

Statens legemiddelverk, 04-01-2016

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Kreftregisteret. Fakta om kreft - lungekreft 2015. Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Lungekreft/>.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2015. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/982/Lungekrefthandlingsprogram-IS-2337.pdf>.
3. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmoeconomic analysis, Masteroppgave UiO 2012. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
4. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2004-12. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3708. Epub 2015 Apr 20.
5. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):257-65. doi: 10.1016/S1473-0166(15)00054-9. Epub 2015 Feb 20.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31.
7. Bruk av forløpsdata i legemiddeløkonomiske analyser http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/retningslinjer_for_legemiddeløkonomiske_analyser/Lists/PageAttachments/default/NO/Bruk%20av%20forløpsdata%20per%2013%20april%202015.pdf2015.
8. Latimer NR. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. <http://www.nicedsu.org.uk>. 2011.
9. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002;21(15):2175-97.
10. Burström K, Sun S, Gerdtham U-G, Henriksson M, Johannesson M, Levin L-Å, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Quality of Life Research*. 2014;23(2):431-42.
11. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(84):84.
12. Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11(1):21.

VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges 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 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

In the SLV analysis of Opdivo in squamous NSCLC, a number of changes were made to the economic model submitted by BMS related to the evaluation of long-term cost and survival. BMS admits that all extrapolation is associated with uncertainty. In the submission, we accounted for this by assuming that patients will be treated until progression and by choosing the overall survival model which best predicted available data on Opdivo and NSCLC patients historically. Table 1 compares the predicted overall survival in the model and the Opdivo trials. Both the log-logistic and the spline model slightly overestimate survival compared to CheckMate 017, CA-209-003 and CA-209-063 data (for both docetaxel and Opdivo), however underestimate the 4 year survival on Opdivo (CA-209-003). In the CA-209-003 trial [REDACTED] of patient were alive at four years (compared to 13.2% predicted by the log-logistic model and 11.4% predicted by the spline model).

Table 1. Survival estimates in the model compared to data from nivolumab trials

| Data source | Curve | Proportion alive (%) | | | | | | | | | Median OS (months) |
|-------------------------------|--------------|----------------------|--------|-----------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|--------------------|
| | | 6 months | 1 year | 1.5 years | 2 years | 3 years | 4 years | 5 years | 10 years | 15 years | |
| Log-logistic (base case) | Nivolumab OS | 66.8% | 43.7% | 31.8% | 24.9% | 17.3% | 13.2% | 10.7% | 5.5% | 3.7% | 9.9 |
| | Docetaxel OS | 50.4% | 24.6% | 14.4% | 9.5% | 5.1% | 3.2% | 2.3% | 0.7% | 0.4% | 6.2 |
| 2-knot spline hazards | Nivolumab OS | 65.9% | 43.4% | 32.8% | 25.6% | 16.5% | 11.1% | 7.7% | 1.6% | 0.4% | 9.7 |
| | Docetaxel OS | 49.3% | 24.2% | 15.0% | 9.9% | 4.7% | 2.4% | 1.3% | 0.1% | 0.0% | 6 |
| CheckMate 017 | Nivolumab OS | 63.7% | 42.2% | 28% | - | - | - | - | - | - | 9.2 |
| (WCLC 2015) | Docetaxel OS | 50.4% | 23.7% | 13% | - | - | - | - | - | - | 6 |
| CA-209-003 (BMS Data on File) | Nivolumab OS | NA | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| CA-209-063 (WCLC 2015) | Nivolumab OS | 60% | 39% | 27% | - | - | - | - | - | - | 8.1 |

Furthermore, the model prediction was compared to registry data from SEERs (15 years follow-up). In general, the spline model has a much lower predicted conditional survival compared to SEERs data, while the log-logistic model is closer (table 2). From SEER data in table 2, it is seen that historically patients who survived 5 years after recurrence have a 30.4% (53.4×57.0%) change of surviving to year 15. In the spline model the chance is 0.7% on docetaxel and 5.5% on Opdivo. Using the log-logistic model, the conditional survival from year 5 to 15 is 17% on docetaxel and 35% on Opdivo, ie. we conservatively estimated that patients treated with Opdivo and surviving to year 5 would have approximately the same long-term outcome as patients with advanced lung cancer historically.

By choosing the spline model, the model predicts that the conditional survival for Opdivo will be much lower than that of other lung cancer patients (in the SEER registry), which would be illogical and an overly conservative approach to long-term prediction.

Table 2. Predicted conditional survival from 2-knot spline-based hazards and log-logistic parametric distribution

| Parametric survival model | Conditional survival for nivolumab (5 year to 10 year) | Conditional survival for docetaxel (5 year to 10 year) | Conditional survival for nivolumab (10 year to 15 year) | Conditional survival for docetaxel (10 year to 15 year) |
|---------------------------|--|--|---|---|
| SEER | 53.4% | | 57.0% | |
| 2-knot spline | 21% | 7% | 26% | 10% |
| Log-logistic | 52% | 33% | 68% | 52% |

In order to fully capture the long-term cost and quality adjusted survival of patients surviving on Opdivo treatment a 15 year horizon is a reasonable time horizon.

In the Keytruda decision published 2015-11-03 (treatment of advanced melanoma), the time horizon was adjusted (by SLV) from 10 to 20 years in order to capture the full long-term cost and benefits. The estimated 20 year gain in life-years was 1.2 and in QALY 0.7. The estimated 15 years analysis of Opdivo, predicts 1.16 life-years and 0.8 QALY, respectively. It is difficult to see the rationale for treating the two groups of cancer patients differently.

Budgetary consequences

SLV have performed their own budget impact analysis (BIM) for Opdivo in SQ NSCLC. SLV believe that the budgetary consequences are far larger than what is estimated by BMS. We acknowledge that an estimate of the budgetary consequences is associated with some degree of uncertainty. However, we are surprised by the approach taken by SLV. First, SLV assume Opdivo will be used in *all patients* (100%) in the relevant patient population (SQ NSCLC, second line) the year of introduction and the coming 5 years. I.e. no patients will not receive active treatment and no patients will be treated with other treatment alternatives – current nor future - in the market. Therefore, we think it is unrealistic to assume that Opdivo will be used in all patients the coming 5 years.

Furthermore, SLV stress that the budget impact will be even higher than these estimates (use in 100% of SQ NSCLC patients) since Opdivo will be used off label in patients with NSQ NSCLC. BMS believes that this estimate is irrelevant for the current process for SQ NSCLC and that the estimate can be considered speculative.