

Hurtig metodevurdering

Nivolumab (Opdivo).

Indikasjon IX:

Behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

19-02-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av nivolumab i henhold til bestilling «ID2016_095 andrelinjebehandling av inoperabel eller metastatisk blærekreft (urotelkarsinom)» og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Nivolumab er et legemiddel til behandling av urotelialt karsinom. Den generelle kliniske effekten ved behandling av urotelialt karsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200-225 pasienter er aktuelle for andrelinjes behandling med nivolumab hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb (BMS).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis behandles pasienter med urotelialt karsinom i andrelinje hovedsakelig med karboplatin/paklitaxel eller Javlor (vinflunin). Effekten av nivolumab er dokumentert gjennom CheckMate 275, en enarmet fase II studie. De helseøkonomiske analysene innsendt av BMS tar utgangspunkt i vinflunin som komparator gjennom en indirekte sammenligning (STC), analysen inneholder også en sammenlikning av nivolumab og Keytruda (pembrolizumab).

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at urotelialt karsinom for denne populasjonen behandlet med vinflunin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert innsendt STC som bedre egnet til å sammenligne effekt av nivolumab med pembrolizumab, enn til å sammenligne effekt av nivolumab med vinflunin. Basert på tilsendt STC, tidligere vurderinger og en vurdering av likheter mellom molekylene, mener Legemiddelverket at grunnlaget for å hevde effekt- og bivirkningslikhet er noe usikkert, men tilstrekkelig til at det kan antas likeverdig effekt mellom nivolumab og pembrolizumab for den aktuelle indikasjonen. Basert på dette blir det vurdert som rimelig at nivolumab kan inkluderes i det aktuelle LIS-anbudet sammen med pembrolizumab.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pembrolizumab ved behandling av urotelialt karsinom ble i metodevurderingen av pembrolizumab beregnet til om lag 178 millioner NOK per år i år fem (maks

AUP). Tilsvarende tall basert på LIS AUP er ■■■ millioner NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom nivolumab besluttes innført og inkluderes i anbud sammen med pembrolizumab, kan det oppnås ytterligere rabatt. Budsjettvirkningene vil da bli redusert.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 UROTELIALT KARSINOM	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV UROTELIALT KARSINOM FOR PASIENTER SOM TIDLIGERE ER BEHANDLET MED PLATINABASERT KJEMOTERAPI ..	10
1.4.1 <i>Behandling med Opdivo (nivolumab)</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
1.4.4 <i>Behandling med Keytruda (pembrolizumab)</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
3 PICO.....	18
3.1 PASIENTPOPULASJON	18
3.2 INTERVENSJON	19
3.3 KOMPARATOR.....	20
3.4 UTFALLSMÅL.....	20
3.4.1 <i>Effekt</i>	20
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	22
4 ØKONOMISK ANALYSE	23
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	24
6 DISKUSJON	25
REFERANSER.....	28
APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	29

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN33

LOGG

Bestilling:	ID2016_095 andrelinjebehandling av inoperabel eller metastatisk blærekreft (urotelkarsinom)
Forslagstiller:	
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Preparat:	Opdivo
Virkestoff:	Nivolumab
Indikasjon:	Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.
ATC-nr:	L01XC17
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	04-11-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-07-2017
Klinikere kontaktet for første gang	15-09-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-12-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	NA
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt:	19-02-2018
Saksbehandlingstid:	217 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Fredrik Holmboe Bjørn Oddvar Strøm Ingrid Bettum Anja Schiel
Kliniske eksperter:	Svein Inge Helle Daniel Heinrich
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AE	Adverse event (uønsket hendelse)
AIC	Akaike's Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgpris
BIC	Bayesian Information Criterion
BIRC	Blinded Independent Review Committee
BSC	Best supportive care
DOR	Responsvareighet (duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative oncology group
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
ICER	Inkrementell kost-effektivitetsratio
ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
KN045	KeyNote 045
LIS	Legemiddelinnkjøps samarbeidet
NOK	Norske kroner
ORR	Objektiv responsrate
OS	Overall survival (totaloverlevelse)
PD	Progresdiert sykdom (progressive disease)
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALE	Quality adjusted life expectancy
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
STC	Simulated treatment comparison

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Pasienter med urotelialt karsinom med tilbakefall etter platinumbasert kjemoterapi har få behandlingsalternativer. BMS søker refusjon for PD-1 hemmeren nivolumab på denne indikasjonen basert på CheckMate 275, en enarmet fase II studie. Firmaet har brukt en indirekte sammenligning (STC, simulated treatment comparison) for å sammenligne nivolumab med vinflunin, STCen inneholder også en sammenlikning av pembrolizumab og nivolumab. Legemiddelverket anser tilsendt dokumentasjonsgrunnlag som bedre egnet for å kunne evaluere effektivitet mellom nivolumab og pembrolizumab enn effektforskjeller mellom nivolumab og vinflunin. Legemiddelverket har derfor gjennomført en kostnadsminimeringstilnærming for nivolumab sammenliknet med pembrolizumab.

1.2 UROTELIALT KARSINOM

Urotelialt karsinom i blæren (blærekreft) er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakreft, samt den fjerde hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn (insidens menn:kvinner er 3:1). Sykdommen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder, gjennomsnittsalder på diagnosetidspunkt er ifølge norske kliniske eksperter rundt 70 år. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med svært gode muligheter for helbredelse, men disse pasientene er likevel utsatt for residivrisiko og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut. Flere livsstils- og miljømessige faktorer er kjent for å disponere for blærekreft, hvorav røyking og yrkeseksponering (visse industrier) er de viktigste (1).

I 2015 ble det registrert 1731 nye tilfeller av kreft i urinblære, urinrør og urinleder i Norge, hvorav de aller fleste tilfellene var lokalisert til blæren. Ved utgangen av 2015 levde 13382 personer i Norge med diagnosen blære-, urinleder eller urinrørskreft (2).

Hos ca. 25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag (stadium T2-4) og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene (stadium, N1-3) på diagnosetidspunktet. Dette representerer en langt mer alvorlig sykdom, som selv etter omfattende behandling er den største bidragsyteren sykdomsgruppens mortalitet (1). I 2015 døde 373 pasienter av kreft i urinblære, urinleder eller urinrør (2).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nivolumab vil brukes til behandling av urotelialt karsinom etter progresjon på platinabasert kjemoterapi, som anses som alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har kvantifisert alvorlighetsgrad ved beregning av absolutt prognosetap. Disse finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY for pasienter i behandling av urotelialt karsinom etter progresjon på platinabasert kjemoterapi.

1.4 BEHANDLING AV UROTELIALT KARSINOM FOR PASIENTER SOM TIDLIGERE ER BEHANDLET MED PLATINABASERT KJEMOTERAPI

1.4.1 Behandling med Opdivo (nivolumab)

- Indikasjon

Melanom

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

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

Nyrecellekarsinom (RCC)

Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.

Klassisk Hodgkins lymfom (klassisk HL)

Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin.

Plateepitelkreft i hode og hals (SCCHN)

Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av plateepitelkreft i hode og hals hos voksne med progresjon under eller etter platinabasert behandling.

Urotelialt karsinom

Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.

Indikasjonen i siste ledd er relevant for gjeldende rapport (3).

- Virkningsmekanisme
Nivolumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Nivolumab er et 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-cellen. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes (3).

- Doserings
Nivolumab skal administreres som intravenøs infusjon over 60 minutter hver 2. uke, med dosering 3 mg/kg. Det behandles så lenge klinisk nytte er observert eller til uakseptabel toksisitet (3).
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene observert ved behandling med nivolumab er som følger: Blod/lymfe: Nøytropeni. Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Hud: Utslett, kløe. Undersøkelser: Økt ASAT, økt ALAT, økt alkalisk fosfatase, økt lipase, økt amylase, hypokalsemi, økt kreatinin, hyperglykemi, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi, hyperkalsemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypomagnesemi, hyponatremi. Øvrige: Fatigue (3).

Alvorlige immunrelaterte bivirkninger er observert ved behandling med nivolumab.

Det henvises til SPC for «Opdivo» for ytterligere informasjon (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet oppdaterte i 2016 retningslinjene for behandling av blærekreft (1). Sykdommen har høy kurasjonsrate, men har også høy residivfrekvens. Pasienter som ikke kan behandles kurativt pga. sykdomsutbredelse, allmenntilstand eller komorbiditet, behandles palliativt med kjemoterapi.

Pasienter som fortsatt har en relativt god ECOG-status¹ (ECOG \leq 1) med progresjon under cisplatin-basert kjemoterapi eller residiv innen 6 måneder etter avsluttet cisplatin-basert kjemoterapi, kan være aktuelle for andrelinjes kjemoterapi. Det er sparsomt med dokumentasjon for denne problemstillingen. Per dags dato er vinflunin det eneste godkjente preparatet i andrelinjes behandling og kan tilbys yngre pasienter med god almenntilstand. Kombinasjonen karboplatin/paklitaksel kan være et alternativ.

Med utgangspunkt i fase III studier foreligger det ingen klar anbefaling for andrelinjes behandling.

Europeiske retningslinjer anbefaler også vinflunin som eneste godkjente preparat i andrelinjes behandling (vinflunin er imidlertid ikke godkjent for denne indikasjonen i USA) (4).

Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med anvender enten vinflunin (eventuelt i kombinasjon med gemcitabin) eller en kombinasjon av karboplatin og paklitaksel som

¹ECOG (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.

annenlinjes kjemoterapibehandling. Alternativt benyttes monoterapi av enten paklitaksel eller docetaksel hos enkelte pasienter.

1.4.3 Komparator

Legemiddelverket antar at både vinflunin og karboplatin/paklitaksel kombinasjonene vil kunne fortregnes i andrelinjes behandling. Med vekt på at vinflunin er det eneste legemidlet med indikasjon for behandling av urotelialt karsinom etter at tidligere platinabasert regime har mislyktes, valgte BMS vinflunin som komparator i innsendt helseøkonomisk analyse.

Vinflunin, et 3. generasjons vinka-alkaloid, er testet mot "best supportive care" (BSC) i en randomisert faste III-studie hos pasienter tidligere behandlet med platinumbasert kjemoterapi. Studien viste en total responsrate på 8,6 % i vinflunin-armen (n=357, 6,9 md. vs. 4,3 md., p=0,04).

Karboplatin/paklitaksel en relevant komparator, men det er sparsomt med kliniske data for denne kombinasjonen. Handlingsprogrammet for blærekreft refererer til en fase-II studie med ukentlig administrasjon av karboplatin/paklitaksel (n=32, ORR 32,3%, median overlevelse 7,9 md.) (5).

Pembrolizumab er metodevurdert parallelt med nivolumab for tilsvarende indikasjon. Den metodevurderingen er basert på en randomisert kontrollert fase III studie der pembrolizumab sammenlignes med vinflunin. Basert på vurderinger senere i rapporten, anser Legemiddelverket pembrolizumab som korrekt komparator i denne rapporten.

1.4.4 Behandling med Keytruda (pembrolizumab)

- *Indikasjon*
- Som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.
- *Virkningsmekanisme*

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Pembrolizumab er et 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. Pembrolizumab 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 (6).
- *Dosering*

Dosering: Keytruda skal administreres som intravenøs infusjon over 30 minutter hver 3. uke. Anbefalt dose av Keytruda er:

 - 200 mg for pasienter med NSCLC som tidligere ikke er behandlet med kjemoterapi eller for cHL eller for pasienter med urotelialt karsinom.

- 2 mg/kg for pasienter med NSCLC som tidligere er behandlet med kjemoterapi eller for pasienter med melanom (6).

For aktuell indikasjon behandlet i denne rapporten gjelder dosering som nevnt i første punkt (200 mg fast dose over 30 minutter hver 3.uke).

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling med pembrolizumab er diaré, kvalme, utslett, kløe og fatigue (6).

Det henvises til SPC for «Keytruda» for ytterligere informasjon (6).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

BMS har gjennomført litteratursøk i MEDLINE®, Embase og Cochrane Central Register of Controlled Trials via Ovid, samt gjennomgått konferanseabstract og aktuelle studier registrert i clinicaltrials.gov.

Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Det ble søkt etter publikasjoner som dokumenterte «*efficacy and safety of interventions for the second-line treatment of advanced, metastatic or unresectable urothelial carcinoma as defined by the PICOS (population, interventions, comparators, outcomes, and study design)*». Kriterier for PICO, studiedesign, språk og publikasjonsdato var predefinert. Søket resulterte i identifikasjon av 34 studier hvorav 5 var randomiserte kontrollerte studier. Av de identifiserte studiene var det kun disse 5 som ble benyttet i en indirekte sammenligning for å evaluere effekten av vinflunin som komparator til nivolumab.

BMS har sendt inn beskrivelse av to studier som inngår i de kliniske utprøvingene av nivolumab, CheckMate 032 og CheckMate 275. Det er kun CheckMate 275 som inngår i STCen og således i de helseøkonomiske analysene evaluert i denne rapporten og vil utdypes i ytterligere detalj i avsnittene som følger. CheckMate 032 er en enarmet fase I/II studie som evaluerer nivolumab og kombinasjonen nivolumab/ipilimumab i ulike konsentrasjoner og ulike krefttyper. Denne studien vil ikke gjengis nærmere i denne rapporten.

Siden det ikke ble identifisert noen studier med nivolumab som hadde felles komparator med noen av de andre relevante studiene (for urotelialt karsinom er det ikke gjennomført randomiserte kontrollerte studier av nivolumab), var det ikke mulig å danne et sammenhengende nettverk av studier. Det ble derfor ansett som nødvendig å basere den indirekte sammenligningen på alternative, statistiske metoder.

Basert på resultatet fra litteratursøket har BMS identifiserte følgende studier som relevante for en indirekte sammenlikning:

Bellmunt 2009 (7), en fase III studie som dokumenterte effekten av vinflunin med BSC (best standard of care).

Holmsten 2016 (8), en retrospektiv, multisenter analyse av effekten av vinflunin i den nordiske befolkningen.

Bellmunt 2017 (9), en randomisert, kontrollert, åpen studie for å evaluere effekten av en annen PD-1 hemmer (pembrolizumab) mot vinflunin.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble brukt i STCen.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
CheckMate 275	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platina-basert kjemoterapi	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke n=270	Enarmet studie	Responstrate (ORR per BIRC) i ITT og stratifisert basert på PD-L1 uttrykk	Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS), responstrate (ORR, utprøver) i ITT og stratifisert basert på PD-L1 uttrykk.
Bellmunt 2009 (7)	Pasienter med progrediert overgangsepitelkarsinom i urinveiene etter tidligere platina-basert kjemoterapi	Vinflunin + BSC n=257	BSC n=117	Totaloverlevelse (OS)	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Sykdomskontroll (CR+PR+SD)
Bellmunt 2017/ KEYNOTE-045 (KN045) (9)	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platina-basert kjemoterapi	Pembrolizumab 200 mg hver 3.uke n=270	Utprøvers valg av: Docetaxel: 75mg/m ² n=84, Paclitaxel: 175mg/m ² n=84 eller Vinflunine: 320mg/m ² n=87, hver 3. uke	Totaloverlevelse (OS) Progresjonsfri overlevelse (PFS), inkl basert på PD-L1 uttrykk	Sikkerhet Responstrate (ORR), respons varighet (DOR) og PFS (inkl PFS per tid) basert på PD-L1 uttrykk
Holmsten 2016 (8)	De 100 første mUC pasientene ved tre nordiske kreftsentre (median alder, 68 år)	Vinflunin hver 3. uke (start dosen var 280 mg/m ² i 46% av pasientene)	n.a.	Retrospektiv studie: Evaluere behandlingsmønster, respons, overlevelsesparametere og bivirkninger	

Indirekte sammenligning (STC)

Da BMS ikke fant studier som kunne knyttes sammen med nivolumab ved hjelp av en felles komparator, men hadde individuelle pasientdata (IPD) tilgjengelig for nivolumab fra CheckMate 275, ble det utført en STC (simulated treatment comparison) for fire ulike sammenligninger:

Nivolumab vs. vinflunin basert på studiepopulasjone fra Bellmunt 2009

Nivolumab vs. vinflunin basert på studiepopulasjonen fra Holmsten 2016

Nivolumab vs. kjemoterapi («investigator's choice» armen fra Keynote-045, Bellmunt 2017)

Nivolumab vs. pembrolizumab (basert på pembrolizumab armen fra Keynote-045, Bellmunt 2017)

BMS har valgt å benytte følgende effektmodifikatorer/ prognostiske faktorer for utfallsregresjonsmodellen i STC:

ECOG	≥ 1 vs < 1
Levermetastaser	Ja/nei
Kjønn	Andel menn
Alder	≥ 65 vs < 65 år

PD-L1 status ble ikke inkludert i den prognostiske modellen.

Det er ikke tilsendt begrunnelse for valg av disse, men det vises til «targeted literature review and expert opinion».

Det ble utviklet regresjonsmodeller for PFS og OS som en funksjon av de overnevnte kovariater ved bruk av IPD ved å anta ulike alternative parametriske overlevelsesfunksjoner. For hver parametriske overlevelsesmodell, ble PFS og OS for nivolumab predikert basert på komparatorstudiens pasientkarakteristika for de fire kovariatene (det ble benyttet gjennomsnittet av den prognostiske faktoren i komparatorstudien). Dersom en komparatorstudie manglet rapportering av variabelen, ble denne variabelen utelatt fra regresjonsmodellen.

Parametrisk modell ble valgt basert på beste tilpasning (AIC), og det er utført sensitivitetsanalyser ved bruk av alternative parametriske overlevelseskurver. De justerte overlevelseskurvene ble deretter sammenlignet med den publiserte komparatorarmen for hver enkelt sammenligning.

Pågående studier

Det pågår for tiden svært mange studier som tester check point inhibitorer, enten alene eller sammen med andre legemidler for behandling av ulike kreftformer, inkludert urotelialt karsinom.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte kliniske dokumentasjonen for nivolumab er basert på CheckMate 275. CheckMate 275 er en enarmet studie som lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse og er dermed vurdert tilstrekkelig til å dokumentere at nytten av nivolumab er større enn risikoen hos pasienter med urotelialt karsinom. Studien sier ingenting om effekten av nivolumab i forhold til de mest relevante behandlingsalternativene som gis til dagens pasienter. BMS har foretatt et litteratursøk for å identifisere relevante publikasjoner og har utført en indirekte sammenligning av nivolumab vs. vinflunin og nivolumab vs. pembrolizumab. Legemiddelverket aksepterer litteratursøket og anser de identifiserte studiene som relevante.

Sammenligning av nivolumab og vinflunin er basert på en uankret (dvs. uten felles komparator) indirekte sammenligning, noe som krever tilpasning for alle prognostiske variabler og faktorer som kan påvirke effekten. I en STC (eller MAIC) vil pasientkarakteristika bli tilpasset komparatorstudien, da metoden gir en prediksjon av hvordan legemidlet (nivolumab) ville oppført seg dersom det var inkludert i komparatorstudien. Det vil si at pasientpopulasjonen i komparatorstudien er mer representativ for behandlingspopulasjonen enn pasientene i nivolumabstudien. I tillegg er det optimalt med tilgang til alle tilgjengelig baseline karakteristika på pasientnivå i begge studier, både prognostiske og prediktive, for å kunne gjøre en korrekt justering når det gjøres en sammenlikning av ulike virkemekanismer. Videre er det uklart om en justering for baseline karakteristika er korrekt hvis en antagelse om en proporsjonal hasard ikke er oppfylt.

Et legemiddels effekt er en konsekvens av interaksjonen mellom legemiddelmolekylet og patofysiologien hos subjektet hvor det administreres. Legemiddelverket viser til nylig publiserte studier hvor det ble gjort en sammenligning av pembrolizumab og nivolumab. Studiene konkluderer med at basert på både tilgjengelig dokumentasjon og egenskapene til disse to antistoffene er det usannsynlig at det skal være klinisk relevant forskjell mellom legemidlene. Kliniske forskjeller mellom pembrolizumab og nivolumab synes å være et resultat av forskjeller i studiedesign og pasientpopulasjon. Studiene konkluderer videre med at det er rimelig å akseptere likeverdighet mellom de to antistoffene (10, 11).

Tilsendt STC omfatter en indirekte sammenlikning av nivolumab og pembrolizumab. Basert på en generell antagelse om tilsvarende virkemekanisme mellom disse to PD-1 hemmerne er det rimelig å anta at forutsetningen om proporsjonal hasard er oppfylt. Den innsendte kliniske dokumentasjonen ansees derfor bedre egnet til å kunne anta tilsvarende effekt mellom nivolumab og pembrolizumab i urotelialt karsinom, enn å sammenlikne effekt mellom nivolumab og vinflunin.

Siden den helseøkonomiske modellen er basert på den indirekte sammenligningen mot vinflunin, har Legemiddelverket ikke validert eller godtatt innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendt modell.

Legemiddelverket har parallelt med denne saken utredet pembrolizumab for samme indikasjon. Legemiddelverket sammenligner derfor nivolumab med pembrolizumab videre i rapporten.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket har bedt norske klinikere om å definere pasienter som i dag behandles med andrelinjes kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platina-basert kjemoterapi. Norske klinikere anslår dette til ca. 200-225 pasienter årlig.

Gjennomsnittsalder for diagnostisert urotelialt karsinom er 69 år for menn og 71 år for kvinner (median) (2). Grunnet faktorer som begrenser bruk av kjemoterapi hos eldre pasienter, estimerer kliniske eksperter at gjennomsnittsalderen for oppstart av andrelinjes kjemoterapibehandling er rundt 60-65 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen for nivolumab er hentet fra CheckMate 275, tabell 2 gir en oppsummering av pasientkarakteristika for hele «intention to treat» populasjonen.

Tabell 2: Pasientkarakteristika (ITT) fra CheckMate 275 (12)

	CheckMate 275 (n=270)
Alder (median)	66
Kjønn (andel menn)	78,1%
ECOG funksjonsstatus	
0	53,7%
≥1	46,3%
Viseral sykdom	84,1%
Levermetastaser	27,8%
Hemoglobin <100 g/L	18%
PD-L1 uttrykk ≥1%	45,9%

Alle pasientene i studien hadde progresjon på tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi, dette inkluderte en gruppe som hadde fått adjuvant eller neoadjuvant behandling. Majoriteten hadde kun gjennomgått førstelinjes behandling, men det var en andel som hadde fått to tidligere linjer før inklusjon i CheckMate 275. For sistnevnte gruppe var det et inklusjonskrav at de ikke hadde levermetastaser. Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra de kliniske studiene på urotelialt karsinom (3).

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket aksepterer pasientpopulasjonen som relevant for norsk klinisk praksis, men påpeker at informasjon om baseline karakteristika for de inkluderte pasientene er noe begrenset og for eksempel ikke inneholder lokasjon av primærtumor og røykestatus, noe som kan ha prognostisk betydning.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Nivolumab forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale dvs. som monoterapibehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platina-basert kjemoterapi med dosering 3 mg/kg hver 2. uke.

I følge preparatomtalen behandles det så lenge det er observert en klinisk fordel eller til uakseptabel toksisitet (3). Preparatet er foreløpig ikke tatt i bruk utenfor kliniske studier og det er derfor ikke etablert noen klinisk praksis i Norge. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at samtlige kvalifiserte pasienter først vil behandles i 8 uker før første kontroll, for deretter å behandle ytterligere 8 uker for å unngå å overse pseudoprogresjon. Deretter vil kun pasienter uten progresjon behandles videre. De fleste pasienter med respons på nivolumab vil behandles i over ett år, med maksimal behandlingstid på to år. Klinikernes anser at pasienter med komplett respons kan stoppe behandling tidligere. Pasienter som tidligere har respondert på nivolumab vil kunne rebehandles ved tilbakefall.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I CheckMate 275 studien ble nivolumab gitt som behandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platina-basert kjemoterapi eller tilbakefall innen 12 md. på adjuvant/neoadjuvant platina-basert behandling, dosering 3 mg/kg hver 2. uke. Behandlingen ble fortsatt så lenge klinisk fordel ble observert eller til pasienten fikk uakseptabel toksisitet (pasientene kunne fortsette behandling etter at RECIST 1.1-definert progresjon var observert hvis pasienten hadde klinisk fordel ifølge utprøver, ikke hadde raskt utviklende, aggressiv sykdom og tolererte for nivolumab).

Klinikernes vurdering av fremtidig praksis er per i dag i tråd med den innsendte kliniske dokumentasjonen. Behandlingslengde er imidlertid uklart utfra innsendt dokumentasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er usikre på hva som blir behandlingslengde i klinisk praksis. I protokollen for CheckMate 275 åpnes det for å behandle pasienter utover til progresjon. Behandling utover til progresjon er sett i andre studier med PD-1 hemmere. Slik behandlingspraksis støttes også av norske klinikere Legemiddelverket har rådført seg med. Legemiddelverket antar at behandlingslengde vil være lik for pembrolizumab og nivolumab.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ifølge de nasjonale retningslinjene foreligger det ingen klar anbefaling for behandling av disse pasientene. Per dags dato er vinflunin det eneste godkjente preparatet for denne behandlingslinjen. Kliniske eksperter i Norge bekrefter at vinflunin også benyttes på enkelte norske sykehus, et annet alternativ er kombinasjonen karboplatin/paklitaxel. Etter innhenting av salgstall og innspill fra kliniske eksperter, mener Legemiddelverket at sistnevnte brukes i minst like stor grad som vinflunin.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Vinflunin er eneste godkjente preparat for denne behandlingslinjen, men brukes sannsynligvis ikke blant majoriteten av de aktuelle pasientene. BMS har brukt pasienter behandlet med vinflunin fra historiske data som komparator i sin analyse.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket behandler for tiden flere søknader om check point inhibitorer til behandling av urotelialt karsinom, en av disse er pembrolizumab. Pembrolizumab metodevurderes på bakgrunn av en randomisert kontrollert fase III studie med vinflunin som komparator.

Nivolumab og pembrolizumab har lik indikasjon og virkemekanisme, det vil derfor ikke være aktuelt å behandle pasientene sekvensielt med begge. Som beskrevet i kapittel 2.1 mener Legemiddelverket at den innsendte dokumentasjonen muliggjør en sammenligning mellom nivolumab og pembrolizumab.

I den innsendte STCen gjøres det en indirekte sammenligning mellom nivolumab og pembrolizumab, denne sammenligningen er beskrevet i avsnitt 3.4.1.

På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt pembrolizumab som komparator i denne metodevurderingen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Endepunktene i CheckMate 275 var predefinert som følger:

Primære utfallsmål: Responstrate ble evaluert gjennom blindet uavhengig radiologisk vurdering (BIRC) i ITT og stratifisert basert på PD-L1 uttrykk.

Sekundære utfallsmål: Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS), responstrate (ORR, utprøver) i og stratifisert basert på PD-L1 uttrykk.

I CheckMate 275 studien var et av inklusjonskriteriene tilgang til prøvemateriale fra pasienten for biomarkørmåling av PD-L1 uttrykk. Studien viser at sannsynligheten for å få respons øker med økende PD-L1-uttrykk. Likevel vil en seleksjon av pasienter basert på PD-L1-uttrykk utelukke mange pasienter som får respons på nivolumab. Legemiddelverket er derfor enig i anbefalingen som fremkommer fra innsendt dokumentasjon om at PD-L1 uttrykk ikke kan brukes som stratifiseringsfaktor for behandling med

nivolumab for urotelialt karsinom etter tilbakefall/progresjon på kjemoterapibehandling. Av denne grunn oppsummeres kun resultater for hele behandlingspopulasjonen i avsnittet som følger.

Behandling med nivolumab ga en responsrate (ORR) på 20% (95% CI: 15,4-25,3) med median responsvarighet (DOR per BIRC) på 10,35 md. (95% CI: 7,52 - N.A.).

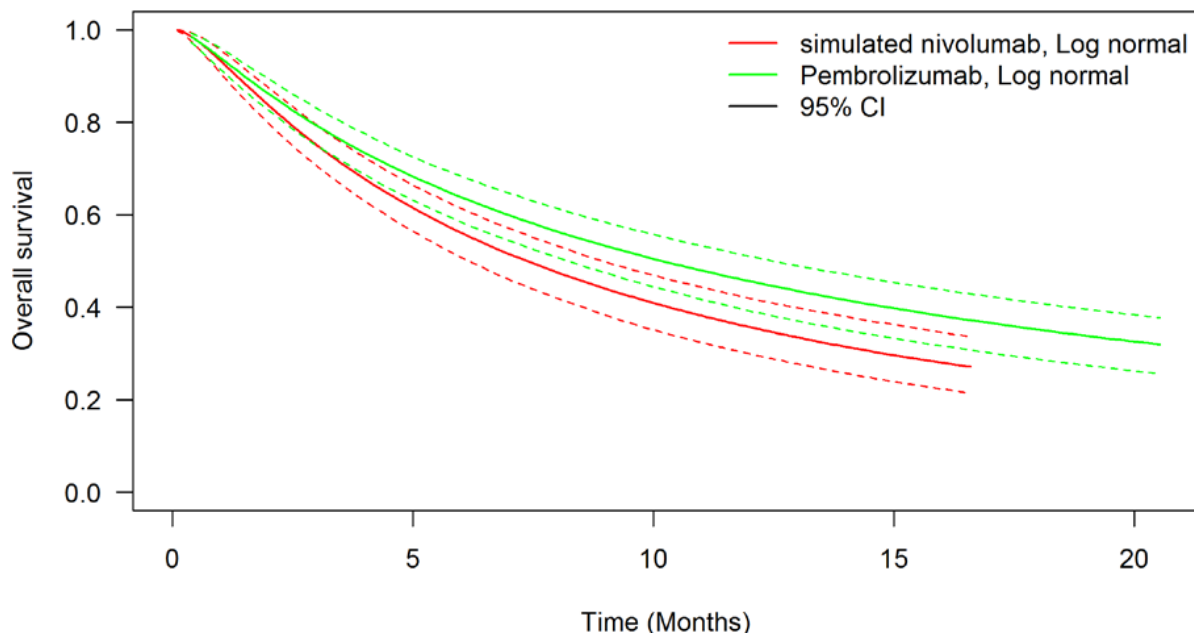
12 måneders PFS og OS rate var henholdsvis 16,1% og 41,0%. Median OS var 8,57 md. (95% CI: 6,05 – 11,27). Dette er oppsummert i tabellen under.

Tabell 3: CheckMate 275 resultater fra ITT-populasjonen (12)

	ITT
ORR	20% (95% CI: 15,4-25,3)
DOR (per BIRC)	10,35 md. (95% CI: 7,52 - N.A.)
12 måneders PFS	16,1%
Median OS	8,57 md. (95% CI: 6,05 – 11,27).
12 måneders OS	41,0%

I den innsendte statistiske rapporten har BMS gjort en indirekte sammenligning av resultatene for pembrolizumab fra KN045 og CheckMate 275 basert på en STC. OS for pembrolizumab og predikert OS for nivolumab estimert ut i fra kurvetilpassing basert på en KN045 spesifikk pasientpopulasjon er vist i figur under.

Figur 1: OS for pembrolizumab og forventet OS for nivolumab



Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket aksepterer at antagelsen om proporsjonal hasard er oppfylt for sammenlikning av nivolumab og pembrolizumab fordi disse to legemidlene har lik virkemekanisme og inntreden og vedlikeholdelse av klinisk effekt kan antas å følge samme forløp.

Nivolumab viser en litt dårligere effekt enn pembrolizumab gjennom sammenligningen i STCen, men overlappende konfidensintervaller og tekniske utfordringer i modellen, beskrevet nærmere i diskusjonen (avsnitt 6), gir ikke grunnlag for å anta ulik effekt mellom de to legemidlene. Det er usikkerhet knyttet til denne vurderingen, men basert på resultater sett for andre indikasjoner for både nivolumab og pembrolizumab, den sammenfallende virkemekanismen og basert på resultatene fra både CheckMate 275, KeyNote-045 og resultatene fra STCen som sammenligner nivolumab og pembrolizumab, anser Legemiddelverket det som sannsynlig at de to PD-1 hemmerene vil ha likeverdige effekt hos pasienter med urotelialt karsinom som har hatt progresjon på tidligere kjemoterapibehandling.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilen for nivolumab er hentet fra CheckMate 275.

Tabell 4: Legemiddelrelaterte bivirkninger i $\geq 5\%$ av behandlede pasienter (n=270) fra CheckMate 275 (12).

Treatment-related adverse events $\geq 5\%$ (%)	Any grade*	Grade 3–4
All treatment-related adverse events	64,4	17,8
Fatigue	16,7	1,9
Pruritus	9,3	0
Diarrhoea	8,9	1,9
Decreased appetite	8,1	0
Hypothyroidism	7,8	0
Nausea	7,0	0,4
Asthenia	5,9	1,5
Rash	5,9	1,1
Pyrexia	5,6	0
Treatment-related adverse events leading to discontinuation	4,8	3,0

*Grade 5 events: 1 death due to pneumonitis, 1 death due to acute respiratory failure, and 1 death due to cardiovascular failure.
Source: (Galsky 2016)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar resultatene fra CheckMate 275 som dokumenterer effekt og sikkerhet for nivolumab. Legemiddelverket anser at analysen som sammenligner OS for pembrolizumab og nivolumab gjennom datapunkter fra KN045 og CheckMate 275 bidrar til å dokumentere likeverdighet mellom de to legemidlene (for ytterligere evaluering av STC, se diskusjon).

4 ØKONOMISK ANALYSE

Det er i denne saken ikke vurdert en fullstendig helseøkonomisk analyse. Immunterapi for pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom etter tilbakefall på platinabasert kjemoterapi, er aktuelle som en del av LIS onkologi anbudet. Ved å dokumentere tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som pembrolizumab, vil nivolumab kunne delta i dette anbudet på lik linje med pembrolizumab. Anbudsprosessen vil sikre at nivolumab kun tas i bruk dersom kostnaden for behandling med nivolumab er lik eller lavere enn behandling med pembrolizumab, og på denne måten sikre at nivolumab har minst like god kostnadseffektivitet som pembrolizumab for den aktuelle pasientgruppen.

Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig sannsynliggjort at effekten og sikkerheten av nivolumab er tilsvarende som effekten og sikkerheten av pembrolizumab i pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med tilbakefall på platinabasert kjemoterapi. Dette muliggjør en kostnadsminimeringstilnærming i dette tilfellet, og Legemiddelverket mener derfor det vil være mulig å la de to legemidlene konkurrere i anbud på denne indikasjonen.

Legemiddelverket mener nivolumab kan anses som en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med pembrolizumab dersom prisen, inkluderte reise- og administrasjonskostnader, er lik eller lavere. I dagens LIS-anbud tas det hensyn til reisekostnader og administrasjonskostnader.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

En sammenligning med pembrolizumab forutsetter at pembrolizumab besluttes innført. En kostnadsminimeringstilnærming i denne saken forutsetter at nivolumab vil fortrenge et tilsvarende kostbart/dyrere legemiddel i anbudet, og dermed ikke føre til økte budsjettkonsekvenser knyttet til legemiddelkostnadene. Ettersom det ikke er like doseringsintervall for nivolumab og pembrolizumab så vil kostnader tilknyttet administrasjon av legemidlene og reisekostnader være ulike, disse er hensyntatt i anbefalingene fra LIS om hvilket legemiddel som skal tas i bruk.

Budsjettberegningene ble for pembrolizumab estimert til å være 178 millioner NOK i år fem ved maks AUP. Tilsvarende beregning for år fem var med LIS AUP [REDACTED] millioner NOK i år fem.

6 DISKUSJON

BMS har sendt inn to enarmede studier (CheckMate 275 og 032) for å støtte sin søknad om refusjon for nivolumab i pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som tidligere har blitt behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Enarmede studier kan ikke brukes i vanlige nettverksmetaanalyser (NMA) og BMS har derfor levert en STC i samsvar med anbefalingene gitt i NICE DSU18. Legemiddelverket anerkjenner at av de to metodene som er tilgjengelige når enarmede studier må vurderes, kan en STC i dette tilfellet være egnet.

Legemiddelverket er imidlertid kritiske til aspekter ved analysen og anser sammenligningen med vinflunin som mindre robust enn sammenlikningen med pembrolizumab. Dette er fordi sammenligningen av nivolumab og vinflunin er en uankret, indirekte sammenligning mellom to legemidler med svært ulik virkemekanisme noe som igjen fører til forskjeller i behandlingspopulasjonene og det kliniske sykdomsforløpet. Dette vil kreve mer tilpassing for prognostiske variabler og faktorer som kan påvirke effekten enn en sammenligning mellom nivolumab og pembrolizumab.

Legemiddelverket anser det også som en betydelig svakhet at den mest relevante variabelen, PD-L1 uttrykk, ikke er tilgjengelig for inklusjon i analysen.

BMS har også sammenlignet nivolumab med pembrolizumab basert på data fra KeyNote-045 studien. Denne sammenligningen vurderes som den mest relevante og robuste analysen, da det anses som usannsynlig at uobserverte forskjeller i baseline variablene kan konfundere resultatene. Likevel er det fortsatt uvisst om de anvendte korreksjonene gjør resultatene tilstrekkelig robuste.

Basert på helheten av det foreliggende datasettet, resultater sett for andre indikasjoner for både nivolumab og pembrolizumab og basert på resultatene fra både CheckMate 275, KeyNote-045 og resultatene fra STCen som sammenligner nivolumab og pembrolizumab, anser Legemiddelverket det som lite sannsynlig å forvente noen forskjell mellom de to PD-1 hemmerene i gjeldende indikasjon. Det er imidlertid stor forskjell på kvaliteten på effektdokumentasjonen. Nivolumab viser en litt dårligere effekt enn pembrolizumab gjennom sammenligningen i STCen, men basert på overlappende konfidensintervaller og de tekniske utfordringene i analysen som beskrevet over, antar Legemiddelverket det som sannsynlig at produktene vil ha likeverdig effekt.

Legemiddelverket mener at nivolumab kan inngå i LIS anbud på like vilkår som pembrolizumab for pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som tidligere har blitt behandlet med platinabasert kjemoterapi.

I CheckMate 275 er det vist en prediktiv verdi av PD-L1, men per i dag er det en for uspesifikk biomarkør for å anslå effekt av nivolumab da en stor andel av pasienter som får respons ikke har en PD-L1 \geq 1%. Legemiddelverket mener derfor at det per i dag er mest hensiktsmessig å vurdere nivolumab for alle pasienter med urotelialt karsinom som inngår i indikasjonen behandlet i denne rapporten, selv om resultatene fra CheckMate 275 tyder på at høyere PD-L1 uttrykk gir en større klinisk nytteverdi. Dette er også rimelig å anta, gitt virkemekanismen til nivolumab. Problemstillingene som er oppsummert i foregående avsnitt er fokus i en stadig søken etter forbedring av PD-L1 som biomarkør og forskning på

andre biomarkører for prediksjon av respons på check point inhibering. Legemiddelverket oppfordrer til å gjenoppta en diskusjon rundt biomarkører for behandlingsvalg hos pasienter med urotelialt karsinom etter hvert som ny kunnskap på dette feltet foreligger.

Statens legemiddelverk, 19-02-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Saksutredere
Bjørn Oddvar Strøm
Ingrid Bettum
Fredrik Holmboe
Anja Schiel

REFERANSER

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft. [Internet]. 2016 [cited 12.09.2017].
2. Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. [Internet]. 2016 [cited 12.09.2017].
3. Preparatomtale Opdivo. [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf].
4. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. 2017 [cited 03.10.2017]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
5. Kouno T, Ando M, Yonemori K, Matsumoto K, Shimizu C, Katsumata N, et al. Weekly Paclitaxel and Carboplatin against Advanced Transitional Cell Cancer after Failure of a Platinum-Based Regimen. *European Urology*. 2007;52(4):1115-22.
6. Preparatomtale Keytruda. [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf].
7. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4454-61.
8. Holmsten K, Dohn LH, Viggo Jensen N, Shah CH, Jicklerling F, Pappot H, et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis 2016.
9. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1015-26.
10. Prasad V, Kaestner V. Nivolumab and pembrolizumab: Monoclonal antibodies against programmed cell death-1 (PD-1) that are interchangeable. *Seminars in Oncology*. 2017;44(2):132-5.
11. Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Seminars in Oncology*. 2017;44(2):136-40.
12. European Medicines Agency. Assessment report. Opdivo. 2017.

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med vinflunin.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er CheckMate 275.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre³. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁴ og Burström et al (2001)⁵. Tabell 6 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$
- 6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved $RPT = APT / QALY_{SA}$

Tabell 5: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	66
-------	---	----

³ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁴ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁵ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	14,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	0,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁶.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁶ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 6: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	68,6	0,89	36	37,5	0,85	72	10,9	0,8
1	67,9	0,89	37	36,7	0,85	73	10,3	0,8
2	67,0	0,89	38	35,8	0,85	74	9,7	0,76
3	66,1	0,89	39	35,0	0,85	75	9,2	0,76
4	65,2	0,89	40	34,2	0,85	76	8,6	0,76
5	64,3	0,89	41	33,4	0,85	77	8,1	0,76
6	63,4	0,89	42	32,5	0,85	78	7,6	0,76
7	62,6	0,89	43	31,7	0,85	79	7,1	0,76
8	61,7	0,89	44	30,9	0,85	80	6,6	0,76
9	60,8	0,89	45	30,1	0,82	81	6,1	0,76
10	59,9	0,89	46	29,3	0,82	82	5,7	0,76
11	59,0	0,89	47	28,5	0,82	83	5,2	0,76
12	58,1	0,89	48	27,8	0,82	84	4,8	0,76
13	57,2	0,89	49	27,0	0,82	85	4,4	0,76
14	56,4	0,89	50	26,2	0,82	86	4,0	0,76
15	55,5	0,89	51	25,4	0,82	87	3,7	0,76
16	54,6	0,89	52	24,7	0,82	88	3,4	0,76
17	53,7	0,89	53	23,9	0,82	89	3,1	0,72
18	52,8	0,89	54	23,2	0,82	90	2,8	0,72
19	52,0	0,89	55	22,4	0,8	91	2,5	0,72
20	51,1	0,89	56	21,7	0,8	92	2,3	0,72
21	50,2	0,87	57	20,9	0,8	93	2,1	0,72
22	49,4	0,87	58	20,2	0,8	94	1,9	0,72
23	48,5	0,87	59	19,5	0,8	95	1,7	0,72
24	47,7	0,87	60	18,8	0,8	96	1,6	0,72
25	46,8	0,87	61	18,1	0,8	97	1,4	0,72
26	46,0	0,87	62	17,4	0,8	98	1,3	0,72
27	45,1	0,87	63	16,8	0,8	99	1,2	0,72
28	44,3	0,87	64	16,1	0,8	100	1,1	0,72
29	43,4	0,87	65	15,4	0,8	101	0,9	0,72
30	42,6	0,87	66	14,7	0,8	102	0,8	0,72
31	41,7	0,87	67	14,1	0,8	103	0,8	0,72
32	40,9	0,87	68	13,4	0,8	104	0,7	0,72
33	40,0	0,87	69	12,8	0,8	105	0,4	0,72
34	39,2	0,87	70	12,2	0,8			
35	38,3	0,85	71	11,5	0,8			

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

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 metodevurdere 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 fortrennes 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 sammenlignet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenlignet 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 sammenligne 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 sensitivitetsanalyse (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 *sensitivitets*analyse 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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse 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.