

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom

Vurdering av innsendt dokumentasjon

27.04.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av Opdivo (nivolumab) i kombinasjon med Yervoy (ipilimumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Opdivo (nivolumab) i kombinasjon med Yervoy (ipilimumab) i henhold til bestilling *ID2020_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom (MPM)*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers-Squibb (BMS).

Pasientgrunnlag i Norge

Aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen er pasienter med inoperabelt MPM, som ikke har mottatt tidligere behandling. Medisinske fageksperter anslår at omtrent 60 norske pasienter årlig er aktuelle for denne behandlingen.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at inoperabelt MPM for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

Medikamentell behandling i norsk klinisk praksis

Dagens behandling er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (2). Pemetreksed i kombinasjon med karboplatin er dagens førstelinjebehandling til pasienter med inoperabelt MPM ifølge de medisinske fageksperterne. Legemiddelverket har vært i kontakt med. De har også bekreftet at cisplatin og bevacizumab brukes tilnærmet ikke i norsk klinisk praksis i denne pasientgruppen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra CheckMate 743, en åpen randomisert fase III-studie der Opdivo i kombinasjon med Yervoy (intervensjonsarmen) sammenlignes med kjemoterapi (komparatorarmen). Studien inkluderte 605 pasienter med ubehandlet, inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom. Behandling med Opdivo og Yervoy forlenget overlevelse med omtrent fire måneder sammenlignet med kjemoterapi. Fireårsoverlevelse var 17 % hos pasientene som fikk behandling med Opdivo og Yervoy sammenlignet 11 % hos de som ble behandlet med kjemoterapi. Progresjonsfri overlevelse ved fire år var 9 % i intervensjonsarmen og 0 % i komparatorarmen.

Sikkerhet

Bivirkninger av grad 3 og 4 ble observert hos 31 % av pasientene i Opdivo og Yervoy-armen sammenlignet med 32% i kjemoterapiarmen. De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad var diaré, utslett

og kløe i Opdivo og Yervoy- armen og kvalme, anemi og nøytropeni i kjemoterapiarmen. 23 % av pasientene i intervensjonsarmen opplevde bivirkninger som medførte at de avsluttet hele eller deler av behandlingen. Samme andel var 16 % i komparatorarmen.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til BMS, bortsett fra følgende:

Tabell 1 Forutsetningene til BMS Legemiddelverket har forandret i sin analyse

Parameter	Firmaets grunnanalyse	Legemiddelverkets analyse	Begrunnelse / kilde
Populasjon i modellen	Vektet ut fra histologisk subtype	Ikke vektet (alle randomiserte pasienter)	3.1
Komparator	Pemetreksed + karboplatin / cisplatin	Pemetreksed + karboplatin	3.3
Framskrivning av OS i kjemoterapi arm	Log-logistisk	Generalisert gamma	3.4.1
Treatment Switching Analysis Approach*	IPCW metode	Ingen justering (IPCW i scenarionalyse)	3.4.1
Nyttevekter	Behandlingsspesifikke	Stadiespesifikke	3.4.3
Nyttetap pga bivirkninger	Ikke inkludert	Inkludert	3.4.3
Varighet diaré	19,5 dager	30 dager	Med. fagekasperter
Kostnad IV behandling	3 129 NOK	2 976 NOK	Enhetskostnads-database 2022
Kostnad livets slutfase	59 001 NOK	65 502 NOK	
Kostnad sykehusinnleggelse	2 196 NOK	17 000 NOK	
Legemiddelpriser	Priser fra 2021	Priser per november 2022	Legemiddelverkets prisdatabase

Pasienter som fikk etterfølgende behandling i nivolumab + ipilimumab arm	Bevacizumab 2 % Cisplatin 5 %	Bevacizumab 0 % Cisplatin 0 %	Medisinske fageksperter
Pasienter som fikk etterfølgende behandling i kjemoterapiarm	Bevacizumab 5 %	Bevacizumab 0 %	

*Justering for etterfølgende behandling med immunterapi i kjemoterapiarmen

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er følgende:

Tabell 2 Resultater fra Legemiddelverkets analyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + karboplatin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 321 517	528 827	792 690
Totale QALYs	1,715	1,117	0,598
Totale leveår	2,509	1,646	0,863
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	1 326 218		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	918 958		

Merkostnad for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab sammenliknet med kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin) ved å bruke legemiddelpriser maksimal AUP uten mva. er:

1 326 218 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

918 958 NOK per vunnet leveår.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. IKER med konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Analyseresultater fra BMS avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i firmaets analyse er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3 Resultater fra BMS grunnanalyse med maksimal AUP uten mva. (korrigert modell mottatt av BMS 6. november 2022)

	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + cisplatin/ karboplatin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 102 004	360 074	741 931
Totale QALYs	1,748	1,033	0,715
Totale leveår	2,509	1,565	0,944
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	1 037 239		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	786 168		

Parameterne som påvirker resultatene mest, er:

- Legemiddelkostnad for nivolumab og ipilimumab
- Framskrivning av OS og PFS

Budsjettkonsekvenser

De totale budsjettvirkningene i det femte budsjettåret, og med antatte 60 pasienter som mottar behandlingen er estimert til omtrent 48,3 millioner NOK med maksimal AUP inkludert mva.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen.

Budsjettvirkningene med konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som mottar behandlingen.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER omtrent 1,3 millioner NOK per QALY (maksimal AUP uten mva.), og APT er ca. 12 QALY.

Studien CheckMate 743 er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Studien er en direkte sammenligning mot relevant komparator i norsk klinisk praksis og dataene var modne. Videre er pasientpopulasjonen inkludert i studien tilstrekkelig sammenlignbar med norsk klinisk praksis. Effektdataene anses som solide, men det er en viss usikkerhet knyttet til pasientrapporterte utfallsmål og livskvalitetsdata da det var få respondere i komparatorarmen i on-treatment fase.

I den subgruppen som hadde ikke-epiteloid histologi var det også en signifikant forlenget totaloverlevelse grunnet at denne histologiske typen har svært mye dårligere effekt av kjemoterapi. Studien var stratifisert på histologi som sikrer at histologiske subgrupper er sammenliknbare med hensyn på andre karakteristika. Legemiddelverket vurderer hele pasientpopulasjonen i metodevurderingen fordi markedsføringstillatelsen er gitt uavhengig av histologi, medisinske fagekspertene opplyser at de ikke vil skille på histologi ved bruk i klinisk praksis og at hele populasjonen samsvarer med bestillingen. Relativ effekt for pasienter med malignt mesoteliom med ikke-epiteloid histologi er høyst sannsynlig vesentlig bedre enn for hele populasjonen fordi denne gruppen har dårlig effekt av dagens standardbehandling. Bedre relativ effekt vil gi høyere helsegevinst i en helseøkonomisk analyse og forbedre kostnadseffektiviteten av nivolumab og ipilimumab gitt at ikke inkrementelle kostnader øker vesentlig.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN	14
1.1 Problemstilling	14
1.2 Malignt pleuralt mesoteliom	14
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	15
1.4 Førstelinjebehandling av malignt inoperabelt pleuralt mesoteliom	15
1.4.1 Behandling med nivolumab og ipilimumab	15
1.5 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	16
1.5.1 Komparator	17
1.5.2 Behandling med pemetreksed i kombinasjon med karboplatin	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 Relevant, innsendt studie (CheckMate 743)	18
3 PICO	21
3.1 Pasientpopulasjon	21
3.2 Intervensjon	24
3.3 Komparator	26
3.4 Utfallsmål	28
3.4.1 Effekt.....	28
3.4.2 Bivirkninger	45
3.4.3 Helsenytt/helsetap	49

4 HELSEØKONOMISK ANALYSE.....	53
4.1 Modell, metode og forutsetninger.....	53
4.1.1. Analyseperspektiv, tidshorisont og diskontering.....	54
4.1.2 Kostnader.....	55
4.2 Resultater.....	65
4.2.1 Firmaets grunnanalyse.....	65
4.2.2 Legemiddelverkets analyse.....	66
4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	67
4.2.4 Legemiddelverkets inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer (IKERs).....	68
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	69
6 OPPSUMMERING.....	70
REFERANSER.....	73
APPENDIKS 1 PÅGÅENDE STUDIER.....	76
APPENDIKS 2 PARAMETRISERING AV STUDIEDATA.....	81
Totaloverlevelse (OS)	81
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	88
APPENDIKS 3 ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	92
APPENDIKS 4 BUDSJETTBEREGNINGER.....	96
A.4.1 Budsjettkonsekvenser	96
A.4.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	96
A.4.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	97
A.4.4 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	97
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	101

Logg

Bestilling:	ID2020_112: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bristol Myers-Squibb (BMS)
Preparat:	Opdivo i kombinasjon med Yervoy
Virkestoff:	Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab
Indikasjon:	Førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom
ATC-nr:	Nivolumab L01FF01. Ipilimumab L01FX04.
Legemiddelverkets saksbehandling	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	01-06-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14-12-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-12-2021
Medisinske fagekspertene kontaktet for første gang	30-06-2022
LIS kontaktet for første gang	30-06-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	16-09-2022, 22-09-2022, 14-10-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt	21-09-2022, 14-10-2022, 7-11-2022

Rapport ferdigstilt	27-04-2023
Saksbehandlingstid	491 dager hvorav 51 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 440 dager, hvorav 174 dager i kø i påvente av tildeling til saksutredere.
Saksutredere	Lise Bollum Zinajda Zolic-Karlsson Randi Krontveit
Medisinske fagekspert	Øystein Fløtten (Helse Bergen) Martin Petersen (Stavanger sykehus)
<p>Medisinske fagekspert 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. Medisinske fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

AE	Adverse Event
AIC	Akaike Information Criterion
AUC	Area Under The Curve
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian Information Criterion
BICR	Blinded Independent Central Review
BMS	Bristol Myers-Squibb
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DOR	Duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ISF	Innsatsstyrt finansiering
KI	Konfidensintervall
MPM	Malignt pleuralt mesoteliom
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse

RDI	Relative dose intensity
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QoL	Quality of life
TTD	Time to treatment discontinuation
UI	Utility index (nyttevekter)

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Kostnaden og effekten ved bruk av kombinasjonen nivolumab og ipilimumab sammenlignes med dagens standardbehandling med kjemoterapi hos tidligere ubehandlede voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom. Denne metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS. BMS har levert en kostnad-per-QALY analyse som estimerer kostnadseffektiviteten av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi (pemetreksed med cisplatin/karboplatin). Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab har tidligere blitt metodevurdert for følgende indikasjoner: ID2016_092, ID2018_104, ID2018_006, ID2020_056, og ID2021_113.

1.2 Malignt pleuralt mesoteliom

Malignt mesoteliom er en sjelden, aggressiv kreftform som starter hyppigst i pleura parietalis (brysthinnen), og langt sjeldnere i peritoneum (bukhinnen). Asbesteksposering er den viktigste risikofaktoren for malignt pleuralt mesoteliom (MPM). Sammenhengen mellom mesoteliom og asbest ble første gang påvist på 60-tallet. Importen av asbest til Norge skjøt fart etter 2. verdenskrig. I 1977 ble import av asbest regulert, og i 1982 forbudt.

Fra eksponering til klinisk sykdom er latenstiden 30-50 år. Tradisjonelt har arbeidere i industri der asbest har vært brukt blitt oftest og hardest rammet. Høy forekomst er observert hos arbeidere i bygningsindustrien (eternittplater), i smelteverksindustrien (isolasjon), sjøfolk og fiskere (maskinrom), og i bilverksteder (bremsebånd) (1).

Nord-Europa har den høyeste insidensraten for MPM i verden, og insidens har ligget stabilt de siste 20 årene. I Norge ble 93 pasienter diagnostisert med MPM uavhengig av stadium i 2019, og antall pasienter i løpet av en femårsperiode har ligget på om lag 350 (1). De siste årene har insidensen i Norge vært ca 60-70 tilfeller for menn, og ca 15 tilfeller blant kvinner. Kjønnforskjellen forklares med ulik yrkeseksponering. Insidensen synes å gå noe ned, spesielt blant menn. BMS anslår at 43 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med nivolumab og ipilimumab i denne indikasjonen. Ifølge medisinske fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med anslått antallet å være 60 pasienter årlig.

MPM deles inn i tre histologiske subtyper bestemt av histologisk vekstmønster:

- Epitelioid mesoteliom: Består av uniforme og tydelig definerte celler med prominente nuklei. Dette er den vanligste subtypen med best prognose. Gjennomsnittlig overlevelse ved diagnose er 13,1 mnd (2-4).
- Sarkomatoid mesoteliom: diffuse og infiltrerende spindelceller eller mesenkymal-aktige celler. Dette er den sjeldneste subtypen og utgjør om lag 10 % av tilfellene (5).

- Bifasisk (blandet) mesoteliom: subtype som består av både epiteliske og sarkomatide celler (minst 10 % av hver type). Utgjør mellom 20 % og 30 % av alle tilfeller (3, 5).

I klinisk praksis differensieres det ikke mellom samtlige tre histologiske subtyper, i stedet diagnostiseres pasienter med epiteloid mesoteliom eller ikke-epiteloid mesoteliom. Sistnevnte type inkluderer dermed både sarkomatoid og bifasisk subtype.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høyere alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten.

Malignt inoperabelt pleural mesoteliom er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og konsekvenser for pasientens livskvalitet og tapte leveår. Median overlevelse er på omtrent 9 måneder, og 1- og 3-års overlevelse på henholdsvis ca. 40 % og 10–15 % (6). Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med malign inoperabel pleural mesoteliom. Nærmere omtale finnes i Appendix 3.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på omtrent 12 QALYs. Den er basert på anslått gjennomsnittsalder på 71 år for norske pasienter med malignt inoperabelt pleural mesoteliom.

1.4 Førstelinjebehandling av malignt inoperabelt pleuralt mesoteliom

1.4.1 Behandling med nivolumab og ipilimumab

- Indikasjon
Relevant indikasjon for denne metodevurderingen er nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom hos voksne pasienter.

Nivolumab har flere andre indikasjoner i monoterapi og kombinasjonsbehandling til behandling av NSCLC, nyrecellekarsinom, Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, urotelialt karsinom, metastatisk malignt melanom og adjuvant behandling av malignt melanom. Ipilimumab har flere andre indikasjoner i monoterapi av malignt melanom og kombinasjonsbehandling med nivolumab til behandling av metastatisk melanom, NSCLC og nyrecellekarsinom (7).

- Virkningsmekanisme
Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff som bindes til overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor) på T-celler. PD-1 er en negativ regulator av T-celleaktivitet. Tumorceller kan uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som blokkerer PD-1 reseptoren slik at

aktiveringen av T-celler og T-cellenes angrep på tumorcellene bremses. Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren og blokkerer bindingen av PD-1 reseptoren til PD-L1 og PD-L2. Dette øker celleresponsen.

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

Nivolumab og ipilimumab utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe tumorcellen (8).

- Dosering

Anbefalt dose ved malignt mesoteliom er 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 6. uke i kombinasjon med 360 mg nivolumab administrert intravenøst hver 3. uke. Behandling fortsettes i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

- Bivirkninger

Bivirkninger uavhengig av alvorlighetsgrad ble observert hos 21 % av pasientene i nivolumab + ipilimumab-armen, mot 8 % i kjemoterapiarmen. De vanligste bivirkningene i nivolumab + ipilimumab-armen var utslett (13 %), hypothyroidisme (12 %) og diaré (9 %), mens de vanligste alvorlige bivirkningene (grad 3 eller 4) var hepatitt (5 %), diaré (4 %) og utslett (3 %) (9). Totalt opplevde 80 % av pasientene bivirkninger av noen grad, hvorav 23 % førte til at pasienten avsluttet deler av behandlingen. 17 % avsluttet hele behandlingen som følge av bivirkninger (10). Immunrelaterte bivirkninger forekommer hyppigere når nivolumab gis i kombinasjon med ipilimumab, enn når nivolumab gis alene.

For utfyllende informasjon henvises til preparatomtalen for Opdivo og Yervoy (11, 12).

1.5 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Malignt pleuralt mesoteliom regnes i dag som ikke-kurerbart. For pasienter som kan behandles med kirurgi ligger femårig overlevelse på om lag 32 % (13). For pasienter som ikke er aktuelle for kirurgi er målet med behandling å kontrollere symptomer, opprettholde livskvalitet og øke livslengde (1, 14).

Malignt pleuralt mesoteliom er omfattet av Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom og den ble sist oppdatert i januar 2023 (1).

Hos inoperable pasienter med ECOG 0-1 vil pasienter primært behandles med kjemoterapi i førstelinje. I Norge anbefales en kombinasjon av pemetreksed og enten karboplatin eller cisplatin.

Handlingsprogrammet viser til store pasientserier der pemetreksed + cisplatin gir tilsvarende effekt som pemetreksed + karboplatin (1). Disse kombinasjonene med kjemoterapi er godt etablerte

behandlingsregimer både i Norge og internasjonalt. Videre omtaler Nasjonalt handlingsprogram bevacizumab som et mulig tillegg til kjemoterapi.

Ifølge medisinske fagekspert Legemiddelverket har fått innspill fra, brukes cisplatin i all hovedsak ikke i norsk klinisk praksis til denne pasientgruppen. Dette begrunnes med at cisplatin og karboplatin anses som likeverdige med hensyn på effekt ved palliativ behandling, men siden cisplatin forårsaker flere og mer alvorlige bivirkninger brukes den ikke. Medisinske fagekspert påpeker videre at bevacizumab benyttes heller ikke i norsk klinisk praksis til denne pasientgruppen.

1.5.1 Komparator

Basert på avsnittet over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er pemetreksed i kombinasjon med karboplatin.

Pemetreksed i kombinasjon med cisplatin har markedsføringstillatelse til behandling av aktuell pasientgruppe. I norsk klinisk praksis brukes imidlertid karboplatin (off-label) i stedet for cisplatin, og disse anses å ha tilsvarende effekt (se over). Karboplatin og pemetreksed har lav kostnad og er ansett som etablert praksis over en lengre periode til denne pasientgruppen.

1.5.2 Behandling med pemetreksed i kombinasjon med karboplatin

- Indikasjon
Karboplatin og pemetreksed har indikasjoner til behandling av flere ulike kreftsykdommer.
- Virkningsmekanisme
Karboplatin induserer endringer i superheliks-konformasjonen i DNA-kjeden i celler som er eksponert for legemidlet. DNA-reaktivitet har blitt korrelert med cytotoxisitet (15). Pemetreksed er et antifolatmiddel som virker ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for celledivisjonen (16).
- Dosering
Anbefalt dose er karboplatin 5 AUC¹ og pemetreksed 500 mg/m² gitt som intravenøse infusjoner på dag 1 i hver 21 dagers kur (syklus).
- Bivirkninger

Karboplatin og pemetreksed er cytotoksiske legemidler og har en typisk bivirkningsprofil. De vanligste, mest alvorlige bivirkningene er beinmargsdepresjon med påfølgende cytopeni og økt risiko for infeksjoner, kvalme, diaré, oppkast og andre mage-tarmbivirkninger samt nevropatier.

For utfyllende informasjon henvises til preparatomtalen til pemetreksed (16) og karboplatin (15).

¹ area under the plasma drug concentration-time curve (AUC) 5

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til nivolumab + ipilimumab til behandling av inoperabelt MPM og som inngår i den helseøkonomiske modellen er CheckMate 743 – en fase III, randomisert, kontrollert, åpen studie hvor kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab sammenlignes med pemetreksed i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi (cisplatin/karboplatin) (9, 10, 17). BMS har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å vise effekt og sikkerhet av andre behandlingsalternativer i den aktuelle pasientpopulasjonen. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er rapportert i innsendt dokumentasjon.

2.1 Relevant, innsendt studie (CheckMate 743)

CheckMate 743-studien er en åpen, toarmet fase III-studie som sammenligner effekt og sikkerhet av nivolumab og ipilimumab med kjemoterapibehandling (pemetreksed og cisplatin eller karboplatin) hos pasienter med inoperabelt MPM.

605 pasienter fordelt 1:1 deltok i studien. Studien hadde totaloverlevelse (OS) som primært utfallsmål. Sekundære utfallsmål var progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet (DOR). Bivirkninger og pasientrapporterte utfall var eksplorative endepunkter. Behandlingen fortsatte til progresjon, uakseptabel toksisitet, eller maksimalt to år i henhold til stoppregel for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab.

Data ble analysert etter et toårig datakutt i 2020 med median oppfølgingstid på 29,7 mnd (10). Videre ble data analysert etter treårig datakutt i 2021 med median oppfølgingstid 43,1 mnd (9) og fireårig datakutt i 2022 med minimum/median oppfølgingstid 47,5 mnd/55,1 mnd (18).

Tabell 4 Oppsummering av innsendt studie (CheckMate 743)

Studie	Populasjon	Intervensjon Opdivo/Yervoy	Sammenlikning / kontrollarmen	Primært utfallsmål	Sekundære & eksplorative utfallsmål
CheckMate 743 (NCT 02899299)	Voksne, tidligere ubehandlede pasienter m/ inoperabelt MPM, ECOG 0-1 (n = 605)	Nivolumab: 360 mg ila. 30 minutter hver 3. uke. Ipilimumab: 1 mg per kg over 30 minutter hver 6. uke IV behandling	Pemetreksed + platinum-basert kjemoterapi (cisplatin eller karboplatin) IV behandling	Total overlevelse (OS)	<i>Sekundære</i> Progresjonsfri overlevelse (PFS), responsvarighet (DOR), objektiv responsrate (ORR) <i>Eksplorative</i> livskvalitet (EQ-5D 3L)

Studier som pågår

Det pågår flere studier med nivolumab og ipilimumab i ulike kreftformer, enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler som vist i Appendiks 1 Pågående studier. Av interesse er NIPU-studien ([NCT04300244](#)) som tar for seg nivolumab og ipilimumab med eller uten UV1-vaksinering som andrelinjebehandling hos MPM-pasienter. Studien stengte nylig inklusjon av nye pasienter og er estimert fullført i 2027.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

CheckMate 743-studien er en åpen, toarmet fase III-studie som direkte sammenligner effekt av nivolumab og ipilimumab med kjemoterapibehandling med pemetreksed og cisplatin eller karboplatin hos pasienter med inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom. Det er en styrke at nivolumab og ipilimumab er sammenlignet direkte med relevant komparator som er allment brukt, også i Norge, i en randomisert klinisk studie. Videre er det fordelaktig at primært utfallsmål i studien er OS, og at det finnes modne data fra studien innhentet ved tre forskjellige datakutt.

CheckMate 743 hadde et åpent studiedesign, noe som er en svakhet, men grunnet forskjellene i bivirkningsprofil og administrasjonsintervall mellom studiearmene er blinding vanskelig. Åpent studiedesign påvirker ikke OS som var det primære utfallsmålet, men det kan tenkes at det kan påvirke pasientenes livskvalitet og selve rapporteringen av den, se kapittel 3.4.3. Studien har benyttet Blinded Independent Central Review (BICR) og studieklinikere (*investigators*) i vurderingen av to av de sekundære utfallsmål (PFS, ORR). BICR og studieklinikere var enige i vurderingene i over 80 % av tilfellene i begge armer.

I henhold til EPAR er evaluering av MPM basert på CT-bilder utfordrende på grunn av mangel av tydelige lesjonsmarginer (7). Dette påvirker utfallsmålet PFS, som inngår i den helseøkonomiske analysen og kan ha betydning for beregning av både helsenytte og kostnader. Vanskelighetene med å måle PFS i MPM kan dermed bidra til usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Pasientene i de to behandlingsarmene er i all hovedsak sammenlignbare når det gjelder demografi og sykdomskarakteristika.

I studien fikk to tredeler av pasientene karboplatin, mens en tredjedel fikk cisplatin. Ifølge medisinske fageksperter er de to kjemoterapiregimene klinisk likeverdige i en palliativ setting, og dermed er det rimelig å anta at dette ikke påvirker overførbareheten av studiedata til norsk klinisk praksis, hvor kun karboplatin benyttes.

Behandlingsbytte (crossover) var ikke tillatt i CheckMate 743, men pasientene kunne motta etterfølgende behandling etter progresjon. 4 % av pasientene i nivolumab + ipilimumab-armen og 21,5 % i kjemoterapiarmen mottok immunterapi som etterfølgende behandling, som nærmere beskrevet i 3.4.1 Effekt. BMS har justert overlevelsen i kjemoterapi-armen i sin innsendte dokumentasjon med ulike statistiske metoder og begrunnet dette med at immunterapi ikke blir gitt til pasienter med MPM i norsk klinisk praksis, og at etterfølgende behandling med immunterapi ville overestimere overlevelsen i

kjemoterapi-armen. Legemiddelverket mener at mekanismene for å motta etterfølgende immunterapi som skal representere et behandlingsbytte kan være drevet av andre årsaker enn progresjon og at justering for behandlingsbytte er usikkert uansett hvilken metode som benyttes, som beskrevet i 3.4.1 Effekt.

Legemiddelverket vurderer at CheckMate 743-studien er av tilstrekkelig kvalitet og med modne data som kan brukes til å gjennomføre denne metodevurderingen.

3 PICO²

3.1 Pasientpopulasjon

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

Norsk klinisk praksis

Aktuell pasientgruppe i norsk klinisk praksis er voksne pasienter med inoperabelt MPM som ikke har mottatt tidligere behandling. Medisinske fageksperter forteller at norske MPM-pasienter er i gjennomsnitt rundt 71 år ved diagnose og at det er om lag 18 % kvinner slik BMS har antatt i innsendt helseøkonomisk modell, som vist i Tabell 6. Denne pasientpopulasjonen behandles i dag med pemetreksed i kombinasjon med karboplatin. Anbefalt førstelinjebehandling er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram for lungekreft, mesoteliom og thymom og medisinske fageksperter bekrefter at pasienter stort sett behandles i henhold til anbefalinger (1).

Innsendt klinisk dokumentasjon (CheckMate 743)

Pasientkarakteristika fra den pivotale studien, CheckMate 743, er vist i tabell under (alder, kjønn og regionalt opphav i tillegg til ECOG-status, histologisk subtype og andre helse- og behandlingsrelaterte parametre). Pasientene i studien hadde median alder 69 år, andel kvinner var 23 % og gjennomsnittlig kroppsvekt var 70 kg. Det var tre fjerdedeler menn i begge armer, og videre var pasientene jevnt fordelt med tanke på ECOG 0-1 status, røykestatus, histologi og tidligere behandling. Pasientene var noe ujevnt fordelt på alder hvor 77 % var 65 år eller eldre i intervensjonsarmen og 68 % i komparatorarm. Samlet sett vil norske pasienter være sammenlignbare, men muligens noe eldre og sykere enn i CheckMate 743 basert på innspill fra medisinske fageksperter. Pasienter med ECOG 2 vil bli vurdert behandlet i norsk klinisk praksis, noe som ikke er gjort i CheckMate 743.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5 Pasientkarakteristika fra CheckMate 743

	Nivolumab plus ipilimumab group (n=303)	Chemotherapy group (n=302)
Age, years	69 (65-75)	69 (62-75)
<65	71 (23%)	96 (32%)
≥65 to <75	154 (51%)	127 (42%)
≥75	78 (26%)	79 (26%)
Sex		
Male	234 (77%)	233 (77%)
Female	69 (23%)	69 (23%)
Region		
North America	32 (11%)	27 (9%)
Europe	177 (58%)	175 (58%)
Asia	26 (9%)	39 (13%)
Rest of the world*	68 (22%)	61 (20%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status†		
0	114 (38%)	128 (42%)
1	189 (62%)	173 (57%)
Smoking status		
Current or former	173 (57%)	171 (57%)
Never	127 (42%)	122 (40%)
Unknown	3 (1%)	9 (3%)
Histology		
Epithelioid	229 (76%)	227 (75%)
Non-epithelioid	74 (24%)	75 (25%)
Sarcomatoid	35 (12%)	36 (12%)
Mixed or other	39 (13%)	39 (13%)
Stage		
1	12 (4%)	20 (7%)
2	23 (8%)	22 (7%)
3	103 (34%)	106 (35%)
4	160 (53%)	149 (49%)
Not reported	5 (2%)	5 (2%)
Previous cancer therapy		
Radiotherapy‡	29 (10%)	28 (9%)
Systemic therapy§	1 (<1%)	0
PD-L1 status		
Quantifiable	289 (95%)	297 (98%)
<1%¶	57/289 (20%)	78/297 (26%)
≥1%¶	232/289 (80%)	219/297 (74%)

Data are median (IQR) or n (%). PD-L1=programmed cell death ligand 1. *Includes Australia, Brazil, Chile, and South Africa. †On a score of 0 to 5, with higher scores indicating greater disability. One patient in the chemotherapy group had a baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 (protocol deviation). ‡Previous radiotherapy was provided for palliative support, pain management, or prophylactic track irradiation for tumour biopsy. §Due to incorrect data entry, one patient was reported as having previous systemic cancer therapy in the nivolumab plus ipilimumab group. ¶Calculated as a proportion of quantifiable patients.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte modellen bygger på pasientpopulasjonen fra den pivotale kliniske studien CheckMate 743 som ble justert etter innspill fra medisinske fageksperter BMS har vært i kontakt med. Justering av alder, andel kvinner, vekt, høyde, kroppsoverflate og andel av histologisk subgruppe er vist i Tabell 6. BMS har justert andelen pasienter med ikke-epiteloid histologi fra 24 % i studien til 34 % som de mener gjenspeiler norsk klinisk praksis. BMS baserer dette på innspill fra medisinske fageksperter og data fra norsk og finsk kreftregister.

BMS har også argumentert at alder i norsk populasjon avviker noe fra CheckMate 743 (68,2 år) ved å vise til kilder som Brustugun et al 2021 hvor median alder var 73-75 år (19). Siden medisinske fageksperter mente at nivolumab og ipilimumab først og fremst vil bli gitt til yngre pasienter i klinisk praksis, valgte BMS å bruke 71 år i sin grunnanalyse. Tabell under viser pasientkarakteristika fra CheckMate 743, som BMS brukte i sin innsendte grunnanalyse samt de Legemiddelverket har brukt i sin analyse.

Tabell 6 Pasientkarakteristika i innsendt helseøkonomisk modell fra BMS (avvik fra CheckMate 743 med kilder) og verdier brukt i Legemiddelverkets analyse vurdering

Pasient-karakteristika	CheckMate 743	Verdier i grunn-analysen til BMS	Kilder fra grunn-analysen til BMS	Analysen til SLV	Kilder fra analysen til SLV
Alder	68,2	71	Innspill fra medisinske fageksperter	71	Innspill fra medisinske fageksperter
Andel kvinner (%)	22,8	17,9		17,9	
Vekt (kg)	72,75	70		70	
Høyde (cm)	172	173,5		173,5	
Kroppsoverflate (m ²)	1,82	1,84	Kalkulert ut fra vekt og høyde	1,84	
Andel av epiteloid- (%) / ikke-epiteloid histologisk subtype	75,4 % og 24,6 %	66 % og 34 %	Norsk og finsk kreftregister, med. fageksperter	Forkastet subgrupper-bruker kun ITT	Legemiddelverkets vurdering (3.4.1 Effekt)

Legemiddelverkets vurdering av pasientpopulasjon

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at pasientene i CheckMate 743 er hovedsakelig representative for norske pasienter. Pasientkarakteristika fra CheckMate 743 avviker noe i BMS sin grunnanalyse som vist i Tabell 6, men Legemiddelverket godtar avvik siden den gjenspeiler norsk klinisk praksis iht medisinske fageksperter.

- Legemiddelverket endrer ikke alder i modellen

Medisinske fageksperter oppgir at norske pasienter kan være noe eldre enn i CheckMate 743. BMS har brukt 71 år i sin innsendte modell iht. medisinske fageksperter de har vært i kontakt med, som mente at pasientenes alder ved diagnose er noe høyere enn i CheckMate 743. Det foreligger en publikasjon som anslår at pasientene er om lag 73-76 år (19). Legemiddelverket godtar alder i modellen til BMS som er noe høyere (71 år) enn i CheckMate 743 (68,2 år) og bruker samme alder i alvorlighetsberegninger.

- Legemiddelverket benytter ECOG- status fra CheckMate 743

Medisinske fageksperter påpeker at norske pasienter muligens er noe sykere enn i studien, siden de vurderer å behandle pasienter med ECOG 2 (CheckMate 743 hadde kun pasienter med ECOG 0 eller 1). Eventuelle forskjeller i ECOG-status mellom pasienter i CheckMate 743 og norske pasienter kan ha

betydning for prognosen, men det er ikke kjent i hvilken grad dette kan påvirke overførbareheten av relativ effekt fra studien til norsk klinisk praksis.

- *Legemiddelverket endrer ikke vekt i modellen*

Gjennomsnittsvekt hos pasientene er oppgitt til å være 70 kg i modellen. Norske medisinske fagekspertter kan ikke oppgi et konkret tall på norske pasienters vekt, men trekker frem at pasientene sjelden er overvektige.

- *Legemiddelverket godtar ikke BMS sin fordeling av histologi*

Ifølge medisinske fagekspertter BMS konsulterte var fordelingen av histologisk type av MPM ulik i norsk klinisk praksis sammenliknet med CheckMate 743. Andelen av ikke-epiteloid histologi ble beregnet til å være 34 % i norsk klinisk praksis sammenliknet med 24,6 % i CheckMate 743. Tilsvarende vil da andelen med epiteloid histologi være lavere i norsk klinisk praksis, estimert til 66 % vs. 75,4 % i CheckMate 743. Beregningene var delvis basert på data fra Kreftregisteret i Norge og en rapport fra det finske Kreftregisteret (20, 21).

I henhold til medisinske fagekspertter Legemiddelverket har vært i kontakt med er epiteloid histologi vanligst også blant norske pasienter med mesoteliom, men ettersom det er få pasienter med sykdommen er det vanskelig å validere om en andel på 34 % med ikke-epiteloid histologi i BMS sin grunnanalyse er overførbart til norsk klinisk praksis. Medisinske fagekspertter forteller også at det kan være vanskelig å avgjøre histologi i klinisk praksis. Legemiddelverket godtar ikke BMS sin justerte fordeling av histologi. Studiedata og tilhørende resultater baserer seg på en gitt fordeling og Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å beholde denne fordelingen for å øke validiteten i resultatene fra den helseøkonomiske modelleringen så lenge det ikke finnes støtte fra klinisk praksis til å endre dette.

Medisinske fagekspertter var tydelige på at de ønsket å behandle begge histologier likt i klinisk praksis. Dette samsvarer også med godkjent indikasjon for denne behandlingen, og EMA sin vurdering om at effekten av nivolumab + ipilimumab er lik på tvers av histologier (7). Legemiddelverket tar derfor utgangspunkt i ITT-populasjonen fra CheckMate 743, og ikke subgrupper ut fra histologi.

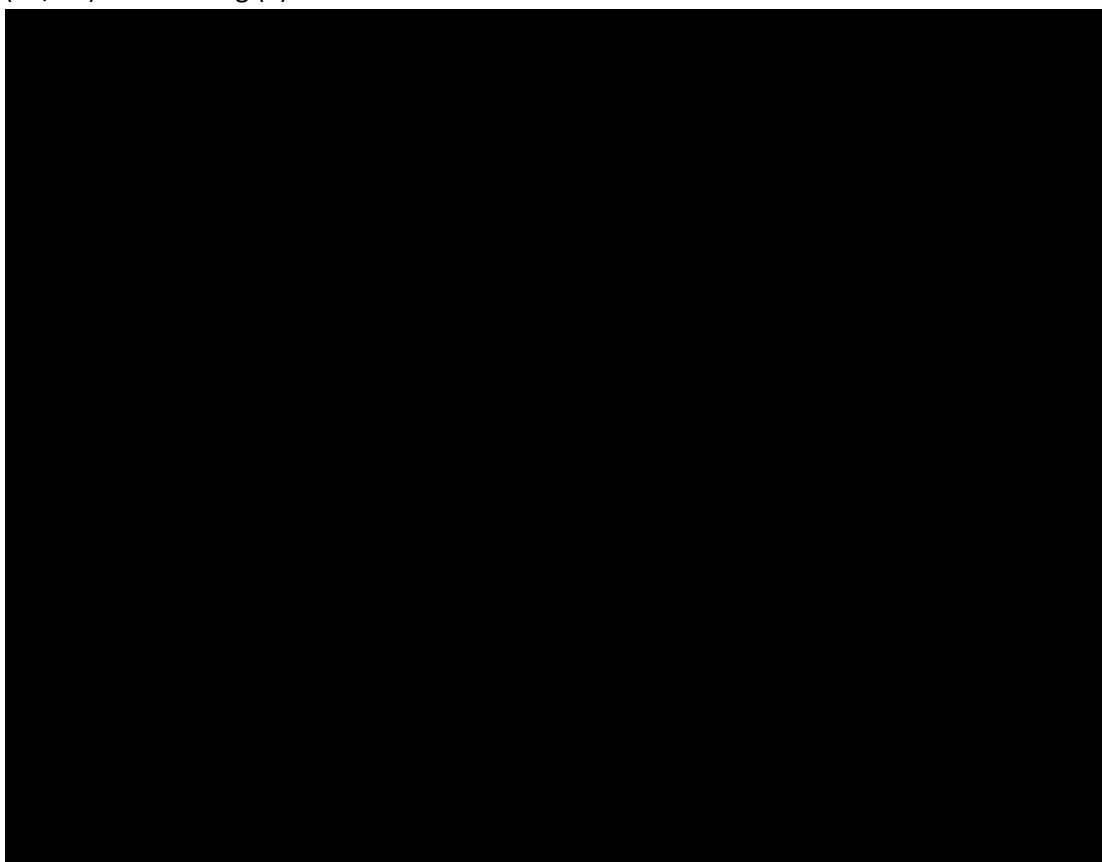
3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Ifølge preparatomtalen gis nivolumab i flat dose, 360 mg hver 3. uke når den gis i kombinasjon med ipilimumab og i inntil 2 år (24 måneder). Legemiddelverket antar at nivolumab og ipilimumab vil bli gitt i henhold til gjeldende preparatomtale. Legemiddelverket har fått dette bekreftet fra medisinske fagekspertter. Per i dag benyttes ikke denne kombinasjonen til mesoteliom-pasienter i norsk klinisk praksis, og dermed er det ikke erfaringer rundt responser og bivirkninger hos denne pasientgruppen.

Innsendt klinisk dokumentasjon

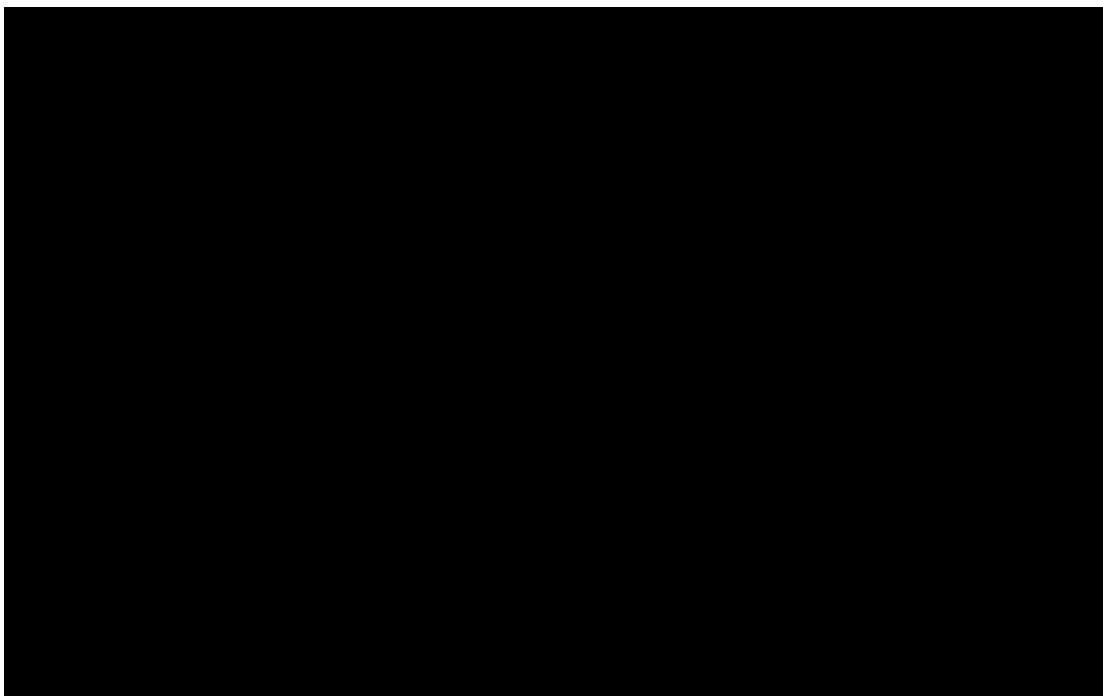
I studien CheckMate 743 fikk pasientene i intervensjonsarmen 3 mg/kg nivolumab administrert intravenøst hver 2. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 6. uke. Behandling fortsatte i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Ifølge preparatomtalen skal imidlertid nivolumab gis i flat dose, 360 mg hver 3. uke når den gis i kombinasjon med ipilimumab og i inntil 2 år (24 måneder). EMA har anbefalt flat dose nivolumab i preparatomtalen basert på at denne doseringen er brukt i en annen klinisk studie (lungekreft) og på farmakokinetikk/farmakodynamikk (PK/PD)-modellering (7).



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for behandlingsvarighet i CheckMate743 (kilde BMS)

Innsendt helseøkonomisk modell

Gitt modenheten av data for behandlingsvarighet fra CheckMate743 ble behandlingsvarighet i modellen basert på Kaplan-Meier-data for behandlingsvarighet (TTD) fra studien. Fordi pasienter kunne seponere ipilimumab og fortsette på nivolumab, ble det anvendt separate Kaplan-Meier kurver for å modellere varighet av behandling for de to legemidlene. Figuren under viser hvordan behandlingsvarighet er modellert.



Figur 2 Modellert behandlingsvarighet (TTD) for nivolumab og ipilimumab (Kilde BMS)

Legemiddelverkets vurdering av intervensjon

Dosering og maksimal varighet av behandlingen i innsendt modell er i samsvar med godkjent preparatomtale (flat dosering av nivolumab), og ikke med den vektbaserte doseringen av nivolumab som ble brukt i CheckMate743. Legemiddelverket viser til vurderingen til EMA om å anbefale flat dosering av nivolumab i preparatomtalen, og er enig i at denne doseringen brukes i modellen. Modelleringen tar hensyn til at pasienter kan avbryte behandlingen før progresjon på grunn av bivirkninger og at pasienter kan avbryte behandling med ipilimumab og fortsette med nivolumab i samsvar med studien. Legemiddelverket godtar modellering av behandlingsvarighet.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Pasienter med inoperabelt MPM behandles med pemetreksed i kombinasjon med karboplatin i norsk klinisk praksis som beskrevet i kapittel 1.5. Cisplatin brukes i praksis ikke. Dette er bekreftet av medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med. Anbefalt dosering er pemetreksed 500 mg/m² og karboplatin 5 AUC gitt som intravenøse infusjoner på dag 1 i hver 21-dagers syklus.

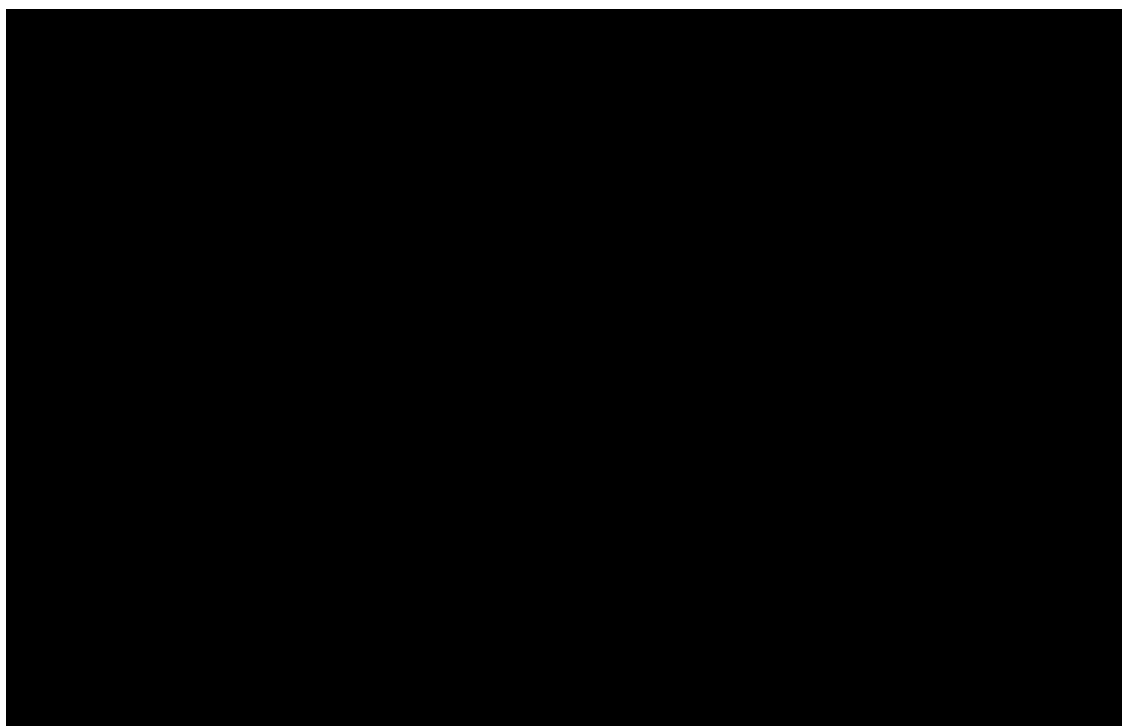
Innsendt klinisk dokumentasjon

I CheckMate 743 fikk pasientene i kjemoterapiarmen pemetreksed i kombinasjon med enten karboplatin (200 pasienter) eller cisplatin (100 pasienter). Pemetreksed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin (5 AUC) ble gitt hver 3. uke i opptil seks sykluser. Dette samsvarer med anbefalingene i preparatomtalen og medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at dette

er sammenlignbart med norsk klinisk praksis. Norske pasienter gjennomfører sjelden mer enn fire sykluser. I CheckMate 743 var det omtrent 60 % av pasienter i kjemoterapiarmen som fullførte 6 sykluser (176 pasienter av 302), og selv om dette vil si et i snitt noe lengre behandlingsløp sammenlignet med norske pasienter er behandlingsløpet tilstrekkelig sammenlignbart.

Innsendt helseøkonomisk modell

Behandlingsvarighet for kjemoterapi ble modellert basert på Kaplan-Meier-data for behandlingsvarighet fra CheckMate 743, og data var modne. Figuren under viser hvordan behandlingsvarighet er modellert.



Figur 3 Modellert behandlingsvarighet (TTD) for kjemoterapi (Kilde BMS)

Legemiddelverkets vurdering av komparator

I CheckMate 743 bestod kjemoterapibehandlingen av pemetreksed i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin. Medisinske fageksperter har gitt innspill på at i norsk klinisk praksis anvendes i all hovedsak karboplatin i kombinasjon med pemetreksed. Cisplatin og karboplatin anses å ha tilsvarende effekt, dette er også vist i større pasientserier og omtalt i Nasjonalt handlingsprogram for behandling av bl. a mesoteliom (1). Legemiddelverket vurderer derfor at kjemoterapi-armen fra CheckMate 743 og modelleringen av denne er representativ for behandling i norsk klinisk praksis. Det foreligger komplette studiedata for behandlingsvarighet av komparator som kan brukes direkte i den helseøkonomiske modellen.

3.4 Utfallsmål

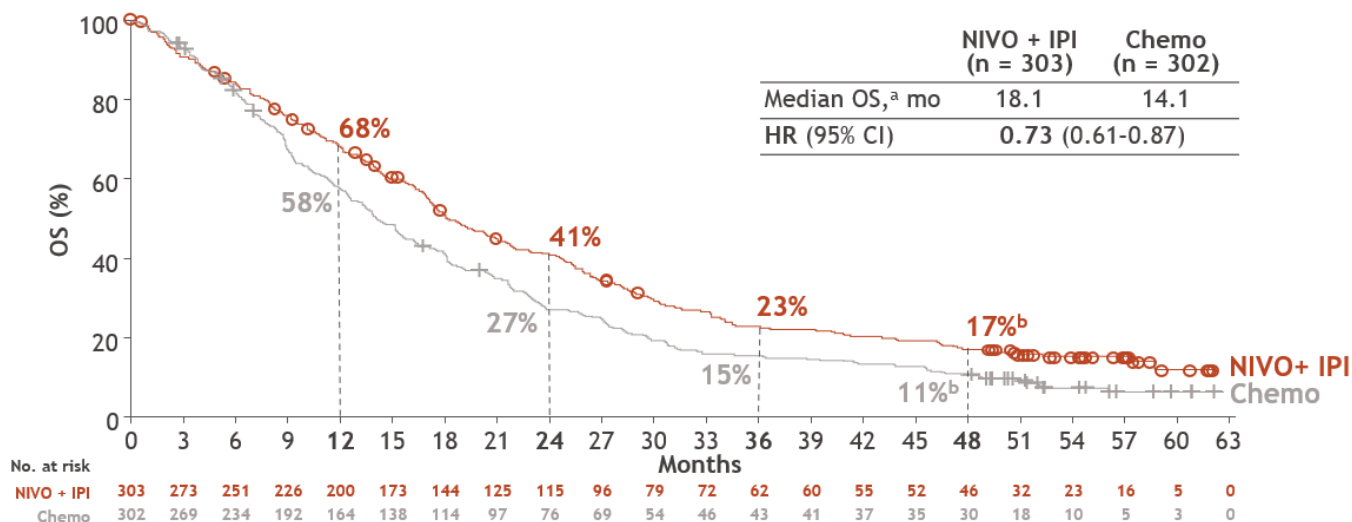
3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt i CheckMate 743-studien var totaloverlevelse (OS). Sekundære endepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet (DOR). I tillegg ble bivirkninger og pasientrapporterte utfall undersøkt, men kun som eksplorative endepunkter. Nyeste datakutt fra CheckMate 743 er fra 6. mai 2022 (4-års data) med minimum/median oppfølging på 47,5 måneder/55,1 måneder, mens tidligere innsendt fra BMS var treårig datakutt fra 7. mai 2021. Fireårig datakutt vises der data er tilgjengelig. I de to histologiske subgruppene ble det observert en større relativ effekt hos ikke-epiteloid subgruppe. Allikevel vil det være hensiktsmessig å se subgruppene under ett da større relativ effekt i ikke-epiteloid gruppe ikke skyldes bedre effekt av intervensjon, men svært dårlig effekt av komparator. Effekt av intervensjonen i de to histologiske subgruppene var i praksis lik.

Total overlevelse (OS):

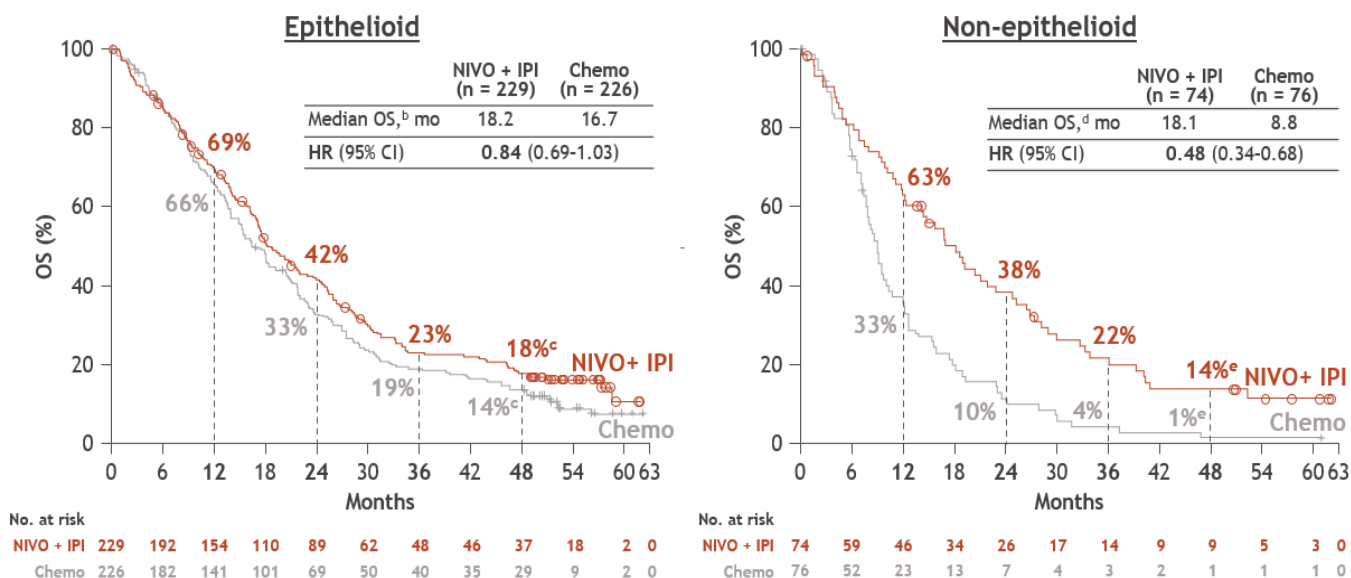
Median overlevelse var 18,1 måneder i intervensjonsarmen for totalpopulasjonen mot 14,1 måneder i komparatorarmen, HR 0,73 (95 % KI 0,61 – 0,87) (4-årsdata), og forskjellen er statistisk signifikant. Ved fireårig datakutt var 17 % av pasientene i intervensjonsarmen og 11 % i komparatorarm i live.



Figur 4 OS totalpopulasjon, fireårsdata, Zalcman et al, 2022

Subgruppeanalyser av OS i histologiske subgrupper ved treårig datakutt viser tilnærmet likt resultat i intervensjonsarm mellom subgruppene (18,2 måneder i epiteloid og 18,1 måneder i ikke-epiteloid), mens forskjellen var større mellom subgruppene i komparatorarm (16,7 måneder i epiteloid og 8,8 måneder i ikke-epiteloid), noe som gir en større relativ OS-gevinst i ikke-epiteloid subgruppe. HR for OS var 0,85 (95 % KI 0,69 – 1,04) for epiteloid subgruppe og 0,48 (95 % KI 0,34 – 0,69) for ikke-epiteloid subgruppe.

For epiteloid subgruppe var OS ved fireårig datakutt 18 % i intervensjonsarmen og 14 % i komparatorarm.
For ikke-epiteloid subgruppe var OS-ratene henholdsvis 14 % og 1 %.

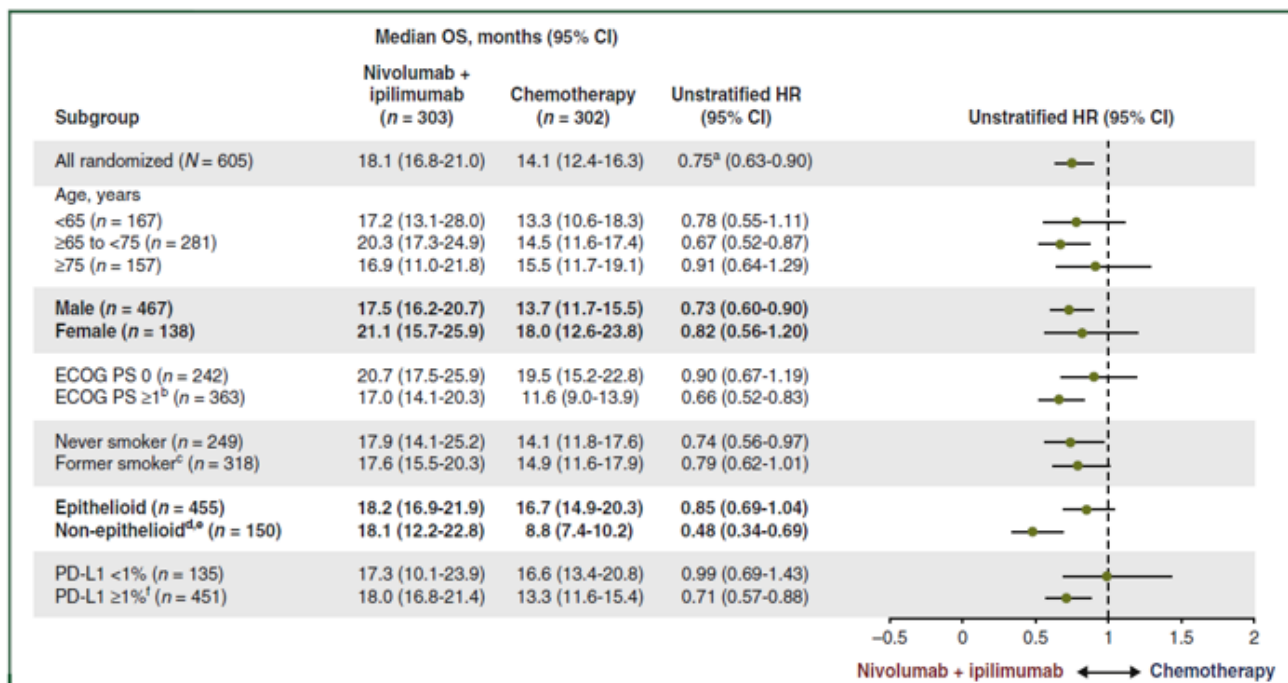


Figur 5 Venstre: OS i epiteloid subgruppe, høyre: OS i ikke-epiteloid subgruppe, fireårsdata, Zalcman et al, 2022

Resultater fra de ulike datakuttene er oppsummert i tabell under.

Tabell 7 Ulike datakutt fra CheckMate 743

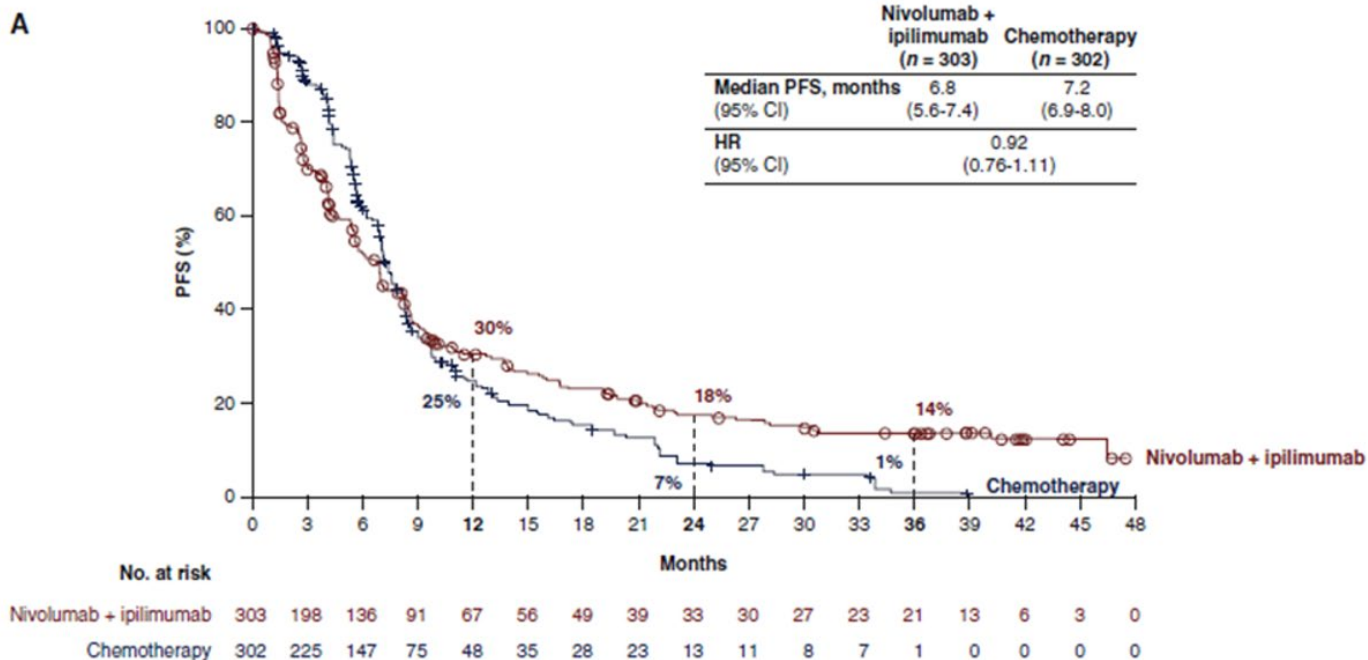
Data	Datakutt	Median oppfølgingstid og OS	Kilde
Prespesifisert interim analyse (2-årsdata)	03-04-2020	29,7 måneder OS 18,1 (nivo+ipi) vs. 14,1 måneder (kjemo). 2-år OS var 41 % i nivo+ipi og 27 % i kjemoterapiarmen.	(10)
3-årsdata (andre datakutt)	07-05-2021	43,1 måneder 3-årig OS var 23 % i nivo + ipi og 15 % i kjemoterapiarmen.	(9)
4-årsdata (tredje datakutt)	06-05-2022	55,1 måneder 4-årig OS var 17 % i nivo + ipi og 11 % i kjemoterapiarmen.	(18)



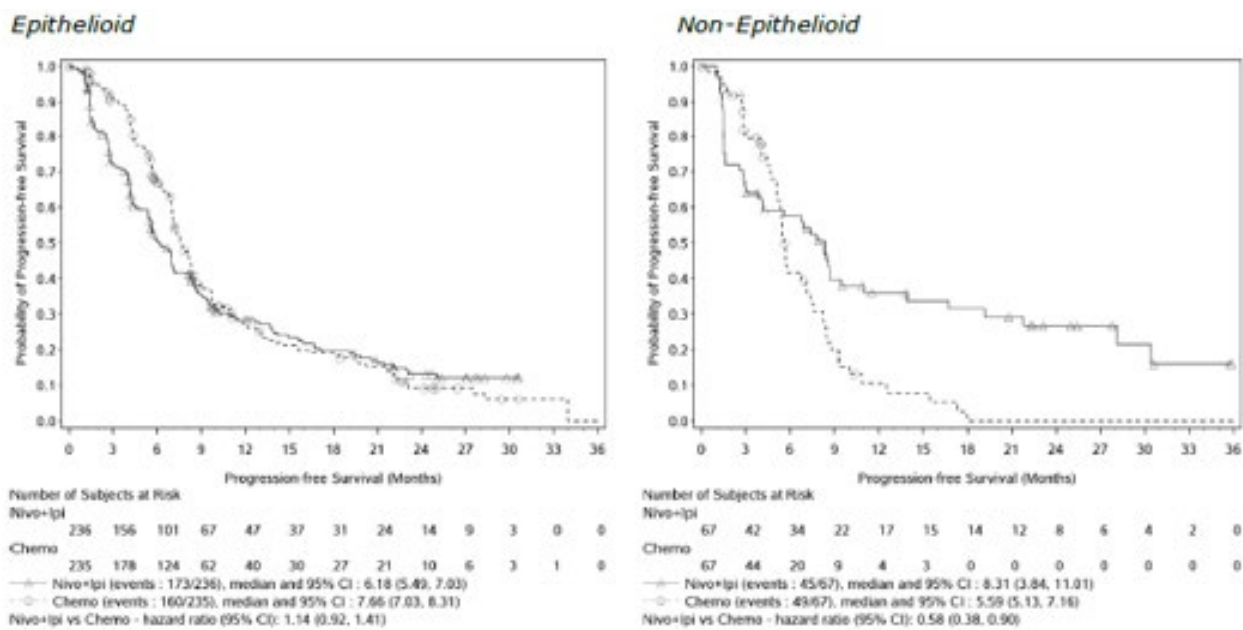
Figur 6 Total overlevelse i forskjellige subgrupper, treårsdata, Peters et al, 2022

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

Det ble ikke observert statistisk signifikant forskjell i median PFS mellom intervensjonsarm (6,8 måneder) og komparatorarm (7,2 måneder) i totalpopulasjonen. Ved presentasjon av fireårsdata ble PFS rapportert til å være 9 % i intervensjonsarm i totalpopulasjonen, og 0 % i komparatorarmen (Kaplan-Meier plot foreligger ikke). PFS-data for histologiske subgrupper viser ingen forskjell mellom armene for epithelioid subgruppe, mens det i ikke-epithelioid subgruppe først ble observert en kryssing av kurver etterfulgt av en bedre PFS i intervensjonsarmen. Ved 18 måneder hadde alle pasienter i kjemoterapiarmen i ikke-epithelioid subgruppe progrediert, mens PFS fremdeles lå på rundt 30 % i intervensjonsarmen (18).



Figur 7 PFS for total pasientpopulasjon, Peters et al, 2022



Figur 8 PFS i epiteloid og ikke-epiteloid subgruppe (7)

Legemiddelverkets vurdering

Resultatene fra CheckMate 743 viser en signifikant forlenget OS for hele populasjonen og i den subgruppen som hadde ikke-epiteloid histologi grunnet at denne histologiske typen har svært mye dårligere effekt av kjemoterapi. Studien var stratifisert på histologi som sikrer at histologiske subgrupper er sammenliknbare med hensyn på andre karakteristika. Legemiddelverket vurderer hele pasientpopulasjonen i metodevurderingen fordi markedsføringstillatelsen er gitt uavhengig av histologi, medisinske fagekspertene opplyser at de ikke vil skille på histologi ved bruk i klinisk praksis og at hele populasjonen samsvarer med bestillingen. Relativ effekt for pasienter med malignt mesoteliom med ikke-epiteloid histologi høyst sannsynlig er vesentlig bedre enn for hele populasjonen fordi denne gruppen har dårlig effekt av dagens standardbehandling. Bedre relativ effekt vil gi høyere helsegevinst i en helseøkonomisk analyse og forbedre kostnadseffektiviteten gitt at ikke inkrementelle kostnader øker vesentlig.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra andre datakutt (3-årsdata av 7. mai 2021) fra CheckMate 743. Modellen er en partitioned survival modell der en helsetilstand er bestemt av arealet under overlevelseskurven (AUC). De kliniske Kaplan-Meier-effektdataene for totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, progrediert og død i den helseøkonomiske modellen gjennom modellens tidshorison (se modellbeskrivelse i 4.1).

Følgende parametriske kurver ble testet: eksponentiell, Weibull, Gompertz, lognormal, loglogistisk, generalisert gamma, gamma, proporsjonal odds splinemodell, proporsjonal hasard splinemodell og splinemodell med probit link funksjon.

BMS undersøkte parametrisk kurvetilpasning til Kaplan-Meierdataene for OS og PFS fra CheckMate 743 ved å

- Teste antagelsen om proporsjonal hasard
- Beregne Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) goodness-of-fit parameter
- Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra CheckMate 743 og de ulike parametriske kurvene.
- Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra CheckMate 743
- Vurdere klinisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for OS ved hjelp av data fra SEER³ og MAPS-studien.

³ the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program of the National Cancer Institute in the US

Totaloverlevelse (OS)

BMS beskrev at antagelsen om proporsjonal hasard ikke var oppfylt basert på logkumulativ hasardsplott og Schoenfeld residualplott, se figurer i Appendiks 2. De to armene fra studien ble derfor parametrisert individuelt.

For pemetreksed + cisplatin/karboplatin-armen (kjemoterapiarmen) gav de ulike parametriske kurvene svært liten forskjell i AIC og BIC verdiene (tabell i Appendiks 2) som antyder likeverdig tilpasning. BMS validerte framskrivningen av denne armen med data fra pemetreksed + cisplatinarmen i MAPS-studien (22) og SEER (23). MAPS inkluderte yngre pasienter (median 66 år vs. 69 år) og høyere andel med epiteloid histologi (81 % vs. 75 %) enn i CheckMate 743. BMS konstruerte en komparatorarm satt sammen av Kaplan-Meier data fra CheckMate 743 fram til 3 år, data fra MAPS-studien mellom 3 og 6 år og deretter data for MPM fra SEER fra 6 til 19 år. BMS valgte loglogistisk framskrivning for komparatorarmen fra CheckMate 743 fordi denne ga overlevelsesestimater nærmest den konstruerte valideringsarmen.

For nivolumab + ipilimumab-armen var det også liten forskjell i AIC og BIC mellom de testede parametriske kurvene. BMS validerte framskrivningen mot den konstruerte MAPS og SEER-armen og valgte loglogistisk framskrivning fordi dette var den eneste kurven som predikerte høyere langtidsoverlevelse over tid som er forventet ved behandling med immunterapi.

For å unngå at dødeligheten for pasienter med MPM blir lavere enn i normalbefolkningen, inkluderte BMS bakgrunnsdødelighet basert på data fra Statistisk sentralbyrå i 2021 (24). Plott av hasarden for bakgrunnsdødeligheten ble høyere enn predikert hasard for OS fra modellen etter om lag 16 år, og fra det tidspunktet og ut modellens tidshorisont ble derfor bakgrunnsdødelighet lagt til grunn for OS.

BMS beskrev at behandlingsbytte (crossover) ikke var tillatt i CheckMate 743, men pasientene kunne motta etterfølgende behandling inkludert immunterapi (PD-1/PD-L1-hemmere, CTLA-4-hemmere, andre) i hovedsak etter progresjon. Totalt fikk 4 % av pasientene i nivolumab + ipilimumab-armen etterfølgende immunterapi, mens denne andelen var 21,5 % i kjemoterapi-armen. BMS beskrev at immunterapi ikke blir gitt til pasienter med MPM i norsk klinisk praksis. Derfor mente BMS at det var nødvendig å justere overlevelsen i kjemoterapiarmen fordi overlevelsen i den armen var overestimert på grunn av den etterfølgende immunterapi-behandlingen. Tabellen under viser oversikt over etterfølgende behandling med immunterapi i kjemoterapiarmen. Majoriteten mottok immunterapi etter progresjon.

Tabell 8 Oversikt over andel pasienter kjemoterapi-armen i CheckMate 743 som mottok immunterapi (Kilde BMS)

Chemotherapy arm	n (%)
████████████████████	████████
██████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████

BMS testet flere statistiske metoder for å korrigere behandlingseffekten med hensyn på OS og valgte IPCW⁴. Metoden slik den er beskrevet i litteraturen innebærer sensurering av pasienter kunstig ved det tidspunktet de bytter behandling fra det som blir gitt i kontrollarmen til den behandlingen som blir gitt i intervensjonsarmen. I dette tilfellet ville dette være et behandlingsbytte fra pemetreksed + cisplatin/karboplatin til immunterapi, nivolumab monoterapi. Pasientene som *ikke* bytter behandling, blir deretter gitt en statistisk vekt justert for baseline og tidsvarierende prognostiske karakteristika. Slik får pasienter som ikke bytter behandling og har liknende karakteristika som de pasientene som faktisk byttet behandling høyere statistisk vekt. I modellen til BMS var bare tid fra diagnose og progresjon signifikante prognostiske variabler, selv om alle baseline (alder, røykestatus, ECOG, EQ-5D, tid fra diagnose) og tidsvarierende variabler (ECOG og EQ-5D ved oppfølging, tid fra randomisering, tid fra seponering, bivirkningsgrad ≥ 3 , progresjon) ble testet.

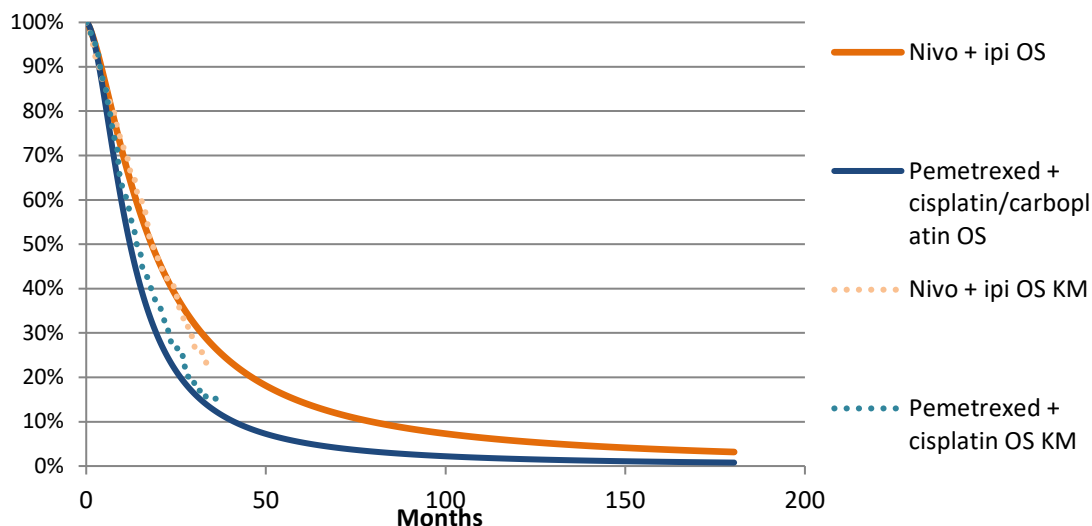
Tabellen under viser hvordan median OS og HR for OS endres ved justeringen BMS har valgt.

⁴ Inverse Probability Censoring Weights

Tabell 9 Median OS og HR med 95 % konfidensintervall i pemetreksed + platina-armen fra CheckMate 743, ITT analyse og med forskjellige justeringsmetoder (Kilde BMS)

OS Analysis				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Figuren under viser BMS sine valg for framskrivning av OS med loglogistisk kurve i begge armene og kjemoterapiarmen justert med IPCW og samtidig justert for histologi (se avsnitt under). Modellen predikerer overlevelse på 5 % ved 5 år (60 måneder) for pasienter som mottok kjemoterapi. Tilsvarende predikeres 14 % overlevelse i nivolumab + ipilimumab-armen ved 5 år (60 måneder). Ved 10 år (120 måneder) predikerer modellen om lag 2 % og 6 % overlevelse i henholdsvis kjemoterapi- og nivolumab + ipilimumab-armen.



Figur 9 Kaplan-Meier OS-data fra CheckMate 743 og OS-kurver framskrevet med loglogistisk kurve i begge armer og kjemoterapi-armen vektet for histologi og korrigert for behandlingsbytte med IPCW metode (Kilde BMS)

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

BMS vurderte at antagelsen om proporsjonal hasard ikke var oppfylt basert på logkumulativ hasardsplott og Schoenfeld residualplott med tilhørende tester, se figurer i Appendiks 2. De to armene fra studien ble derfor parametrisert individuelt.

For kjemoterapi-armen gav de ulike parametriske kurvene ganske stor forskjell i AIC og BIC verdiene (tabell i Appendiks 2). BMS sammenliknet absolutt progresjonsfri overlevelse fra CheckMate 743, MAPS-studien og de testede parametriske kurvene på ulike tidspunkt (tabell i Appendiks 2) og valgte loglogistisk som framskrivning fordi denne estimerte progresjonsfri overlevelse ved 3 år omtrent midt mellom CheckMate 743 og MAPS-studien.

For nivolumab + ipilimumab-armen gav de ulike parametriske kurvene også ganske stor forskjell i AIC og BIC verdiene (tabell i Appendiks 2). BMS sammenliknet absolutt progresjonsfri overlevelse fra CheckMate 743 og de testede parametriske kurvene på ulike tidspunkt og valgte generalisert gamma som framskrivning fordi denne hadde beste statistiske og visuelle tilpasning til de kliniske dataene fra CheckMate 743 og estimerte absolutt progresjonsfri overlevelse nærmest CheckMate 743 (tabell i Appendiks 2).

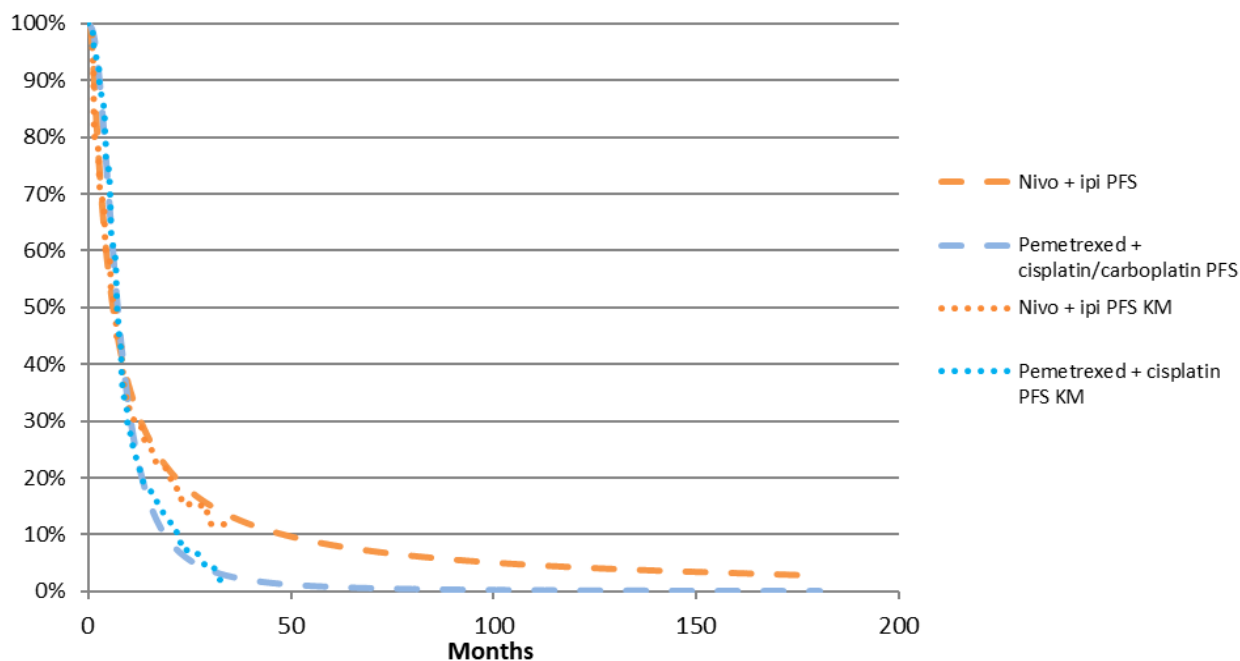
Justering for histologi

Ifølge kliniske eksperter BMS konsulterte var fordelingen av histologisk type av MPM forskjellig i norsk klinisk praksis sammenliknet med CheckMate 743. Andelen av ikke-epiteloid histologi ble beregnet til å være 34 % i norsk klinisk praksis sammenliknet med 24,6 % i CheckMate 743. Tilsvarende vil da andelen med epiteloid histologi være lavere i norsk klinisk praksis, estimert til 66 % vs. 75,4 % i CheckMate 743.

Beregningene var delvis basert på data fra Kreftregisteret i Norge og en rapport fra det finske Kreftregisteret (20, 21).

BMS mente at det var nødvendig å justere for andel av de to histologiske gruppene (epiteloid vs. ikke-epiteloid) fordi den relative effekten av behandling med nivolumab + ipilimumab er svært mye bedre for ikke-epiteloid histologi enn for epiteloid histologi. Modellering basert på den lavere andelen ikke-epiteloid histologi fra CheckMate 743 ville derfor ikke fange opp den reduserte dødeligheten behandling med nivolumab + ipilimumab ville ha i klinisk praksis. BMS estimerte hasard ratio mellom epiteloid og ikke-epiteloid subgruppe innen hver behandlingsarm og for OS og PFS. Dette gav fire hasardratioer som ble brukt til å vekte overlevelsesestimaterne. Kurvene i modellen ble dermed en funksjon av andelen pasienter med epiteloid histologi gjennom en serie med utregninger (ikke vist i denne rapporten). De estimerte hasardratioene viste at det var forskjell i overlevelse mellom epiteloid og ikke-epiteloid histologi for kjemoterapi-armen, men ikke for nivolumab + ipilimumab-armen. Vekting for histologi ble derfor kun inkludert for kjemoterapi-armen og medfører redusert progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i den armen sammenliknet med ikke-vektet analyse.

Det ble også lagt inn justering i ekstrapoleringen slik at hvis PFS på noe tidspunkt overskred OS, ble PFS antatt lik OS fra det tidspunktet. Figuren under viser framskrivning av PFS med vekting for histologi i kjemoterapi-armen.



Figur 10 Kaplan-Meier PFS-data fra CheckMate 743. PFS-kurver framskrevet med loglogistisk kurve vektet for histologi i kjemoterapi-armen og generalisert gamma i nivolumab + ipilimumab-armen (Kilde BMS)

Oppsummering av BMS sin effektdatamodellering er vist i tabellen under.

Tabell 10 Oppsummering av effektdatamodellering (Kilde BMS)

Treatment	End-point	Distribution	Hazard ratio adjustment (non-epithelioid vs epithelioid)	Treatment switching analysis
Nivolumab and ipilimumab	OS	Log-logistic	Not needed (non-significant HR 1,013)	No
	PFS	Generalized gamma	Not needed (non-significant HR 0,811)	No
	DoT	DoT KM curve (separate for nivolumab and ipilimumab)	N/A	N/A
Pemetreksed and cisplatin /carboplatin	OS	Log-logistic	HR 2,084	Yes
	PFS	Log-logistic	HR 1,848	No
	DoT	DoT KM curve	N/A	N/A

Abbreviations: DoT: duration of treatment; ITT: Intention-to-treat; KM: Kaplan Meier; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket etterspurte og mottok oppdaterte 4-årsdata (datakutt 6. mai 2022) deskriptivt det vil si figurer og statistisk tilpasning av parametriske kurver basert på 4-årsdata. Median oppfølgingstid var da 55,1 måneder, minimum var 47,5 måneder. Fireårsdata ble ikke inkludert i modellen, fordi BMS mente disse dataene var i samsvar med 3-årsdata og det ville ta lang tid å oppdatere modellen.

Legemiddelverket aksepterte dette, men bruker 4-årsdata som underlag i vurderingen av kurveframskrivning og det er kurvetilpasning til disse som beskrives i det følgende.

Totaloverlevelse

Legemiddelverket vurderer at å konstruere en komparator med de anvendte eksterne datakildene ikke gir et veldig godt valideringsgrunnlag for framskrivningen av de to behandlingsarmene i CheckMate 743. Av de eksterne datakildene kan kjemoterapiarmen fra MAPS-studien kanskje vurderes, men pasientene var yngre og færre hadde ikke-epiteloid histologi sammenliknet med CheckMate 743 og noen med ECOG 2 var inkludert. Legemiddelverket vurderer at dette vil påvirke langtidsoverlevelse og at den trolig vil være bedre for kjemoterapiarmen i MAPS enn i CheckMate 743. Yngre pasienter kan kanskje ha bedre prognose, samtidig kan effekten av kjemoterapi være bedre fordi færre med ikke-epiteloid histologi var inkludert. Dette er imidlertid usikkert.

Legemiddelverket vurderer at antagelsen om proporsjonal hasard ikke er oppfylt (Appendiks 2) og velger individuell parametrisering av armene. Det er heller ikke klinisk plausibelt med proporsjonal hasard mellom immunterapi og kjemoterapi over tid (25).

Framskrivning av kjemoterapiarmen:

AIC- og BIC-verdiene antyder at loglogistisk og spline oddsmodell med én knute fulgt av andre splinemodeller og generalisert gamma gir best statistisk tilpasning til 4-årsdata for kjemoterapiarmen fra CheckMate 743 (Appendiks 2). Basert på visuell tilpasning til Kaplan-Meier-dataene vurderer Legemiddelverket at loglogistisk overestimerer overlevelsen i kjemoterapiarmen (Appendiks 2). Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med har gitt innspill på at det finnes en og annen enkelt langtidsoverlevende pasient med MPM av epitelioid histologi etter behandling med kjemoterapi. Legemiddelverket mener derfor at en parametrisk framskrivning som overestimerer ikke er realistisk gitt at pasienter med ikke-epitelioid histologi har enda dårligere prognose. Hasardsplottene viser en raskt økende hasard som deretter avtar og både loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og flere splinemodeller har slik hasard (Appendiks 2). Generalisert gamma ser ut til å være best visuelt tilpasset KM dataene og er samtidig en fleksibel modell som har samme hasardsform som KM-data. Splinemodeller er sårbare for valg av knutepunkt, antall og lokasjon, der siste knute styrer resten av kurveforløpet og det er risiko for overfit av data. Så til tross for en god tilpasning til studiedataene kan likevel framskrivningen gi lite plausible estimater. Legemiddelverket vurderer at hasardsplottene indikerer at vanlige parametriske funksjoner kan anvendes fordi de fanger den økende og deretter avtagende hasarden.

Legemiddelverket velger generalisert gamma i sin analyse og belyser loglogistisk kurve i scenario. Denne predikerer i modellen 5 års overlevelse på 4,8 % (7,6 % med loglogistisk) og 0,4 % ved 10 år (2,4 % med loglogistisk).

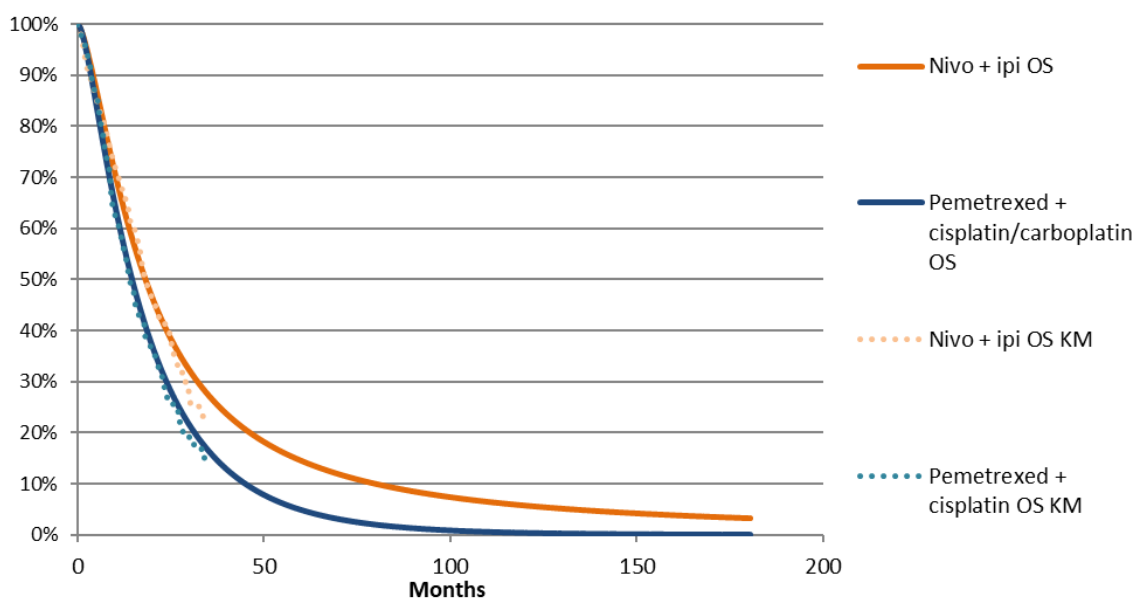
Framskrivning av nivolumab + ipilimumab-armen:

AIC og BIC verdiene for nivolumab + ipilimumab-armen antyder at loglogistisk, spline oddsmodell med én knute, andre splinemodeller, generalisert gamma og Weibull gir best statistisk tilpasning til 4-årsdata for intervensjonsarmen fra CheckMate 743 (Appendiks 2). Basert på visuell tilpasning til Kaplan-Meier-dataene og Landmarkestimater er det tydelig at loglogistisk og lognormal gir høyere langtidsoverlevelse enn de andre parametriske kurvene og samtlige splinemodeller (Appendiks 2). Hasardsplottene viser en raskt økende hasard som deretter avtar og både loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og flere splinemodeller har slik hasard. De ulike kurvene predikerer imidlertid ganske ulik overlevelse fra 5 år og utover (Appendiks 2). Gode data for å vurdere klinisk plausibilitet av langtidsoverlevelse for nivolumab + ipilimumab i MPM finnes ikke. Basert på kliniske studiedata for OS fra CheckMate 743 med 4 års oppdateringen sees tydelig at kjemoterapiarmen og nivolumab + ipilimumab-armen følger hverandre tilnærmet parallelt uten tegn på separasjon. Det er derfor rimelig å modellere overlevelsen som bedre i nivolumab + ipilimumab-armen enn kjemoterapi-armen fra både CheckMate 743 og fra MAPS-studien.

Legemiddelverket beholder derfor loglogistisk kurve i sin analyse og belyser generalisert gamma i scenario. Loglogistisk kurve predikerer i modellen 5 års overlevelse på 14,4 % og 5,6 % på 10 år. Tilsvarende for generalisert gamma er 10 % og 1,2 %.

Legemiddelverkets valg av framskrivning av OS gir noe høyere inkrementell overlevelse enn BMS sitt valg ved både 5 og 10 år. Figuren under viser framskrivning av OS med loglogistisk kurve for nivolumab + ipilimumab og generalisert gamma for kjemoterapi.

Figur 11 Framskrivning av OS med generalisert gamma for kjemoterapi og loglogistisk for nivolumab + ipilimumab (innsendt dokumentasjon fra BMS)



Justering for etterfølgende behandling med immunterapi:

I CheckMate 743 var det ikke tillatt med behandlingsbytte, men alle pasientene i studien kunne motta etterfølgende behandling. En andel pasienter fikk behandling med immunterapi med PD (L1)-hemmer, CTLA-4-hemmer e.l. Tabellen under viser at omtrent halvparten av pasientene fikk en form for etterfølgende behandling. De fleste pasientene i kontrollarmen mottok kjemoterapi (32,8 %), og av de 21,5 % som mottok immunterapi fikk de fleste monoterapi med nivolumab eller pembrolizumab. I intervensjonsarmen var det en høyere andel som fikk kjemoterapi (43 %) og lavere andel (4 %) som fikk immunterapi.

Tabell 11 Etterfølgende behandling i CheckMate 743 (26)

	Nivolumab plus ipilimumab (n = 303)	Chemotherapy (n = 302)
Any	148 (48.8)	142 (47.0)
Radiotherapy	27 (8.9)	34 (11.3)
Surgery	1 (0.3)	5 (1.7)
Systemic	136 (44.9)	128 (42.4)
Chemotherapy	131 (43.2)	99 (32.8)
Immunotherapy	12 (4.0)	65 (21.5)
Atezolizumab	0	1 (0.3)
Avelumab	0	1 (0.3)
Nivolumab	9 (3.0)	46 (15.2)
Pembrolizumab	2 (0.7)	17 (5.6)
Toripalimab	0	1 (0.3)
Ipilimumab	2 (0.7)	3 (1.0)
Rituximab	1 (0.3)	0
Targeted therapy	22 (7.3)	12 (4.0)
Experimental drugs	1 (0.3)	14 (4.6)

Data are n (%). Patients may have received more than one type of subsequent therapy.

I norsk klinisk praksis vil pasientene få kjemoterapi i påfølgende behandlingslinjer dersom de hadde effekt av kjemoterapi i førstelinje og almenntilstanden tilsier det. Dette bekreftes av medisinske fagekspert. Medisinske fagekspert Legemiddelverket har fått innspill fra har informasjon om én pasient som har fått nivolumab i andrelinje og som har hatt god effekt, men har utover det ingen erfaring med påfølgende immunterapibehandling til denne pasientgruppen. Når pasienter i kontrollarmen mottar behandling som i intervensjonsarmen etter progresjon, kan dette påvirke totaloverlevelse hvis behandlingen er mer effektiv enn den opprinnelige behandlingen pasienten mottok i kontrollarmen. Det har blitt utført flere studier med immunterapi ved mesoteliom, men de fleste har gitt skuffende resultater (1, 27). CONFIRM studien viste at nivolumab monoterapi etter progresjon på en eller flere kjemoterapilinj gav forbedret OS og PFS sammenliknet med placebo. Populasjonen bestod av i hovedsak pasienter med epiteloid I gruppen med epiteloid histologi mottok majoriteten av pasientene immunterapi etter progresjon på kjemoterapi, mens i gruppen med ikke-epiteloid histologi mottok majoriteten av pasientene immunterapi før progresjon på kjemoterapi. Gruppen med ikke-epiteloid histologi har i utgangspunktet dårligst effekt av kjemoterapi, og Legemiddelverket mener at dette kan være grunnen til at en så høy andel mottok immunterapi før progresjon fordi studien også var åpen. En andel med epiteloid histologi mottok også immunterapi før progresjon. Legemiddelverket vurderer at mekanismene for å motta etterfølgende immunterapi som skal representere et behandlingsbytte (treatment switch) kan være drevet av andre årsaker enn progresjon for eksempel kjennskap til opprinnelig behandling med kjemoterapi siden studien var åpen og kjemoterapi ikke er forventet å ha stor effekt i denne pasientgruppen. I CheckMate 743 kan det i tillegg være skjevhet i mekanismene for behandlingsbyttet mellom de ulike typene histologi. Justering for behandlingsbytte er dermed svært usikkert uansett hvilken metode som benyttes.

Two-stage-metoden er designet for justering for behandlingsbytte etter et definert sykdomsrelatert tidspunkt (eks progresjon) og vil ikke være valid i dette tilfellet da en andel mottok immunterapi før progresjon. Metoden krever også at prognostiske karakteristika er målt ved dette tidspunktet. IPCW

krever at informasjon om alle prognostiske faktorer for overlevelse er tilgjengelig ved progresjon og over tid. RPSFTM antar at nytten av behandlingen kun skyldes selve behandlingen, dvs. at det ikke har noen betydning for effekten når i sykdomsstadiet (linje) behandlingen mottas (28, 29).

I CheckMate 743 mottok over 40 % av pasientene i intervensjonsarmen kjemoterapi som etterfølgende behandling, dvs. dette er en type behandlingsbytte fra intervensjonsarmen til kontrollarmen, som iht. til litteratur også bør vurderes som nødvendig å justere for (28, 29). En liten andel fikk også immunterapi som etterfølgende behandling.

Oppsummert mener Legemiddelverket at antagelsene for justering for etterfølgende behandling med immunterapi i kontrollarmen ikke er tilstrekkelig oppfylt. Mekanismene for bytte til immunterapibehandling kan synes styrt av åpent studiedesign og forventet dårlig effekt av kjemoterapi. Formelt behandlingsbytte var heller ikke protokolldefinert i CheckMate 743. Legemiddelverket mener det er usikkert om og i hvilken grad etterfølgende behandling med immunterapi vil forbedre totaloverlevelsen til denne pasientgruppen fordi det ikke finnes robuste data for å validere antagelsen og at medisinske fageksperter ikke har erfaringsgrunnlag for å gi innspill på dette. Studier har vist liten effekt av monoterapi med PD(L)-1 hemmer eller CTLA-4 hemmer hos denne pasientgruppen. Legemiddelverket velger å ekskludere justering for effekt av etterfølgende behandling i sin analyse, men belyser IPCW i scenario.

Legemiddelverket har imidlertid justert modellert overlevelse i kjemoterapiarmen til lavere enn det BMS hadde i sin grunnanalyse basert på innspill fra kliniske eksperter og forventet prognose for denne pasientgruppen. Denne endringen reduserer overlevelsen i kjemoterapiarmen (4,8 % ved 5 år og 0,4 % ved 10 år) og gir om lag tilsvarende endring som justeringen med IPCW ville gitt i BMS sin grunnanalyse (5,9 % ved 5 år og 1,8 % ved 10 år).

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Legemiddelverket vurderer som BMS at antagelsen om proporsjonal hasard ikke er oppfylt (Appendiks 2), og at det heller ikke er klinisk plausibelt med proporsjonal hasard mellom immunterapi og kjemoterapi over tid.

Framskrivning av kjemoterapiarmen:

AIC- og BIC-verdiene antyder at spline normal med 2 knuter, spline hazard og spline odds med 2 knuter samt loglogistisk gir best statistisk tilpasning til 4-årsdata for kjemoterapiarmen fra CheckMate 743 (Appendiks 2). Basert på visuell tilpasning til Kaplan-Meier-dataene vurderer Legemiddelverket at splinemodellene ser ut til å følge forløpet til KM-dataene best for kjemoterapiarmen. Ingen av de parametriske eller splinemodellene ser imidlertid ut til å følge forløpet til hasardsplottet fra CheckMate 743 som er økende-avtagende-økende (Appendiks 2). Imidlertid kan økningen i glattet hasard fra 20 måneder skyldes stor variasjon i dataene da få pasienter igjen fra dette tidspunktet, noe både uglattet hasardsplott og KM-kurvene viser. Basert på Landmarkestimatene (Appendiks 2) mener Legemiddelverket

at BMS sitt valg av loglogistisk kurve overestimerer kjemoterapiarmen ved 3 år, men påpeker at det er svært få pasienter igjen ved det tidspunktet. Loglogistisk overestimerer også i forhold til MAPS studien, men predikerer om lag samme andel i PFS ved 5 år. MAPS og CheckMate 743 har ikke helt samme distribusjon av prognostiske karakteristika (se tidligere) i pasientpopulasjonen. Ingen av de andre testede kurvene har bedre tilpasning. Endring av kurve for framskrivning har relativt sett liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

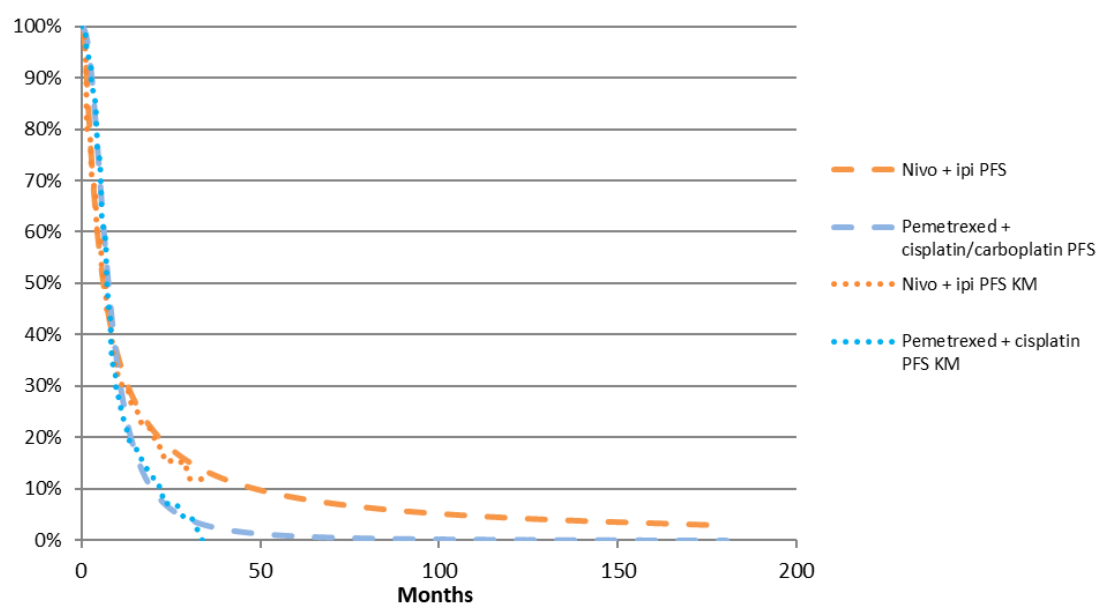
Legemiddelverket beholder loglogistisk framskrivning av kjemoterapiarmen.

Framskrivning av nivolumab + ipilimumab-armen:

AIC- og BIC-verdiene antyder at generalisert gamma, spline normal med 1 knute, spline hasard og odds med 2 knuter og loglogistisk har best statistisk tilpasning til 4-årsdata for nivolumab + ipilimumab-armen fra CheckMate 743 (Appendiks 2). Basert på visuell tilpasning til Kaplan-Meier-dataene vurderer Legemiddelverket at de samme kurvene følger forløpet til KM-dataene for nivolumab + ipilimumab-armen. Hasardsplottet viser at hasarden er monotont avtagende gjennom hele oppfølgingstiden. Ingen av de testede kurvene med unntak av Weibull har et slik forløp (Appendiks 2). Generalisert gamma er en fleksibel funksjon som kan ta mange ulike former og Legemiddelverket vurderer derfor at denne kurven kan være et rimelig alternativ for framskrivning av PFS for nivolumab + ipilimumab-armen.

Legemiddelverket beholder generalisert gamma framskrivning av PFS for nivolumab + ipilimumab.

Figuren under viser framskrivning med generalisert gamma for nivolumab + ipilimumab og loglogistisk for kjemoterapi.



Figur 12 Framskrivning av PFS fra CheckMate 743 med generalisert gamma for nivolumab + ipilimumab og loglogistisk for kjemoterapi (innsendt dokumentasjon fra BMS)

Justering for histologi

BMS henviser til data fra norsk og finsk kreftregister samt innspill fra norske medisinske fageksperter på at andelen norske pasienter med malignt pleuralt mesoteliom med ikke-epiteloid histologi er 34 % og da høyere enn i CheckMate 743 (der den var 24,6 %). BMS mente dette nødvendiggjorde en justering av hasarratio fra studien inn i modellen. Legemiddelverket har etterspurt data fra det norske kreftregisteret og hvilke kilder medisinske fageksperter har brukt for å anslå fordeling av histologisk type MPM. Tabellen under viser hvordan andel med ulik histologi er fordelt blant en gruppe finske pasienter (20).

Tabell 12 Pasientkarakteristika for en gruppe finske pasienter med MPM (20)

N	1010
Age (years) at time of diagnosis, mean (range)	69 (25–96)
<40	5 (1%)
40–49	24 (2%)
50–59	173 (17%)
60–69	347 (34%)
70–79	302 (30%)
80–89	149 (15%)
≥90	10 (1%)
Gender	
Male	801 (79%)
Female	209 (21%)
Histology	
Epithelioid	311 (31%)
Sarcomatoid	107 (11%)
Mixed (biphasic)	52 (5%)
NOS (not otherwise specified)	540 (53%)
Side	
Right	497 (49%)
Left	345 (34%)
Both	30 (3%)
Unknown	138 (14%)

Over halvparten av de finske pasientene hadde ikke spesifisert histologisk type, og andelen ikke-epiteloid (sarkomatoid og blandet) er om lag 16 %. Legemiddelverket har også sett nærmere på data fra det norske kreftregisteret. Tabellen under viser oversikt over antall og andel pasienter med ulike typer histologi i perioden 2000 til 2019.

Tabell 13 Antall og andel pasienter med ulike typer histologi i perioden 2000 til 2019 (Kilde Kreftregisteret, mottatt uttrekk fra BMS)

Histologi	Antall	Andel (%)
Epiteloid	470	33 %
Ikke-epiteloid	232	16 %
UNS*	721	51 %
Totalt antall pasienter	1 423	100 %

*ukjent/uspesifisert

BMS la til grunn fordelingen mellom epiteloid og ikke-epiteloid histologi basert på de pasientene som hadde sikker histologi, dvs. de ekskluderte pasientene med ukjent/uspesifisert histologi i beregningene. Legemiddelverket mener at når man skal beregne andel pasienter med en bestemt type histologi må man legge til grunn totalt antall pasienter også de med ukjent/uspesifisert histologi. Da viser Legemiddelverkets beregninger at andelen ikke-epiteloid vs. epiteloid er 16 % vs. 33 % og over halvparten er uspesifisert, ikke hhv. 34 % ikke-epiteloid og 66 % epiteloid som beregnet av BMS. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har fått innspill fra bekrefter at andel pasienter med ikke-epiteloid histologi er lavere enn andel pasienter med epiteloid histologi. Legemiddelverket mener det ikke er godt nok grunnlag for å beregne en annen fordeling av histologi enn i CheckMate 743 i beregning av kostnad-per-QALY i modellen. Markedsføringstillatelsen for nivolumab og ipilimumab fra EMA er også gitt for hele populasjonen uavhengig av histologi selv om den relative effekten av nivolumab + ipilimumab er bedre hos pasienter med ikke-epiteloid histologi på grunn av lav effekt av kjemoterapi hos denne gruppen. Legemiddelverket mener at så lenge effekt av behandlingen modelleres basert på en populasjon med ulike typer histologi, vil effektdataene reflektere denne blandingen.

Legemiddelverket endrer til modellering uten justering for histologi i sin analyse.

Oppsummering

Legemiddelverket endrer

- Framskrivning av OS i kjemoterapiarmen fra loglogistisk til generalisert gamma, loglogistisk vises i scenario analyse
- Fra justering for etterfølgende behandling med immunterapi i kjemoterapiarmen til ingen justering, IPCW justering vises i scenario analyse
- Fra justering for høyere andel ikke-epiteloid histologi til ingen justering for histologi

Legemiddelverket beholder

- Framskrivning av OS i nivolumab + ipilimumab-armen med loglogistisk
- Framskrivning av PFS i kjemoterapiarmen med loglogistisk
- Framskrivning av PFS i nivolumab + ipilimumab-armen med generalisert gamma

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Blant pasientene inkludert i CheckMate 743-studien ble det rapportert at 80 % av alle pasienter i kjemoterapi-armen opplevde bivirkninger uavhengig av grad, og det samme tallet var 82 % for intervensjonsarmen. Alvorlige bivirkninger (grad 3 eller 4) ble observert i henholdsvis 31 % og 32 % av pasientene. De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad var diaré, utslett og kløe i intervensjonsarmen og kvalme, anemi og neutropeni i kjemoterapiarmen. Videre opplevde 23 % av pasientene i intervensjonsarmen og 16 % i kjemoterapiarmen bivirkninger som førte til avslutning av hele eller deler av behandlingen. Ved fireårig datakutt (Figur 13) er hypothyroidisme den vanligste endokrine

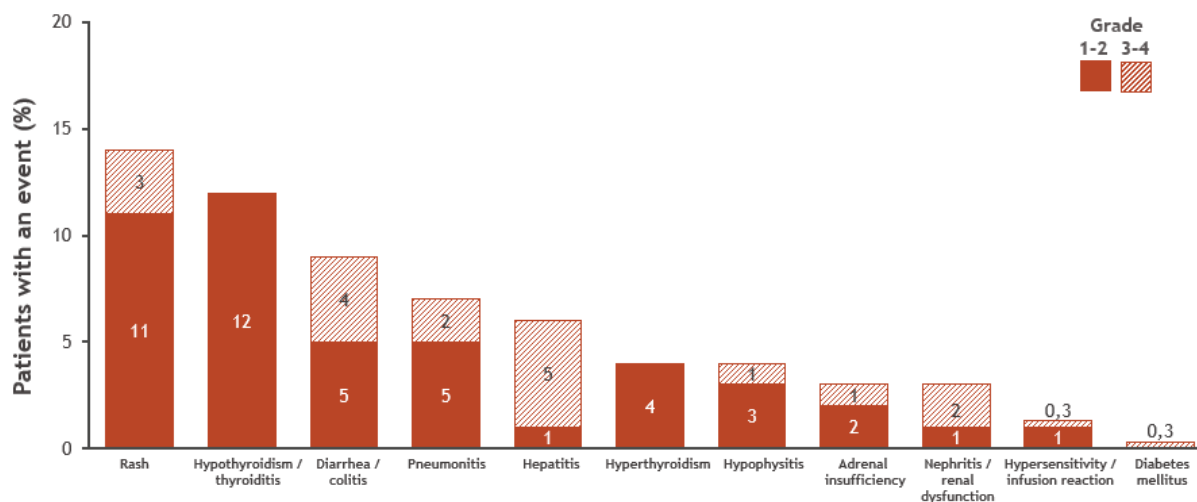
bivirkningen (12 %), og utslett den vanligste ikke-endokrine bivirkningen (14 %, hvorav 3 % grad 3 eller 4) i intervensjonsarmen. Bivirkningene i CheckMate 743 er oppsummert i tabellen under.

Tabell 14 Bivirkninger etter treårig datakutt hos totalpopulasjon i CheckMate 743 (26)

	Nivolumab + ipilimumab (n = 300)		Chemotherapy (n = 284)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Any TRAE	240 (80.0)	92 (30.7)	233 (82.0)	91 (32.0)
TRAEs in ≥10% of patients				
Diarrhea	62 (20.7)	10 (3.3)	21 (7.4)	2 (0.7)
Pruritus	49 (16.3)	3 (1.0)	1 (0.4)	0
Rash	43 (14.3)	3 (1.0)	15 (5.3)	0
Fatigue	42 (14.0)	3 (1.0)	55 (19.4)	5 (1.8)
Hypothyroidism	33 (11.0)	0	0	0
Nausea	30 (10.0)	1 (0.3)	104 (36.6)	7 (2.5)
Decreased appetite	29 (9.7)	2 (0.7)	50 (17.6)	2 (0.7)
Asthenia	25 (8.3)	0	44 (15.5)	12 (4.2)
Constipation	12 (4.0)	0	42 (14.8)	1 (0.4)
Vomiting	8 (2.7)	0	41 (14.4)	6 (2.1)
Anemia	6 (2.0)	1 (0.3)	102 (35.9)	32 (11.3)
Neutropenia	2 (0.7)	2 (0.7)	71 (25.0)	43 (15.1)
TRAEs leading to discontinuation of any component of the regimen	68 (22.7)	46 (15.3)	45 (15.8)	21 (7.4)
TRAEs leading to discontinuation of all components of the regimen	52 (17.3)	39 (13.0)	22 (7.7)	13 (4.6)
Serious TRAEs	64 (21.3)	47 (15.7)	22 (7.7)	17 (6.0)
Treatment-related deaths*	3 (1.0)		1 (0.4)	

Data are n (%). Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug. TRAE, treatment-related adverse event.

*Treatment-related deaths reported previously; the 3 deaths in the nivolumab plus ipilimumab arm were due to pneumonitis, encephalitis, and acute heart failure; the 1 death in the chemotherapy arm was due to myelosuppression.



Figur 13 Bivirkninger i intervensjonsarmen hos totalpopulasjon etter fireårig datakutt (18)

Innsendt helseøkonomisk modell

Behandlingsrelaterte bivirkninger fra CheckMate 743 av grad 3 eller høyere som hadde mer enn 2% forekomst ble brukt i modellen er vist i tabell under.

Tabell 15 Behandlingsrelaterte bivirkninger \geq grad 3 med forekomst \geq 2%

Bivirkning	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + cisplatin/karboplatin
██████████	████	████
██████	████	████
██████	████	████
██████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████	████	████
██████	████	████
██████████	████	████
██████	████	████

Tabell 16 Varighet av bivirkninger (i dager) og QALY-tap pga. bivirkninger fra innsendt dokumentasjon til BMS (lipase og amylase hadde 0 i antall dager og er ikke tatt med i tabellen)

Bivirkning	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + cisplatin/karboplatin	QALY-tap pga. bivirkninger
Neutropenia	30,03	30,03	0,090 (30)
Anaemia	30,03	30,03	0,125 (31)
Diarrhoea	19,50	19,50	0,047 (30)
Asthenia	30,10	30,10	0,073 (30)
Thrombocytopenia	30,03	30,03	0,184 (32)
Nausea	19,50	19,50	0,184 (30)
Vomiting	19,50	19,50	0,048 (30)
Leukopenia	30,03	30,03	0,048 (30)

Helsetap på grunn av bivirkninger er inkludert i modellen, men er ikke tatt med i firmaets grunnanalyse. BMS begrunner dette med at nyttetap knyttet til bivirkninger allerede er fanget opp i livskvalitetsmålingene som ligger til grunn for de behandlingsspesifikke nyttevektene som benyttes i deres grunnanalyse. Kostnader for bivirkninger er omtalt i kapittel 4.1.2.

Legemiddelverkets vurdering av bivirkninger

BMS har inkludert relevante bivirkninger fra CheckMate 743 i modellen. Legemiddelverket har validert varighet av bivirkninger med medisinske fageksperters som var enig i at antakelser fra BMS gjenspeiler norsk klinisk praksis, unntatt varighet av diaré, som var 19,5 dager i innsendt modell til BMS. Norske medisinske fageksperters antok at denne bivirkningen varte 30 dager, og Legemiddelverket har forandret dette i sin analyse.

BMS har brukt andre kilder enn CheckMate 743 for å estimere QALY -tap på grunn av bivirkninger vist i Tabell 17. Legemiddelverket har vurdert at disse er noe usikre ettersom de ikke kommer fra en MPM-populasjon, men stort sett fra pasienter med andre typer lungekreft / kreft. Siden nyttetap for bivirkninger har svært liten påvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen, har Legemiddelverket ikke gjort videre validering av dataene.

Legemiddelverket forkaster behandlingsspesifikke nyttevekter, se kap. 3.4.3. Vi har derfor inkludert nyttetap for bivirkninger i vår analyse.

I løpet av saksbehandlingen har Legemiddelverket spurt BMS om grunnen til at andre relevante immunterapi-relaterte bivirkninger fra CheckMate 743 ikke ble inkludert i grunnanalysen til BMS. BMS argumenterte med at NICE har etterspurt lignende, og at ytterligere analyser viste at inkludering av flere immunterapi-relaterte bivirkninger hadde svært liten påvirkning på resultatet. Legemiddelverket legger til grunn denne tilnærmingen.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon for helserelatert livskvalitet

Pasientrapporterte utfallsmål var prespesifiserte eksplorative utfallsmål i CheckMate 743 og ble registrert med to instrumenter: LCSS-Meso, et sykdomsspesifikt instrument som måler sykdomsbyrden og EQ-5D-3L, et generisk instrument som måler helsenytte. EQ-5D-3L spørreskjema består av fem ulike helsedimensjoner (mobilitet, selvpåpleie, daglige aktiviteter, smerte og ubehag, angst og depresjon) og har tre grader per dimensjon (lite – moderate – store problemer).

I on-treatment fase av CheckMate 743 ble livskvalitetsdata (LCSS-Meso og EQ-5D-3L) samlet i totalt 20 datainnhentinger; ved baseline og ved oppfølgingsbesøk (hver 2. uke for nivolumab + ipilimumab arm, hver 3. uke for kjemoterapi arm i 12 uker. Deretter hver 6. uke i 12 måneder, og så hver 12. uke frem til sykdomsprogresjon eller seponering). I post-treatment fase ble data innhentet ved to oppfølgingsbesøk (30 og 120 dager etter siste dose). Deretter ble kun EQ-5D-3L-data samlet inn hver tredje måned så lenge pasientene levde.

Populasjon for pasientrapporterte utfallsmål (PRO- populasjon) inkluderte alle randomiserte pasienter i CheckMate 743 som hadde minst ett fullstendig spørreskjema ved baseline og minst ett senere, i løpet av *on-treatment* fase.

BMS utførte primær statistisk analyse av livskvalitetsdata med en regresjonsmodell. Data fra baseline og on-treatment besøk var felles for behandlingsarmene (i uke 6, 12, 18, 24, og etterfølgende besøk) og ble analysert så lenge det var minst 10 respondere per arm. Det var 582 pasienter i CheckMate 743 som bidro til datagrunnlag for nyttevekter i den innsendte modellen til BMS. I nyttevektanalyser til BMS inngår alle observasjoner fra PRO- populasjon i CheckMate 743 både fra baseline, on-treatment fase og ved senere oppfølging (survival- follow up fase).

Legemiddelverket har i løpet av saksbehandlingen etterspurt ytterligere informasjon om livskvalitetsdata fra CheckMate 743 fra BMS, blant annet om antall og prosent av EQ-5D-3L respondere per arm. De fleste (3 836 av 5 161) observasjoner var knyttet til progresjonsfritt stadium i modellen (PF). Tabell under viser antall pasienter og observasjoner per arm og per stadium fra 3-års datakutt i CheckMate 743 (7. mai 2021).

Tabell 17 Antall pasienter og observasjoner brukt for beregning av EQ-5D-3L nyttevekter fra CheckMate 743 (BMS innsendt dokumentasjon)

Stadium	Totalt	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + cisplatin/karboplatin
Før progresjon	██████	██████	██████
Etter progresjon	██████	██████	██████

BMS skriver i innsendt dokumentasjon at pasientrapporterte utfallsmål fra CheckMate 743 viser numerisk forbedring i helserelatert livskvalitet for pasienter i nivolumab + ipilimumab arm sammenlignet med i kjemoterapiarm.

Livskvalitetsdata fra Check Mate 743 ble publisert i 2022. I denne publikasjonen omtales PRO- data fra on-treatment fasen. I uke 24 var omtrent 27% av pasientene (161 av 605 randomiserte) som svarte på EQ-5D-3L. Av de 161 som svarte kommer 147 pasienter fra nivolumab + ipilimumab armen og 14 pasienter fra kjemoterapiarmen. Uke 30 var siste uka da kjemoterapiarm hadde 10 respondere. I samme uke hadde nivolumab + ipilimumab 121 respondere (33).

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevektene beskrevet ovenfor er brukt i to modellstadier (progresjonsfri PF, progrediert PD). Modellert datakutt er fra 7. mai 2021 med oppfølgingstid for totaloverlevelse på minst 22,1 måneder og median 29,7 måneder. BMS har brukt to ulike metoder for å beregne nyttevekter; en basert på sykdomsprogresjon (brukt i grunnanalyse) og en annen basert på tid til død (brukt i scenarionalyse). Videre tillater modellen valg av to ulike typer av nyttevekter: stadiespesifikke og behandlingsspesifikke.

I sin grunnanalyse bruker BMS behandlingsspesifikke nyttevekter, med begrunnelse at regresjonsanalyser BMS utførte (med og uten behandling) viste statistisk signifikante forskjeller, og at behandlingsspesifikke nyttevekter dermed gjenspeiler studiedata bedre.

Pasientenes svar på EQ-5D-3L ble konvertert til nyttevekter med bruk av britiske tariffer (34). Aldersjustering av nyttevekter ved bruk av justeringsindeks av Stavem et al. er inkludert i modellen.

Tabell 18 Behandlingsspesifikke nyttevekter BMS brukte i grunnanalysen

Treatment	Progresjonsfri (PF-stadiet)		Progrediert (PD-stadiet)	
	Gjennomsnitt	Standardfeil	Gjennomsnitt	Standardfeil
Nivolumab + ipilimumab	■	■	■	■
Pemetreksed+cisplatin / karboplatin	■	■	■	■

I sin innsendte dokumentasjon har BMS oppsummert flere nyere publikasjoner om at åpent studiedesign ikke fører til bias i pasientrapporterte utfallsmål, noe BMS mener er et tilleggsargument for at de valgte behandlingsspesifikke nyttevekter i sin grunnanalyse (35-38).

Legemiddelverkets vurdering av livskvalitetsdata

Legemiddelverket mener at det er en styrke at nyttevektene hentes direkte fra CheckMate 743 og at det ble brukt EQ-5D-3L som anbefalt i Legemiddelverkets retningslinjer (39). Videre er Legemiddelverket enig i BMS sin bruk av nyttevekter basert på britiske verditariffer, samt i aldersjustering av nyttevekter iht Stavem et al., ettersom disse valgene er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket mener derfor det er hensiktsmessig å bruke EQ-5D-3L-data fra CheckMate 743 i analysen.

Legemiddelverket mener det er noen generelle svakheter med de innsendte livskvalitetsdataene. BMS har blant annet ekskludert manglende livskvalitetsdata fra sine analyser. Det er en forenklet tilnærming at pasienter som ikke svarte på spørreskjemaer ekskluderes fra analyser. Imidlertid er det også svakheter ved å bruke imputering spesielt på lite data.

Legemiddelverket mener at det kan være en svakhet at det var lavt antall observasjoner i on-treatment fase i kjemoterapiarmen. Etter 30 uker er det kun omtrent 4% av pasientene i kjemoterapiarmen som svarte på EQ-5D-3L i on treatment-fase. Likevel ble det samlet inn flere observasjoner i kjemoterapiarmen i follow-up fase. Til sammen var det ca 3 000 observasjoner i intervensjonsarmen og ca 2 000 observasjoner i komparatorarmen som inngikk i modelleringen. Forholdet mellom armene i før- og etter progresjonsfasen følger samme mønster. Ev behandling pasienter i komparatorarmen fikk etter on-treatment fasen kan ha påvirket pasientens livskvalitet og dermed bidratt til noe usikkerhet rundt innsamlede nyttevektene i komparatorarmen.

Legemiddelverket er derimot ikke enig i BMS sitt valg om å bruke behandlingsspesifikke nyttevekter. BMS argumenterer for bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter fordi forskjellene var statistisk signifikante mellom behandlingsarmene, og at regresjonsanalysen støttet dette med bedre tilpasning til dataene med

behandlingsspesifikke nyttevekter. BMS nevner også flere publikasjoner som rapporterer at åpent studiedesign ikke gir bias til pasientrapporterte utfall.

I Legemiddelverkets retningslinjer er det beskrevet at dersom det opereres med ulike behandlingsspesifikke nyttevekter for samme tilstand, skal dette være godt begrunnet og dokumentert. I henhold til retningslinjer bør forskjeller være vist i kliniske studier, og ulike behandlingsspesifikke nyttevekter bør ha en klinisk forklaring.

Legemiddelverket forkaster behandlingsspesifikke nyttevekter siden de ikke er tilstrekkelig begrunnet og dokumentert.

- CheckMate 743 hadde et åpent studiedesign. Blinding i kliniske studier er anbefalt siden det er beste metoden til å redusere bias. Pasienter som ikke er blindede kan rapportere sine symptomer ulikt enn blindede pasienter (40). Forventninger pasienten har til den nye behandlingen kan påvirke besvarelsene om egen livskvalitet (41).
- EQ-5D var imidlertid et eksplorativt utfallsmål i CheckMate 743, og studien var ikke designet til å kunne vise en forskjell mellom armene for dette utfallsmålet.
- Videre er det ingen klinisk forklaring som skulle tilsa at pasienter i samme helsetilstand har forskjellig livskvalitet avhengig behandling.

Tabell 19 Stadiespesifikke nyttevekter legemiddelverket brukte i sin analyse

Treatment	Progresjonsfri (PF-stadiet)		Progrediert (PD-stadiet)	
	Gjennomsnitt	Standardfeil	Gjennomsnitt	Standardfeil
Nivolumab + ipilimumab	0,74	0,01	0,62	0,01
Pemetreksed+cisplatin/karboplatin				

Legemiddelverket valgte å endre fra sykdomsspesifikke til stadiespesifikke nyttevekter i sin analyse i henhold til retningslinjer, og har derfor også inkludert nyttetap på grunn av bivirkninger. Denne endringen medfører en økning i IKER på ca. 126 000 NOK (fra ca. 1 200 000 til 1 326 000). Legemiddelverket viser IKER med bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter i en scenarionalyse.

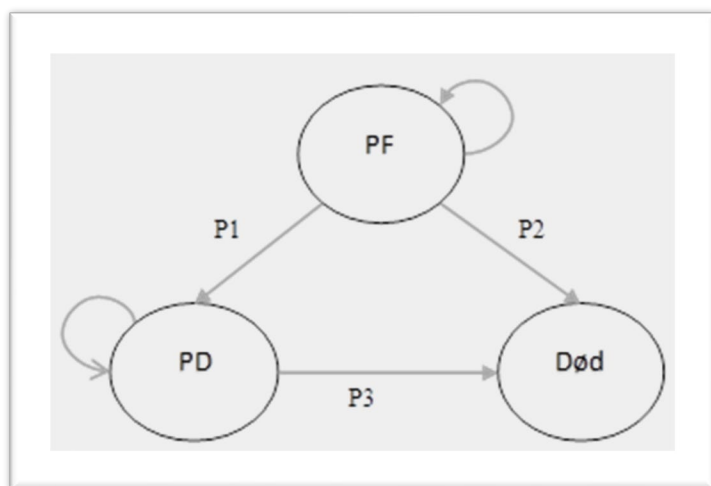
4 Helseøkonomisk analyse

I den helseøkonomiske analysen til BMS sammenlignes kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab med kjemoterapi (pemetreksed med cisplatin eller karboplatin).

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

BMS lagde en «partition survival» modell med standard modellstruktur som vist i figur under. Generelt er formålet med modellering å estimere kostnadseffektiviteten ved å evaluere forskjeller i kostnader og nytte mellom to behandlingsarmer.



Figur 14 Partition survival modellstruktur. PF: progresjonsfri stadium, PD: progresjonsstadium (kilde: BMS innsendt dokumentasjon). P1-P3 er illustrerer overganger mellom de ulike stadiene.

De tre helsestadier i modellen er PF, PD og Død:

- Progresjonsfritt stadium (PF) – pasienter går inn i modellen og blir i dette stadiet frem til sykdomsprogresjon eller død. Formelen: $PF = P(PFS)$
- Progresjonsstadium (PD) – pasienter som har progrediert flyttes til dette stadiet. Pasienter kan ikke gå tilbake til progresjonsfri tilstand. Formelen: $PD = P(OS) - P(PFS)$
- Død – pasienter som dør flyttes fra PF eller PD stadiet til dette stadiet. Formelen: $Død = 1 - P(OS)$

En «partitioned survival» modell estimerer antall pasienter som til enhver tid finnes i de ulike helsestadier. Det kumulative AUC definerer fordeling av kohorten mellom de tre helsestadiene (per en ukes-syklus og over 20-års perspektiv). Overlevelseskurvene er ekstrapolert utover studieperioden i CheckMate 743. Modellen har en sykluslengde på en uke og BMS har anvendt halvsyklus-korreksjon. Denne er beregnet ved å ta gjennomsnittlig verdi av pasienter i starten og i slutten av hver syklus.

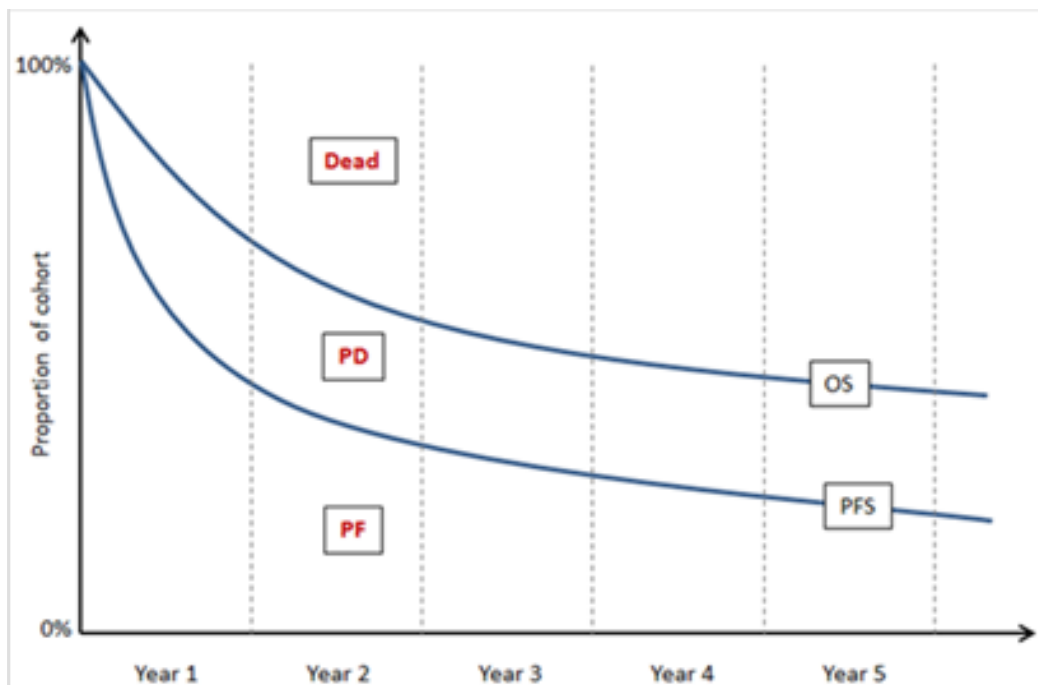


Figure 15 Illustrasjon av partition survival modell struktur (kilde: BMS innsendt dokumentasjon)

Kostnadseffektiviteten i modellen er beregnet ved å kombinere estimert tid pasienten tilbrakte i PF og PD stadiet med kostnader og effekter som tilhører disse stadier. Behandling med nivolumab + ipilimumab avsluttes etter to år (*stopping rule* applisert i nivolumab + ipilimumab-armen) mens kjemoterapi gis opptil 6 sykluser (eller frem til progresjon) i henhold til CheckMate 743.

Modellen tillater separate modelleringer av behandlingsvarighet (TD, *treatment duration*) i *progression-free* (PF) stadiet samt valg av etterfølgende behandling ved sykdomsprogresjon. Ved overgang til PD-stadiet får alle pasienter i gjennomsnitt en etterfølgende behandling.

Legemiddelverkets vurdering

Partition survival modell er beskrevet i litteraturen og er brukt i tidligere metodevurderinger for samme sykdomsområde. Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra BMS og er egnet til å beregne kostnadseffektiviteten av nivolumab og ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi i førstelinjebehandling av inoperable MPM-pasienter. Modellen er transparent og fleksibel med hensyn på at Legemiddelverket selv kan endre de fleste input-parameterne i modellen.

Legemiddelverket godtar den innleverte helseøkonomiske modellen.

4.1.1. Analyseperspektiv, tidshorisont og diskontering

Analyseperspektiv i grunnanalysen til BMS er utvidet helsetjenesteperspektiv som inkluderer kostnader for transport og tapt fritid. Tidshorisont i modellen er 20 år med mulighet til å variere tidshorisonten fra 1 til 20 år. Diskontering er iht. Legemiddelverkets retningslinjer (4 % for kostnader og 4 % for effekter).

Legemiddelverkets vurdering av analyseperspektiv, tidshorisont og diskontering

Analyseperspektivet er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer og Legemiddelverket godtar dette. Legemiddelverket presenterer 10-års tidshorisont i en scenarioanalyse.

4.1.2 Kostnader

Innsendt dokumentasjon

BMS har brukt direkte og indirekte kostnader i modellen. Direkte kostnader er relaterte til selve behandlingen pasientene får: kostnader for legemidler og legemiddeladministrasjon, oppfølging, sykdoms- og bivirkningshåndtering, etterfølgende behandling og kostnader i livets slutfase. Indirekte kostnader er relatert til transport og tiden pasientene og pårørende brukte i forbindelse med mottatt behandling. Kostnader i modellen er knyttet til modellstadier (oppfølging av sykdommen og livets slutt) og til behandlingsarmene (legemiddelbruk og bivirkninger). BMS har tilpasset kostnader i modellen til norsk klinisk praksis ved å konsultere to norske medisinske fagekspertter angående kostnadstype samt hyppighet av ressursbruk i modellen.

Direkte behandlingkostnader

Legemiddelkostnader

Legemiddelpriser (AUP uten mva.) i modellen fra BMS var hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase per mars 2021. I kjemoterapiarmen antar BMS at 34 % bruker cisplatin og 66 % bruker karboplatin. Denne fordelingen baserer BMS på CheckMate 743 (10) samt innspill fra to norske medisinske fagekspertter. BMS har brukt 100 % relative dose intensity (RDI) for alle relevante legemidler i modellen og dosering for nivolumab og ipilimumab iht. preparatomtalen. Kostnad per dose inkluderer ikke legemiddelsvinn i BMS sin grunnanalyse og det ble presentert en scenarioanalyse med å ta hensyn til svinn. I tillegg var flere andre legemidler inkludert i etterfølgende behandling. Behandlingslengde modelleres basert på studiedata fra CheckMate 743 (se 3.2). Dosering og legemiddelpriser for etterfølgende behandling er like i intervensjon- og komparatorarmen. Dosering, styrke, kostnad per pakning, kostnad per dose og kostnad per syklus (en uke) er vist i tabellen under.

Tabell 20 Legemiddelkostnader for intervensjon (nivolumab + ipilimumab) og komparator (pemetrexed + karboplatin / cisplatin). AUP uten mva. Kilde: Innsendt dokumentasjon fra BMS

Subtype	Administration		Package information				Cost per dose (NOK)	Cost per week (NOK)	
	Dose	Frequency (days)	Strength		Size	Cost per pack (NOK)			
Nivolumab	360 mg	21	10	mg/ml	4	ml	4 312,32	38 574,96	12 858,32
	360 mg	21	10	mg/ml	10	ml	10 732,40		
	360 mg	21	10	mg/ml	24	ml	25 716,64		
Ipilimumab	1 mg/kg	42	5	mg/ml	10	ml	35 701,28	49 951,38	8 325,23
	1 mg/kg	42	5	mg/ml	40	ml	142 718,24		
Pemetrexed	500 mg/m ²	21	25	mg/ml	4	ml	2 159,20	19 027,15	6 342,38
	500 mg/m ²	21	25	mg/ml	20	ml	10 359,20		
Cisplatin	75 mg/m ²	21	1	mg/ml	50	ml	197,28	116,07	38,69
	75 mg/m ²	21	1	mg/ml	100	ml	337,04		
Carboplatin	550 mg	21	10	mg/ml	5	ml	274,72	2 047,38	682,46
	550 mg	21	10	mg/ml	15	ml	766,24		
	550 mg	21	10	mg/ml	45	ml	2 240,72		
	550 mg	21	10	mg/ml	60	ml	2 978,00		

Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader

BMS har inkludert relevante legemiddelkostnader for denne pasientgruppen i den helseøkonomiske modellen og har brukt riktige priser på AUP uten mva-nivå hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase i henhold til retningslinjer. Legemiddelverket har oppdatert maksimalprisene pr november 2022. BMS har beregnet legemiddelkostnader basert på anbefalte doseringer i preparatomtalene, og har lagt til grunn 100 % relative dose intensity (RDI) siden RDI-data fra CheckMate 743 ikke er tilgjengelig.

Svinn er ikke inkludert i BMS sin grunnanalyse (det er antatt at hetteglass deles mellom de ulike pasientene). Legemiddelverket har fått bekreftet av medisinske fageksperter at hetteglass for nivolumab og ipilimumab ikke deles mellom pasientene. Denne antagelsen har liten betydning for nivolumab ettersom hetteglasstørrelsen er tilpasset anbefalt dosering. For ipilimumab, som doseres basert på pasientens vekt, vil det imidlertid tilkomme kostnader for svinn i klinisk praksis. Samtidig er det lite sannsynlig at RDI vil være 100 % i klinisk praksis, og dette vil overestimere legemiddelkostnaden i analysen. Som en forenkling velger Legemiddelverket derfor å ikke inkludere kostnader for svinn i denne metodevurderingen, ettersom det er brukt 100 % RDI i modellen.

Kjemoterapilegemidler i modellen kan også ha noe svinn i klinisk praksis, men siden de har lav kostnad betyr det lite om svinn er tatt hensyn til eller ikke. Legemiddelverket har ikke endret modellering av svinn i egen analyse, men belyser en IKER med svinn i scenarioanalyse.

Karboplatin og cisplatin antas å ha lik effekt ifølge medisinske fageksperter. Legemiddelverket har vært i kontakt med, og cisplatin brukes i praksis ikke i denne pasientgruppen. Legemiddelverket har derfor justert komparator i sin analyse slik at den gjenspeiler norsk klinisk praksis (pemetreksed + karboplatin er komparator i Legemiddelverkets analyse). Dette har trolig ingen påvirkning på resultat når det gjelder relativ effekt da det antas at det er sammenlignbar effekt mellom cisplatin og karboplatin. Ukentlig kostnad for cisplatin i modellen er omtrent 160 NOK mens samme kostnad for karboplatin er 900 NOK (se Tabell 26). Legemiddelverket beholder kostnadene som de er i modellen, men endrer andeler for de ulike kjemoterapiene (til 100 % for pemetreksed og karboplatin, 0 % for cisplatin).

Legemiddelverket presenterer sin analyse med oppdaterte maksimal AUP uten mva. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Analysen med konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Administrasjonskostnader

Det er benyttet en administrasjonskostnad for intravenøs behandling med nivolumab og ipilimumab og med kjemoterapi (3 133 NOK per infusjon). BMS har hentet kostnaden fra Legemiddelverkets Enhetskostnadsdatabase fra 2018 og brukte forbrukerprisindeks (KPI) fra SSB til å beregne kostnad for 2021.

Tabell 21 Administrasjonskostnad per behandlingsarm (BMS innsendt dokumentasjon)

Behandling	Administrasjonstype	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Nivolumab + ipilimumab arm, kjemoterapiarm	Kompleks parental kjemoterapi IV	3 129,33	Enhetskostnads-database 2018, KPI-justert til 2021

Legemiddelverkets vurdering av administrasjonskostnader

Legemiddelverket godtar denne kostnaden, men oppdaterer til gjeldende kostnad (2 976 NOK iht. Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase). Administrasjonskostnadene er nesten like mellom de to modellarmene og har dermed svært liten påvirkning på resultat.

Monitoreringskostnader

Kostnader for oppfølging av pasienter er behandlingsspesifikke og kommer i tillegg til kostnader for sykdomshåndtering for pasienter i progresjonsfri (PF) stadiet.

Tabell 22 Monitoreringskostnader (BMS innsendt dokumentasjon)

Resource item	Nivolumab+ ipilimumab (per week)	Chemotherapy (per week)	Unit cost (NOK)	Reference for unit costs
Outpatient visit	0.25	0.29	2 196	Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 904C
CT scan	0.10	0	2 310	Aleris pricelist 2021, Priser røntgen, Enkel CT
Hepatic function test	0.25	0.29	174	Normaltariff for fastleger 2020-2021, 701a and 708b
Renal function test	0.25	0.29	174	Normaltariff for fastleger 2020-2021, 701a and 708d
Complete blood count	0.25	0.33	246	Normaltariff for fastleger 2020-2021, 701a
Thyroid test	0.25	0.13	124	Normaltariff for fastleger 2020-2021, 1e
Vitamin B infusions	0	0.11	238	Normaltariff for fastleger 2020-2021, Takst 100

Legemiddelverkets vurdering av monitoreringskostnader

Legemiddelverket har vurdert de innsendte kostnadene og mener estimater for ressursbruk og enhetskostnader er basert på troverdige kilder. Selv om oppfølgingskostnader mellom de to behandlingsarmene i modellen er noe ulike (høyere i nivolumab + ipilimumab arm på grunn av kostbare CT-er) har de svært liten påvirkning på resultat på grunn av lav hyppighet av ressursbruk.

Legemiddelverket velger å akseptere de innsendte kostnadene.

Kostnader for sykdomshåndtering

BMS har beregnet kostnader i PF og PD helsetilstander med bruk av Helsedirektoratets Innsatsstyrt finansieringsrapport (ISF) og rapporterte satser for DRG-koder. I tillegg har BMS hentet priser fra Aleris-klinikken. Kostnader for sykdomshåndtering for PF og PD stadier i modellen er basert på ukentlig modellsyklus og er vist i tabell under.

Tabell 23 Sykdomshåndtering kostnader (SLV sin forenklete versjon av tabellen fra BMS innsendt dokumentasjon)

Resource	Resource use per week (PF-state)	Resource use per week (PD-state)	Unit cost (NOK)	Reference (costs)
Outpatient visit	0,42	0,25	2196	ISF 2021, DRG 904C
CT Scan (chest)	0,13	0,09	2310	Aleris pricelist 2021, enkel CT
CT Scan (other)	0,00	0,07	2311	Aleris pricelist 2021, enkel CT
Chest radiology	0,00	0,13	1729	ISF 2021, DRG 851D
ECG	0,00	0,03	1729	Assumed same as Chest radiology
MR	0,01	0,09	2900	Aleris pricelist 2021, MR
Radiotherapy	0,00	0,05	1729	ISF 2021, DRG 851D
Bone scintigraphy	0,00	0,01	1580	X-ray proxy. Aleris pricelist 2021
Blood transfusion	0,00	0,08	4158	ISF 2021, DRG 816R
Hospitalisation	0,00	0,25	2196	ISF 2021, DRG 904C

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for sykdomshåndtering

Modellering og kilder til enhetskostnader for håndtering av sykdommen godtas av Legemiddelverket med unntak av kostnad for sykehusinnleggelse. BMS har brukt en kostnad av 2 195 NOK per innleggelse med bruk av DRG satser for poliklinisk besøk. Legemiddelverket har oppdatert denne kostnaden i sin analyse og brukte den relevante kostnaden fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (17 000 per sykehusinnleggelse). Legemiddelverket har ikke videre validert ukentlig hyppighet av ressursbruk, men godtar den som den er siden dette har liten påvirkning på resultatet.

Kostnader for etterfølgende behandling

Det er antatt at pasienter som progredierer i førstelinjebehandling får etterfølgende systemisk kreftbehandling i andrelinje. Kostnader for etterfølgende behandling (PD-stadiet) er modellert med utgangspunkt i data fra CheckMate 743, som ble justert av BMS etter innspill fra medisinske fageksperter, med hensyn til å gjenspeile norsk klinisk praksis. Tabell 25 viser andel pasienter som får etterfølgende behandling og varighet av denne behandlingen brukt i BMS sin grunnanalyse. Behandlingsvarighet er tatt fra en observasjonsstudie fra USA (42). For 18 % av pasienter i nivolumab + ipilimumab armen og 70 % av

pasienter i kjemoterapiarmen som fikk kun støttebehandling i andrelinje ble det ikke lagt til noen kostnader.

Tabell 24 Pasientandel som får etterfølgende behandling. Behandlingsvarighet er 1,6 måneder og hentet fra en observasjonsstudie fra USA (42). Fra BMS innsendt modell.

Etterfølgende behandling	Behandlingsarm	
	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + cisplatin /karboplatin
Nivolumab	0,0%	0,0%
Ipilimumab	0,0%	0,0%
Pembrolizumab	0,0%	0,0%
Bevacizumab	2,0%	5,0%
Carboplatin	30,0%	0,0%
Cisplatin	5,0%	0,0%
Pemetreksed	40,0%	20,0%
Gemcitabine	0,0%	0,0%
Vinorelbine	0,0%	5,0%

Kostnader er en funksjon av pasientandel som får behandling og behandlingsvarighet og inkluderer kostnader for legemidler (Tabell 25), oppfølging (Tabell 26) samt administrasjonskostnad.

Tabell 25 Legemiddelkostnader for etterfølgende behandling fra innsendt dokumentasjon til BMS (i NOK). AUP-mva priser.

Subsequent therapy		Administration		Package information				Cost per week
		Dose	Days	Strength	Size	Cost	Cost per dose	
Bevacizumab	8	21	25	mg/ml	4	2 865,12	14 049,21	4 683,07
	8	21	25	mg/ml	16	10 704,16		
Carboplatin	550	21	10	mg/ml	5	274,72	2 738,66	912,89
	550	21	10	mg/ml	15	766,24		
	550	21	10	mg/ml	45	2 240,72		
	550	21	10	mg/ml	60	2 978,00		
Cisplatin	75	21	1	mg/ml	50	197,28	464,29	154,76
	75	21	1	mg/ml	100	337,04		
Pemetrexed	500	21	500	mg	1	10 359,20	19 027,15	6 342,38
Gemcitabine	1000	21	100	mg/ml	20	2 824,80	2 594,21	864,74
	1000	21	100	mg/ml	10	1 426,88		
	1000	21	100	mg/ml	2	310,16		
Vinorelbine	60,0	7	10	mg/ml	5	735,28	1 620,62	1 620,62
	60,0	7	10	mg/ml	1	170,24		

Tabell 26 Ressursbruk og kostnader relatert til oppfølging av etterfølgende behandling fra innsendt dokumentasjon til BMS

Subtype	Outpatient visit	CT Scan	Hepatic function test	Renal function test	CBC	Thyroid test	Vitamin B infusions
Nivolumab	0.25	0.10	0.25	0.25	0.25	0.25	0.00
Ipilimumab	0.25	0.10	0.25	0.25	0.25	0.25	0.00
Pembrolizumab	0.25	0.00	0.25	0.25	0.00	0.25	0.00
Bevacizumab	0.25	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00
Carboplatin	0.33	0.00	0.33	0.33	0.33	0.01	0.11
Cisplatin	0.33	0.00	0.33	0.33	0.33	0.01	0.11
Pemetrexed	0.33	0.00	0.33	0.33	0.33	0.01	0.11
Gemcitabine	0.25	0.00	0.25	0.25	0.33	0.00	0.00
Vinorelbine	0.25	0.00	0.25	0.25	0.25	0.00	0.00
Unit cost (NOK) †	2 196	2 310	174	174	246	124	238

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for etterfølgende behandling

Kostnader for etterfølgende behandling er modellert som en engangskostnad ved sykdomsprogresjon (ved overgang til *PD- stadiet*) og denne modelleringen godtas av Legemiddelverket. Som vist i tabell under har Legemiddelverket ikke endret forutsetningene i modellen til BMS angående andeler av pasienter som får etterfølgende behandling med kjemoterapi, og godtar forutsetningen om at ingen får immunterapi som etterfølgende behandling.

Tabell 27 Andeler som fikk etterfølgende behandling i CheckMate 743, i BMS grunnanalyse og i norsk klinisk praksis.

	Etterfølgende behandling med kjemoterapi		Etterfølgende behandling med immunterapi	
	Nivolumab + ipilimumab arm	Kjemoterapi arm	Nivolumab + ipilimumab arm	Kjemoterapi arm
CheckMate 743	43 %	32,8 %	4 %	21,5 %
BMS grunnanalyse	75 %	25 %	Ingen	Ingen
Norsk klinisk praksis*	75 %	25 %	Ingen	Ingen

*Brukt i Legemiddelverkets analyse, etter innspill fra norske medisinske fageksperter.

Legemiddelverket endrer ikke forutsetningene til BMS fordi medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med har bekreftet at:

- de fleste norske pasienter vil bli behandlet med kjemoterapi (karboplatin eller pemetreksed) etter progresjon på nivolumab og ipilimumab
- pasienter i norsk klinisk praksis bruker ikke immunterapi som etterfølgende behandling

Tabellen under viser hvordan legemidler for etterfølgende behandling ble fordelt mellom armene i BMS sin og Legemiddelverkets analyse. Legemiddelverket har tatt ut cisplatin og bevacizumab fra etterfølgende behandling i sin analyse siden disse brukes tilnærmet ikke i henhold til medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med. En del av pasienter får støttebehandling som ikke genererer kostnader i modellen og er derfor ikke vist i tabellen. De fleste kjemoterapilegemidler som oftest brukes som etterfølgende behandling har generisk konkurranse og lave priser og derfor fordeling mellom disse legemidlene har liten påvirkning på resultatet.

Tabell 28 Fordeling av etterfølgende behandling i BMS grunnanalyse og legemiddelverkets analyse (behandlingstiden er antatt å være 1,6 måneder). Eneste forskjell er at cisplatin og bevacizumab er tatt ut fra legemiddelverkets analyse.

	BMS grunnanalyse	Legemiddelverkets analyse	BMS grunnanalyse	Legemiddelverkets analyse
	Nivolumab + ipilimumab arm		Pemetreksed + cisplatin/karboplatin arm	
Bevacizumab	2 %	0 %	5 %	0 %
Karboplatin	30 %	30 %	0 %	0 %
Cisplatin	5 %	0 %	0 %	0 %
Pemetreksed	40 %	40 %	20 %	20 %
Vinorelbine	0%	0 %	5 %	5 %

Som beskrevet i kapittel 3.4.1 justerte BMS for etterfølgende behandling med immunterapi i effekt (OS) i kjemoterapiarmen, men har ikke inkludert kostnader for immunterapi i kjemoterapiarmen. Etersom det i modellen antas at pasienter ikke bruker immunterapi som etterfølgende behandling, skal det heller ikke genereres kostnader for denne. Legemiddelverket har justert modellert overlevelse i kjemoterapiarmen. Legemiddelverket godtok ikke BMS sin justering for behandlingsbytte i kjemoterapiarmen på grunn av manglende oppfylte forutsetninger, men nedjusterer OS i kjemoterapiarmen til lavere enn det BMS hadde i sin grunnanalyse basert på innspill fra medisinske fagekspertene og forventet prognose for denne pasientgruppen, se kapittel 3.4.1. Det er ikke lagt til grunn en OS-gevinst i kjemoterapiarmen knyttet til etterfølgende behandling med immunterapi i Legemiddelverkets hovedanalyse. Dermed ble heller ikke kostnadene for etterfølgende behandling lagt inn i kjemoterapiarmen.

Det er viktig å påpeke at kostnader for etterfølgende behandling utgjør kun 2% av totale kostnader i den helseøkonomiske analysen og har liten påvirkning på resultatet i denne metodevurderingen. Med bakgrunn i dette har Legemiddelverket ikke undersøkt kostnader for oppfølging tilknyttet til etterfølgende behandling nærmere.

Kostnader tilknyttet bivirkninger

Det er inkludert kostnader og nyttetap tilknyttet bivirkninger i modellen. De inkluderte bivirkningene er basert på behandlingsrelaterte grad 3+ bivirkninger som hadde mer enn 2 % forekomst i CheckMate 743. Bivirkningene er modellert som en engangskostnad i begynnelsen av første modellsyklus. Tabell under viser kostnader og kilder til ressursbruk for håndtering av bivirkninger samt andel av pasienter som bruker ressursen.

Tabell 29 Kostnader og kilder til ressursbruk for håndtering av bivirkninger og andel av pasienter som bruker aktuell ressurs. Anemi, forhøyet lipase, trombocytopeni, kvalme, oppkast, forhøyet amylase og leukopeni antas å bli håndtert uten tilleggskostnader (under monitoreringsbesøk).

Bivirkning	Enhetskostnad	Andel av pasienter som bruker ressurs	Kilde for enhetskostnader
Neutropeni	2 196 NOK	100 %	ISF 2021 DRG 904C
Diaré		90 %	
Asteni		100 %	

Sannsynlighet for at pasienter skal oppleve bivirkninger er rapportert for hver behandlingsarm og er basert på data fra CheckMate 743, som vist i Tabell 16.

Legemiddelverkets vurdering av kostnader tilknyttet bivirkninger

Legemiddelverket vurderer at bivirkningskostnadene i modellen er beskrevet tilstrekkelig. BMS har inkludert relevante bivirkninger i modellen og brukt stort sett relevante kilder til å samle enhetskostnader for de ulike bivirkningene. Generelt er kostnader for bivirkninger svært lave i de ulike armene og har nærmest ingen påvirkning på resultatet. Legemiddelverket godtar bivirkningskostnadene i denne metodevurderingen som de er.

Kostnader i livets slutfase

Engangskostnad for livets slutfase på 59 001 NOK er hentet fra Legemiddelverkets kostnadsdatabase i 2020.

Legemiddelverkets vurdering av kostnader i livets slutfase

Kostnad i livets slutfase er modellert som engangskostnad pasienter får ved overgang til stadiet Død. Dette er standard modelleringen brukt i tidligere metodevurderinger og som dermed godtas av Legemiddelverket. Legemiddelverket har oppdatert denne kostnaden i sin analyse med bruk av Enhetskostnadsdatabase fra 2022 (65 502 NOK). Dette medfører ubetydelig endring i IKER.

Indirekte kostnader

Kostnader for tapt fritid til pasient og pårørende og transportkostnad

BMS har i sin basecase inkludert en timekostnad for tapt fritid til pasient og pårørende (474 NOK per konsultasjon per pasient og per pårørende). Kostnad inkluderer tid pasient bruker til sykehus (én time) og tid for administrasjon av IV behandling (én time) og er basert på timepris for tapt fritid av 237 NOK. Det er antatt at pasienten bruker to timer totalt og dette utgjør en total kostnad på 474 NOK per behandling. BMS bruker Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og tidligere metodevurderinger for nivolumab som kilde til denne kostnaden.

Transportkostnad per konsultasjon per pasient på totalt 572 NOK ble også inkludert i BMS sin basecase og er også hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Kostnad for pårørendes tid brukt til å følge pasienten til legen er lagt til monitoreringskostnader (to timer per besøk, tapt fritid). Det antas at pårørende følger pasienten i 50% av tilfellene. BMS antar at pasienter har legebesøk hver tredje uke (i samsvar med hyppighet av legemiddeladministrasjon).

Tabell 30 Transportkostnader og kostnader for tapt fritid til pasient og pårørende i NOK (fra innsendt dokumentasjon til BMS)

Kostnad	Hyppighet per syklus	Enhetskostnad	Kilde
Transport	0,33	572	Enhetskostnadsdatabase 2021
Pasientenes tid	0,33	474	
Pårørendenes tid	0,17	474	

Legemiddelverkets vurdering av indirekte kostnader

Inklusjon av kostnader forbundet med tapt fritid, samt transportkostnader i forbindelse med behandling er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer som anbefaler at disse indirekte kostnader inkluderes dersom de er relevante og godt dokumenterte. Legemiddelverket har ikke validert eller endret disse kostnadene i denne metodevurderingen siden disse kostnadene har svært liten påvirkning på resultatet.

4.2 Resultater

4.2.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 31 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (LY). Basert på AUP uten mva. Diskonterte tall.

	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + cisplatin eller karboplatin	Differanse
Totale kostnader	1 102 004	360 074	741 931
Totale QALYs	1,748	1,033	0,715
Totale leveår	2,509	1,565	0,944
Merkostnad per vunnet QALY	1 037 239		
Merkostnad per vunnet leveår	786 761		

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i BMS analyse bortsett fra følgende:

Tabell 32 Nøkkelantagelser i den helseøkonomiske modellen, hvor BMS sin grunnanalyse avviker fra Legemiddelverkets hovedanalyse.

Parameter	Firmaets grunnanalyse	Legemiddelverkets analyse	Begrunnelse / kilde
Populasjon i modellen	Vektet ut fra histologisk subtype	Ikke vektet (alle randomiserte pasienter)	3.1
Komparator	Pemetreksed + karboplatin / cisplatin	Pemetreksed + karboplatin	3.3
Framskrivning av OS i kjemoterapi arm	Log-logistisk	Generalisert gamma	3.4.1
Treatment Switching Analysis Approach*	IPCW metode	Ingen justering (IPCW i scenarioanalyse)	3.4.1
Nyttevekter	Behandlingsspesifikke	Stadiespesifikke	3.4.3
Nyttetap pga. bivirkninger	Ikke inkludert	Inkludert	3.4.3
Varighet diaré	19,5 dager	30 dager	Med. fageksperter
Kostnad IV behandling Kostnad livets slutfase Kostnad sykehusinnleggelse	3 129 NOK 59 001NOK 2 196 NOK	2 976 NOK 65 502 NOK 17 000 NOK	Enhetskostnads-database 2022
Legemiddelpriser	Priser fra 2021	Priser per november 2022	Legemiddelverkets prisdatabase
Pasienter som fikk etterfølgende behandling i nivolumab + ipilimumab arm	Bevacizumab 2 % Cisplatin 5 %	Bevacizumab 0 % Cisplatin 0 %	Medisinske fageksperter

Pasienter som fikk etterfølgende behandling i kjemoterapiarm	Bevacizumab 5 %	Bevacizumab 0 %	
--------------------------------------------------------------	-----------------	-----------------	--

*Justering for etterfølgende behandling med immunterapi i kjemoterapiarmen

Resultater Legemiddelverkets analyse

Tabell 33 *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i NOK. Basert på AUP uten mva. Diskonterte tall.*

	Nivolumab + ipilimumab	Pemetreksed + karboplatin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 321 517	528 827	792 690
Totale QALYs	1,715	1,117	0,598
Totale leveår	2,509	1,646	0,863
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)	1 326 218		
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)	918 958		

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser fra innsendt dokumentasjon til BMS

BMS har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i BMS sin grunnanalyse er diskonteringsrate for nyttevekter, legemiddelpriser for nivolumab og ipilimumab og nyttevekter i PF og PD stadier.

Sensitivitetsanalyser med Legemiddelverkets modellforutsetninger

I samme type sensitivitetsanalyser (DSA) basert på Legemiddelverkets modellforutsetninger størst påvirkning på resultatene har legemiddelpriser for nivolumab og ipilimumab og nyttevekter for PF og PD-stadier.

Scenarioanalyser av IKER med Legemiddelverkets forutsetninger

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets analyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i tabellen under.

Tabell 34 Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse, maksimal AUP uten mva.

Parameter	Legemiddelverkets analyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (+/- absolutt endring fra SLV analysen)	
	Se endringer i 4.2.2	-	IKER 1 326 218	
1	Tidshorisont	20 år	10 år	1 623 141 (+296 923)
2	OS fremskrivning i kjemoterapi arm	Generalisert gamma	Log-logistisk	1 516 373 (+190 155)
3	Metode for behandlingsbytte	Ingen justering	IPCW metode	1 232 182 (-94 036)
5	Nyttevekter	Stadiespesifikke	Behandlingsspesifikke	1 201 133 (-125 085)
6	Svinn	Svinn - ikke tatt hensyn til (ekskludert)	Svinn - tatt hensyn til (inkludert)	1 511 400 (+185 182)

4.2.4 Legemiddelverkets inkrementelle kostnadseffektivitetsratioer (IKERs)

I analysen hvor merkostnad for nivolumab og ipilimumab ble sammenlignet med kjemoterapi IKERs er:

1 326 218 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALYs) basert på maksimal AUP uten mva.

918 958 NOK per vunnet leveår basert på maksimal AUP uten mva.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater i form av budsjett og IKER med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Relativ effekt for pasienter med malignt mesoteliom med ikke-epiteloid histologi høyst sannsynlig er vesentlig bedre enn for hele populasjonen fordi denne gruppen har dårlig effekt av dagens standardbehandling. Bedre relativ effekt vil gi høyere helsegevinst i en helseøkonomisk analyse og forbedre kostnadseffektiviteten av nivolumab og ipilimumab gitt at ikke inkrementelle kostnader øker vesentlig.

5 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. 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. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendix 4.

De totale budsjettvirkningene i det femte budsjettåret, med antatt 60 pasienter som mottar behandlingen er estimert til omtrent 48,3 millioner NOK med maksimal AUP inkludert mva.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater i form av budsjett og IKER med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Dette er budsjettvirkning som kun tar hensyn til legemiddelkostnader, dvs. spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som mottar behandlingen.

6 Oppsummering

Nivolumab er en PD-1-hemmer som i kombinasjon med CTLA-4-hemmeren ipilimumab er indisert til behandling av ubehandlede pasienter med inoperabelt malignt pleuralt mesoteliom. Sykdommen er aggressiv, og pasientene har i dag svært dårlig prognose. I denne metodevurderingen er nivolumab og ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi, som er dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har vurdert nytte

CheckMate 743 er den kliniske studien som lå til grunn for denne metodevurderingen. Studien viste en forlenget overlevelsesgevinst på omtrent fire måneder i intervensjonsarm sammenlignet med komparatorarm (median OS 18,1 måneder mot 14,1 måneder). Studien kan vise til data fra både toårig, treårig og fireårig datakutt, dataene er nokså modne. Medisinske fagekspertter bekrefter at pasientene i studien ikke er vesentlig forskjellige fra det som kan ventes blant norske pasienter og CheckMate 743 kan regnes som representativ – selv om pasientene i studien er muligens noe yngre og har bedre allmenntilstand enn pasienter i norsk klinisk praksis. Ifølge resultatene fra den helseøkonomiske modellen vil en pasient som får behandling med nivolumab og ipilimumab kunne regne med å få i gjennomsnitt 1,7 gode leveår, sammenlignet med 1,1 gode leveår med dagens kjemoterapibehandling.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk

I den helseøkonomiske analysen er det inkludert kostnader for legemidler og administrasjon av disse, oppfølging av pasienter, bivirkningshåndtering, transport og tapt fritid, samt kostnader i forbindelse med livets slutt. Behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er assosiert med betydelig høyere kostnader enn dagens standard kjemoterapibehandling til den aktuelle pasientgruppen. Dette skyldes stort sett høye legemiddelpriser på nivolumab og ipilimumab. I Legemiddelverkets analyse er total legemiddelkostnad for nivolumab og ipilimumab på ca. 750 000 NOK per pasient (diskontert) sammenlignet med en total legemiddelkostnad for kjemoterapi på ca. 110 000 NOK per pasient (diskontert). Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med nivolumab og ipilimumab er ca. 1 320 000 NOK per pasient og ca. 529 000 NOK med kjemoterapi (diskontert). Dette gir en gjennomsnittlig merkostnad på 790 000 NOK per pasient sammenlignet med kjemoterapi. I Legemiddelverkets analyse er merkostnad for nivolumab og ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi omtrent 1,3 millioner NOK per vunnet QALY med maksimalpriser for legemidlene.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet

Malignt pleuralt mesoteliom er en alvorlig kreftform med svært dårlig prognose. Legemiddelverket har estimert at pasienter som får dagens behandling (pemetreksed i kombinasjon med karboplatin) har et absolutt prognosetap (APT) på ca 12 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet

CheckMate 743 er generelt godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen. Nivolumab + ipilimumab er sammenlignet direkte med et kjemoterapiregime som er i bruk i norsk klinisk praksis i en randomisert klinisk studie. Videre er pasientpopulasjonen tilstrekkelig sammenlignbar med norske pasienter ifølge medisinske fagekspertter. Studien har også modne overlevelsesdata som er statistisk signifikante med hensyn på totaloverlevelse for hele populasjonen i studien.

I den subgruppen som hadde ikke-epiteloid histologi var det også en signifikant forlenget totaloverlevelse grunnet at denne histologiske typen har svært mye dårligere effekt av kjemoterapi. Studien var stratifisert på histologi som sikrer at histologiske subgrupper er sammenliknbare med hensyn på andre karakteristika. Legemiddelverket vurderer hele pasientpopulasjonen i metodevurderingen fordi markedsføringstillatelsen er gitt uavhengig av histologi, medisinske fagekspertter opplyser at de ikke vil skille på histologi ved bruk i klinisk praksis og at hele populasjonen samsvarer med bestillingen. Relativ effekt for pasienter med malignt mesoteliom med ikke-epiteloid histologi høyst sannsynlig er vesentlig bedre enn for hele populasjonen fordi denne gruppen har dårlig effekt av dagens standardbehandling. Bedre relativ effekt vil gi høyere helsegevinst i en helseøkonomisk analyse og forbedre kostnadseffektiviteten av nivolumab og ipilimumab gitt at ikke inkrementelle kostnader øker vesentlig.

I henhold til EPAR er evaluering av MPM basert på CT-bilder utfordrende på grunn av mangel av tydelige lesjonsmarginer (7). Dette påvirker utfallsmålet PFS, som inngår i den helseøkonomiske analysen og kan ha betydning for beregning av både helsenytte og kostnader. Vanskelighetene med å måle PFS i MPM kan dermed bidra til usikkerhet i den helseøkonomiske analysen.

Det var omtrent 20 % av pasientene i kjemoterapiarmen som mottok immunterapi som etterfølgende behandling i CheckMate 743. Norske MPM pasienter får ikke immunterapi etter progresjon i henhold til medisinske fagekspertter. Dette tilfører usikkerhet i overførbarhet av overlevelsesdata fra studien til norsk klinisk praksis. Ved å justere overlevelsen i kjemoterapiarmen med en metode som kontrollerer for behandlingsbytte reduseres IKER. Legemiddelverket endret framskrivningen i kjemoterapiarmen på nivå med den justeringsanalysen.

Det er også en viss usikkerhet knyttet til pasientrapporterte utfallsmål og livskvalitetsdata da det var få respondere i komparatorarmen i on-treatment fase i studien.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger

Legemiddelverket har etter innspill fra medisinske fagekspertter estimert at rundt 60 pasienter vil være aktuelle for behandling med nivolumab + ipilimumab årlig, og at dette vil ha en total årlig budsjettkonsekvens for sykehusene på omtrent 48,3 millioner NOK 5 år etter innføring med maksimal AUP inkludert mva.

Statens legemiddelverk, 27-04-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutredere

Lise Kristin Bollum

Zinajda Zolic-Karlsson

Randi Krontveit

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 10/2021 PUBLIKASJONSNUMMER: IS-3016 2021 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf/_attachment/inline/f06d10a9-1ca8-441c-bca0-cd419794def7:cc5d4c63345d66c57d12197c1f7ea2e8038c1f1d/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf].
2. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):472-86.
3. Brcic L, Kern I. Clinical significance of histologic subtyping of malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(3):924-33.
4. Krasinskas AM, Borczuk AC, Hartman DJ, Chabot JA, Taub RN, Mogal A, et al. Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. *Histopathology.* 2016;68(5):729-37.
5. Wadowski B, P. Hung, Y., & De Rienzo, A. Malignant pleural mesothelioma subtypes. 2019.
6. Cantini L, Hassan R, Sterman DH, Aerts J. Emerging Treatments for Malignant Pleural Mesothelioma: Where Are We Heading? *Front Oncol.* 2020;10:343.
7. Agency EM. Assesment report EPAR variation Opdivo and Yervoy. www.ema.europa.eu; 2021.
8. legemiddelverk S. ID2018_006 Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom - Vurdering av innsendt dokumentasjon www.nyemetoder.no; 2019 27.11.2019. Report No.: ID2018_006 Contract No.: ID2018_006.
9. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhour Y, Greillier L, Kaplan MA, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol.* 2022;33(5):488-99.
10. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10272):375-86.
11. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Opdivo 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf].
12. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Yervoy 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf].
13. Sorensen R, Santoni-Rugiu, Jakobsen, Brandt, Ravn, editor Outcome of 272 consecutive pleurectomies for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) 2005-2020: 5-years survival rate 32% in R0-1 resections. Abstract P189. *iMig*; 2021.
14. FAROOQI SJ. Immunterapi ved malignt pleuralt mesoteliom (kronikk) *Tidsskrift for Den norske legeförening* [Internet]. 2022 September 2022:[5 p.]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2021/09/kronikk/immunterapi-ved-malignt-pleuralt-mesoteliom>.
15. Agency EM. Carboplatin Accord Preparatomtale. 2022.
16. (EMA) EMA. Preparatomtale pemetreksed. 2009.
17. Zalcman G. First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with unresectable malignant pleural mesothelioma (uMPM): 4-year update from CheckMate 743. . *ESMO*; Paris 2022.

18. Zalcman Gea, editor First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with unresectable malignant pleural mesothelioma (uMPM): 4-year update from CheckMate 743. ESMO 2022; ParisClinical trial id NCT02899299.
19. Brustugun OT, Nilssen Y, Eide IJZ. Epidemiology and outcome of peritoneal and pleural mesothelioma subtypes in Norway. A 20 year nation-wide study. *Acta Oncol.* 2021;60(10):1250-6.
20. Laaksonen S, Ilonen I, Kuosma E, Sutinen E, Wolff H, Vehmas T, et al. Malignant pleural mesothelioma in Finland: regional and gender variation. *Acta Oncol.* 2019;58(1):38-44.
21. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo, Norway; 2020.
22. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10026):1405-14.
23. SEER. Program Long-term Survival in Patients Diagnosed with Malignant Pleural Mesothelioma in the United States [Data on file]. 2021.
24. Statistisk Sentralyrå. Deaths, Retrieved May 26, 2021, from <https://www.ssb.no/en/befolkning/fodte-og-dode/statistikk/dode>. 2021.
25. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022.
26. Peters S SA, Cornelissen R, et al. First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. ESMO Congress2021.
27. Gray SG, Mutti L. Immunotherapy for mesothelioma: a critical review of current clinical trials and future perspectives. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(Suppl 1):S100-S19.
28. Abrams NRLKR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching. NICE; 2014.
29. Latimer NR, Henshall C, Siebert U, Bell H. Treatment Switching: Statistical and Decision-Making Challenges and Approaches. *Int J Technol Assess Health Care.* 2016;32(3):160-6.
30. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes.* 2008;6:84.
31. Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2008;25(5):618-24.
32. Attard CL, Brown S, Alloul K, Moore MJ. Cost-effectiveness of folfirinox for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol.* 2014;21(1):e41-51.
33. Scherpereel A, Antonia, S., Bautista, Y., Grossi, F., Kowalski, D., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: Patient-reported outcomes from CheckMate 743. European Society for Medical Oncology2020.
34. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care.* 1997;35(11):1095-108.
35. Roydhouse JK, Mishra-Kalyani PS, Bhatnagar V, Gutman R, King-Kallimanis BL, Sridhara R, et al. Does Knowledge of Treatment Assignment Affect Patient Report of Symptoms, Function, and Health Status? An Evaluation Using Multiple Myeloma Trials. *Value Health.* 2021;24(6):822-9.
36. Mouillet G, Efficace F, Thiery-Vuillemin A, Charton E, Van Hemelrijck M, Sparano F, et al. Investigating the impact of open label design on patient-reported outcome results in prostate cancer randomized controlled trials. *Cancer medicine.* 2020;9(20):7363-74.

37. Efficace F, Cella D, Aaronson NK, Calvert M, Cottone F, Di Maio M, et al. Impact of Blinding on Patient-Reported Outcome Differences Between Treatment Arms in Cancer Randomized Controlled Trials. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021.
38. Anota A, Pozet A, Lemasson H, Cotté F-E, Falcoz A, Eberst G, et al. Impact of open-label versus blinded study design on patient-reported outcomes data in randomized clinical trials of immunotherapy in advanced or metastatic cancer patients: a systematic review. *Quality of Life Research*. 2021.
39. Statens Legemiddelverk. Guidelines for the submission of documentation for single technology assessment (STA) of pharmaceuticals, updated 20.05.2020. 2020.
40. Agency EM. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. www.ema.europa.eu; 2014. Contract No.: EMA/CHMP/292464/2014
41. Roydhouse JK, Fiero MH, Kluetz PG. Investigating Potential Bias in Patient-Reported Outcomes in Open-label Cancer Trials. *JAMA Oncology*. 2019;5(4):457-8.
42. Waterhouse DM, Nwokeji ED, Boyd M, Penrod JR, Espirito JL, Robert NJ, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with advanced malignant pleural mesothelioma in a community practice setting. *Future Oncol*. 2021;17(19):2439-48.
43. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

Appendiks 1 Pågående studier

Tabell 35 Pågående studier og støttestudier for behandling av malignt mesoteliom med nivolumab og ipilimumab

Title of the study and RCT	Objective of the study	Intervention	Comparator	Endpoints	Start date	Expected end date
NIPU CA209-7H4 (NCT04300244) Nivolumab and Ipilimumab +/- UV1 Vaccination as Second Line Treatment in Patients With MPM (NIPU)	To induce a meaningful progression-free survival benefit in patients with MPM after progression on first line standard platinum doublet chemotherapy, by treating with nivolumab and ipilimumab with or without UV1 vacKline	Ipilimumab and nivolumab and UV1	Ipilimumab and nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> • Progression free survival • Response rate • Patient reported outcomes • Safety 	JUN 2020	Estimated Primary Completion Date: MAR 2024 Estimated Study Completion Date: MAR 2027
MAPS2 (NCT02716272) Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Plus Ipilimumab, for Unresectable MPM Patients (MAPS2)	To prospectively assess the outcomes of anti-PD-1 monoclonal antibody alone or in combination with anti-cytotoxic T-lymphocyte protein 4 (CTLA-4) antibody in patients with malignant pleural mesothelioma	Experimental arm monotherapy Nivolumab at 3mg/kg every 2 weeks Experimental arm combination Nivolumab at 3mg/kg every 2 weeks, combined with Ipilimumab at 1mg/Kg every 6 weeks	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Disease Control rate • Treatment-related adverse events • Progression-Free Survival • Overall Survival • Quality of Life • Prognosis impact of blood biomarkers (exploratory studies) 	MAR 2016	Primary Completion Date: FEB 2018 Actual Completion Date: JUN 2019
MERIT/JapicCTI16 3247* Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label,	Evaluated the efficacy and safety of nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, for the treatment of	Nivolumab 240 mg intravenously every 2 weeks	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Objective response rate • Duration of response • Disease control rate • Progression free survival • Safety 	MAR 2018	Primary Completion Date: MAR 2016 Actual Completion Date: MAR 2018

Single-arm, Japanese Phase II study in MPM (MERIT)	advanced or metastatic MPM					
NivoMES (NCT02497508) Nivolumab in Patients With Recurrent Malignant Mesothelioma (NivoMes)	Evaluate nivolumab in previously treated patients with MPM who are considered candidates for immunotherapy and repeat thorascopies/transthoracic biopsies	Nivolumab administered 3 mg/kg every 2 weeks	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Disease control rate • Progression free survival • Overall survival • Time to progression • Overall response rate • Safety 	JUN 2015	Actual Completion Date: JUL 2017
CONFIRM (NCT03063450) Checkpoint Blockade For Inhibition of Relapsed Mesothelioma (CONFIRM)	Evaluate the Efficacy of Nivolumab in Relapsed Mesothelioma	ARM 1: Nivolumab 240mg flat dose Q2W over 30 minutes IV until disease progression, to a maximum of 12 months	ARM 2: Sterile 0.9% sodium chloride Q2W over 30 minutes IV until disease progression, to a maximum of 12 months	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • Progression free survival • Overall response rate • Quality of life • Toxicity • Cost effectiveness 	MAR 2017	Actual Completion Date: JUL 2021
INITIATE (NCT03048474) Ipilimumab and Nivolumab in the Treatment of MPM (INITIATE)	Evaluate nivolumab and ipilimumab in patients with unresectable MPM, who experience disease progression or recurrence after at least one	Nivolumab administered of 240 mg every 2 weeks for a maximum period of 2 years. Nivolumab will be given in combination with ipilimumab on week 1, 7, 13 and	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Disease control rate • Safety • Progression free survival • Overall survival • Overall response rate 	SEP 2016	Primary Completion Date: DEC 2017 Actual Completion Date: DEC 2019

	previous line of platinum-based systemic treatment	19. Ipilimumab will be administered at the dose of 1 mg/Kg.				
DART (NCT02834013) Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors	Evaluate nivolumab and ipilimumab in treating patients with rare tumors	Nivolumab and ipilimumab	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Progression free survival • Overall survival • Overall response rate • Safety • Best response • Clinical benefit rate 	AUG 2021	Primary Completion Date: N/A Actual Completion Date: N/A
LUN15-299 (NCT03502746) Phase II Nivolumab and RamuKlrumab for Patients With Previously Treated Mesothelioma	To study the combination of ramuKlrumab with nivolumab in mesothelioma	Nivolumab 240mg IV + RamuKlrumab 8mg/kg IV	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Response rate • Safety • Progression free survival • Overall survival 	JU 2018	Primary Completion Date: JUN 2022
JME-001 (UMIN000030892 ; Japanese ISR Trial)	To assess efficacy and safety of the first-line combination therapy of Cisplatin, pemetreksed and nivolumab for advanced or metastatic malignant pleural mesothelioma which is untreated and unresectable	Cisplatin, pemetreksed and nivolumab	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Safety • Response rate • Disease control rate • Overall survival • Progression free survival • Duration of response • Time to response • Best OS • Quality of life 	JAN 2018	Primary Completion Date: N/A Actual Completion Date: N/A
NIKITA (NCT04177953) Nivolumab With Chemotherapy in	Evaluate Time-to-next-treatment (TNT), as well as safety and tolerability, in	Carboplatin AUC 5, Cisplatin 75mg/m ² , Pemetreksed	Chemo therapy : Carbopl atin	<ul style="list-style-type: none"> • Time to next treatment • Safety • Progression free survival 	FEB 2019	Primary Completion Date: JUN 2023

Pleural Mesothelioma After Surgery	patients with malignant pleural mesothelioma stage I-III who have undergone cytoreductive surgery with curative intent consisting of extended pleurectomy / decortication (eP/D) with or without hyperthermic intrathoracic chemoperfusion	500mg/m ² , Nivolumab	AUC 5, Cisplatin 75mg/m ² , Pemetrexed 500mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival • Treatment beyond progression • Treatment beyond progression • Quality of life • ECOG performance 		
NCT03918252 Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable MPM	Evaluate the safety and feasibility of neoadjuvant nivolumab and/- ipilimumab in resectable MPM	ARM A Nivolumab, 240mg IV ARM B Nivolumab, 3mg/kg IV + ipilimumab 1mg/kg IV	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Safety • Feasibility • Pathological Response • Radiographic Response • Toxicity 	OCT 2019	Primary Completion Date: JUN 2025
NCT04162015 A Study of Nivolumab and Chemotherapy Followed by Surgery for Mesothelioma	Test whether giving nivolumab in combination with pemetrexed and either Cisplatin or carboplatin before surgery is a safe and effective approach to treating resectable mesothelioma without delaying surgery.	Nivolumab 360 mg, pemetrexed 500 mg/m ² , and Cisplatin 75 mg/m ² or carboplatin AUC=5	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Patients going to operating room for surgical resection 	NOV 2019	Primary Completion Date: NOV 2022
NCT02341625 A Study of BMS-986148 in	Determine the safety, tolerability, pharmacokinetics	PART 1: BMS-986148	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Safety • Observed serum or plasma 	JUL 2015	AUG 2022

<p>Patients With Select Advanced Solid Tumors</p>	<p>, immunogenicity, antitumor activity and pharmacodynamics of BMS-986148 administered alone and in combination with nivolumab in patients with mesothelioma, non-small cell lung cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and gastric cancer</p>	<p>PART 2: BMS-986148</p> <p>PART 3A and B: BMS-986148 Nivolumab</p>		<p>concentration of BMS-986148</p> <ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration-time curve of BMS-986148 • Terminal serum or plasma half-life of BMS-986148 • Total body clearance of BMS-986148 • Volume of distribution of BMS-986148 • Accumulation index of BMS-986148 • Concentration over a dosing interval of BMS-986148 • Best overall response • Objective Response rate • Duration of response • Progression free survival • Overall response • Changes in QTcF of BMS-986148 • Immunogenicity of BMS-986148 		
---------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Appendiks 2 Parametrisering av studiedata

Figurer og tabeller i dette appendikset er basert på 4-årsdata fra CheckMate 743, med datakutt 6. mai 2022

Totaloverlevelse (OS)

Figuren under viser testing av proporsjonal hasard.

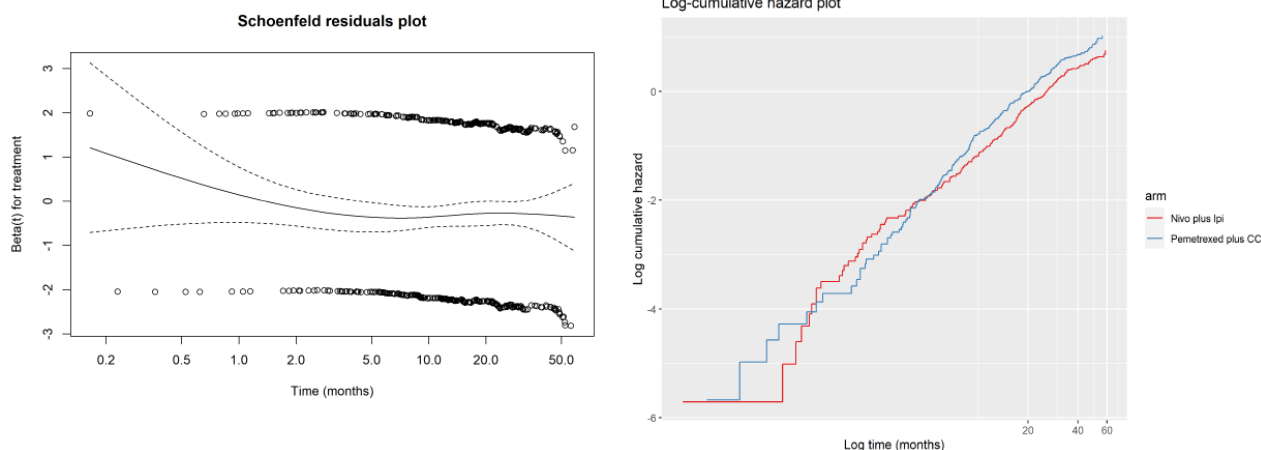


Figure 16 Logkumulativ hasardsplott () og Schoenfeld residualplott (venstre) basert på CheckMate Kaplan-Meier data for OS (Kilde BMS)

Tabellen under viser AIC og BIC for de ulike testede parametriske kurvene og splinemodellene for OS for kjemoterapiarmen.

Tabell 36 AIC og BIC for testede kurver for OS for kjemoterapi (Kilde BMS)

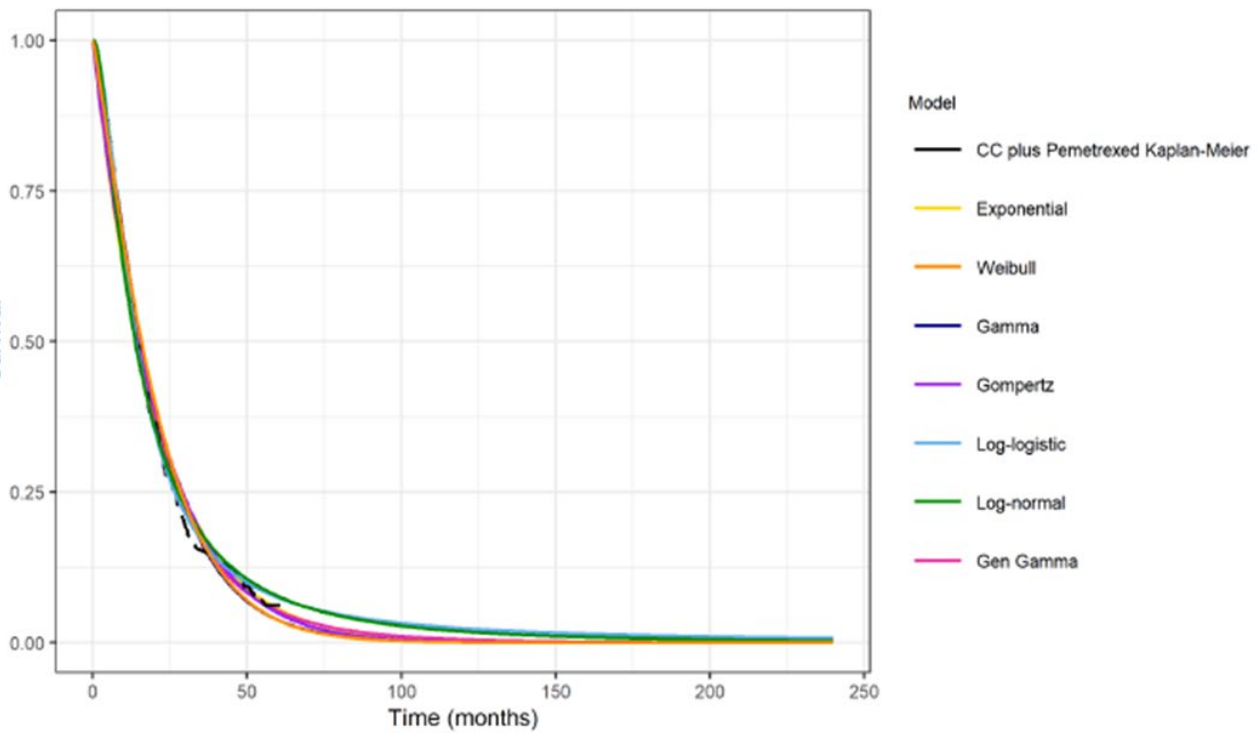
Models	AIC – 4yr DBL	AIC ranking – 3yr DBL	Models
[Redacted content]			

Tabellen under viser Landmarkestimater for de forskjellige kurvene BMS undersøkte for framskrivning av komparatorarmen.

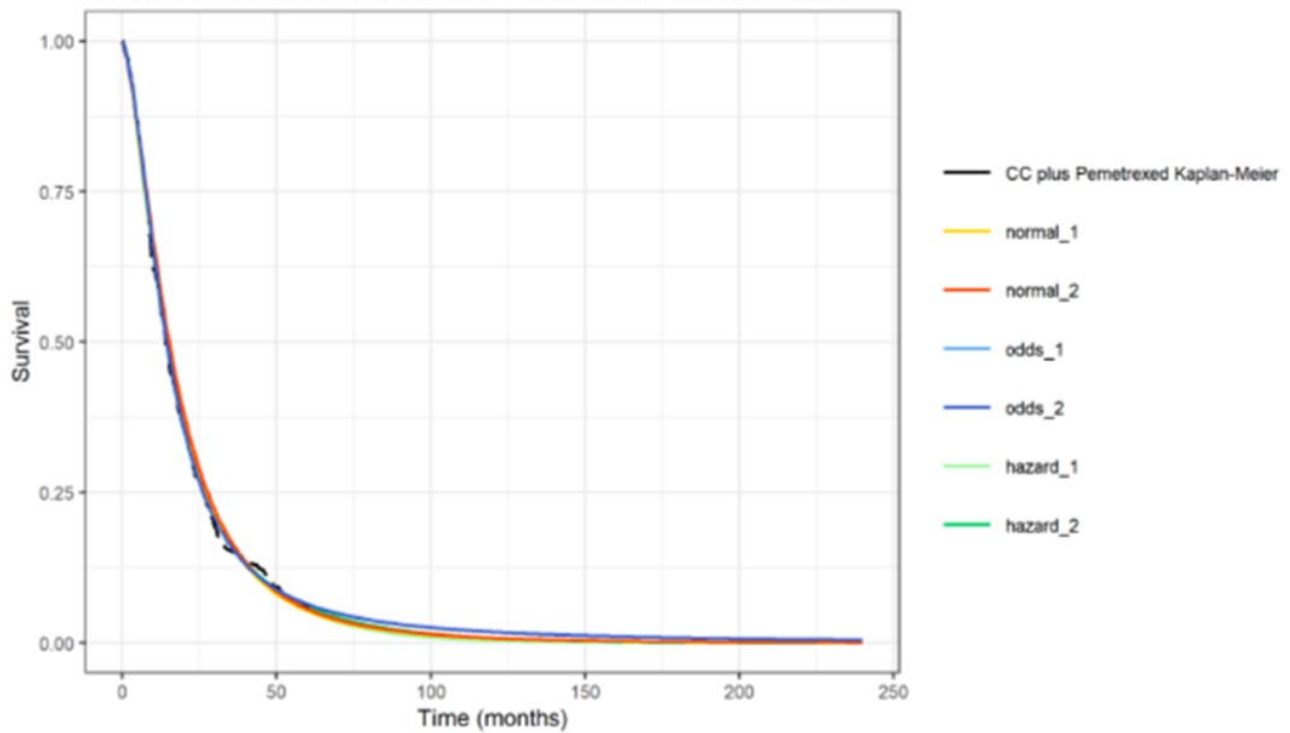
Tabell 37 Landmarkestimater fra CheckMate 743 og modellerte framskrivninger for kjemoterapi (Kilde BMS)

Modells	OS proportion - 4yr DBL						
	6m	1yr	2yr	3yr	5yr	10yr	20yr
[Redacted content]							

Figuren under viser testede kurvers visuelle tilpasning til KM-data for kjemoterapiarmen fra CheckMate 743.

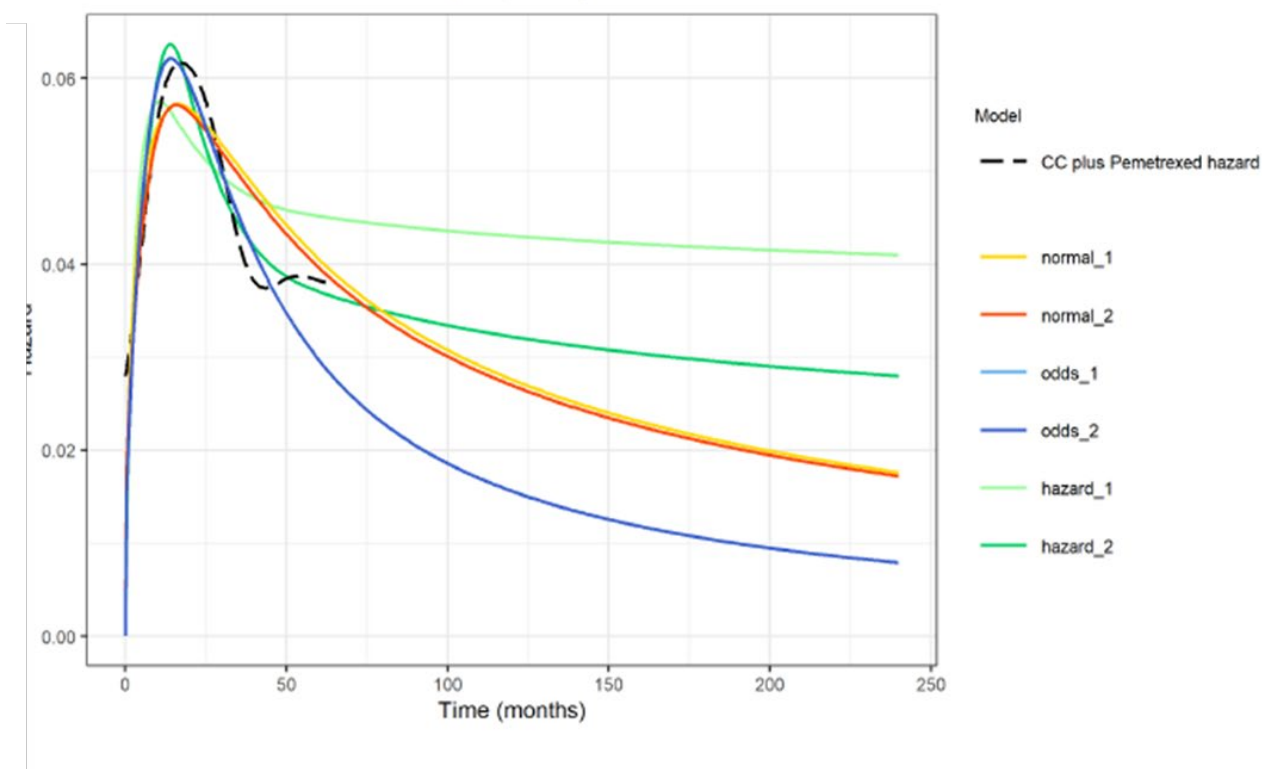
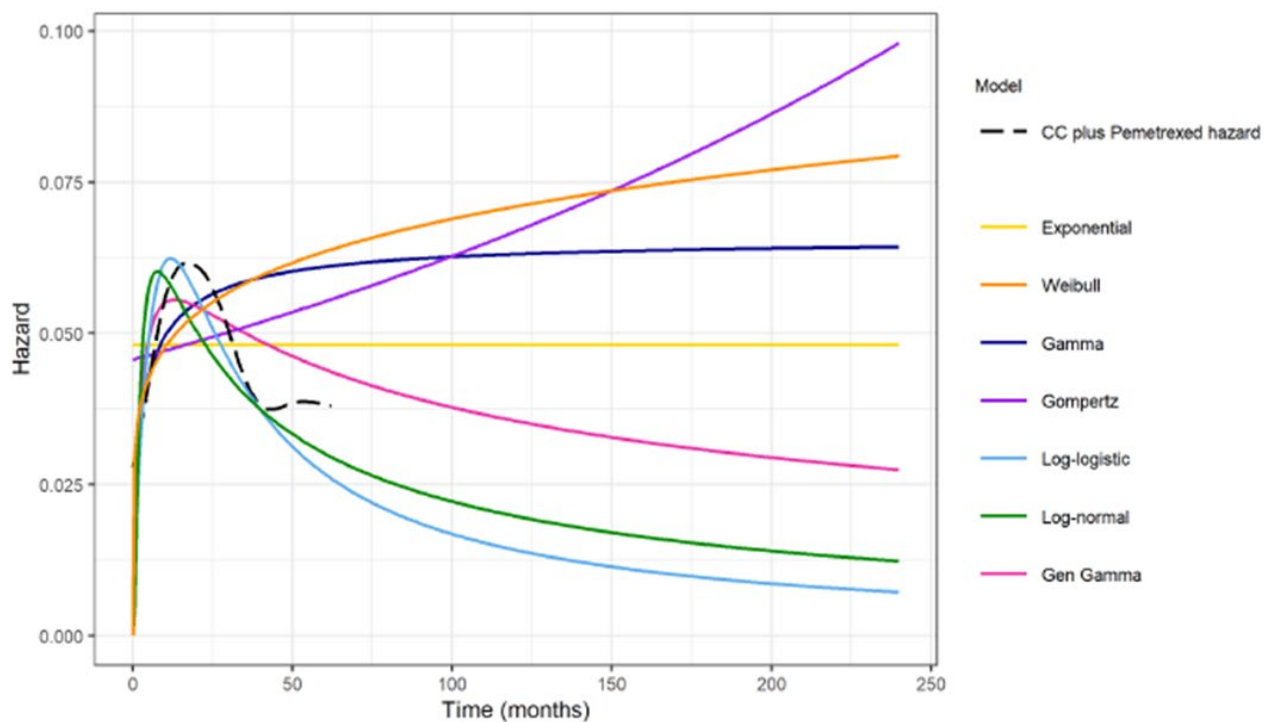


CC plus Pemetrexed Kaplan-Meier vs independent spline models



Figur 17 Parametriske kurver (øverst) og splinmodeller (nederst) med KM-data fra CheckMate 743 (Kilde BMS)

Figuren under viser plott av glattet hasard fra kjemoterapiarmen i CheckMate 743 og det testede kurvene.



Figur 18 Hasardsplott fra kjemoterapiarmen i CheckMate 743 og parametriske kurver (øverst) og splinemodeller (nederst) (Kilde BMS)

Tabellen under viser AIC og BIC for de ulike testede parametriske kurvene for OS for nivolumab + ipilimumab-armen.

Tabell 38 AIC og BIC for testede kurver for OS for nivolumab + ipilimumab (Kilde BMS)

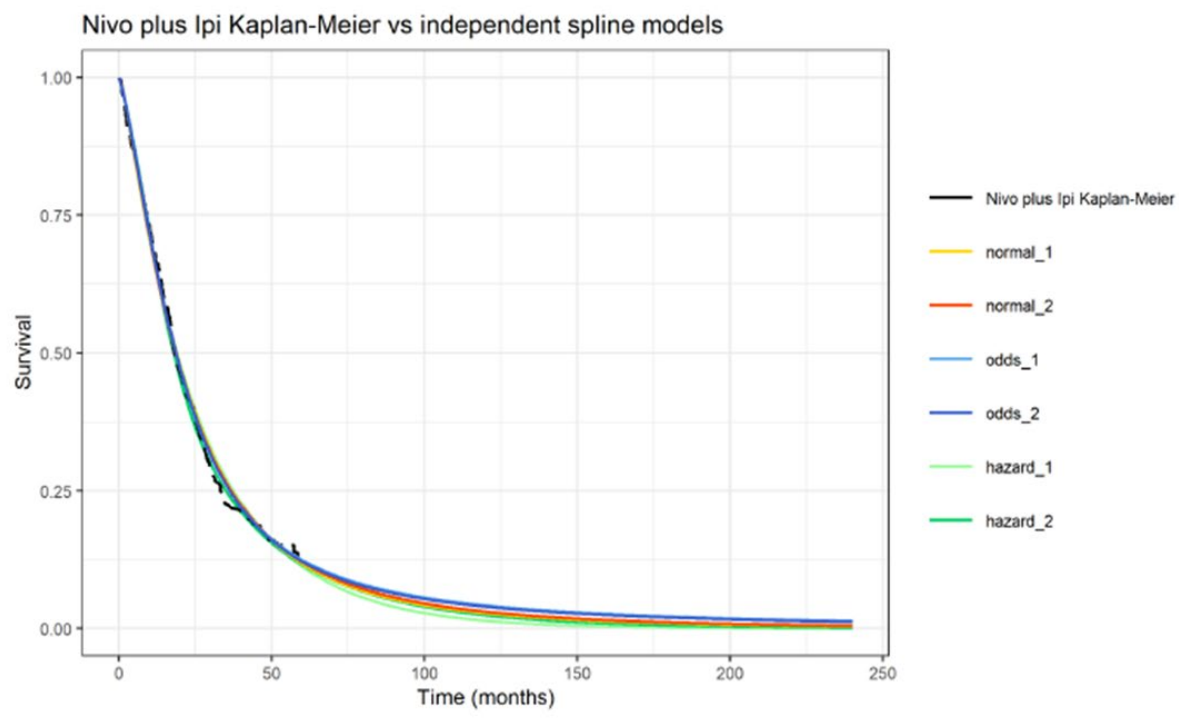
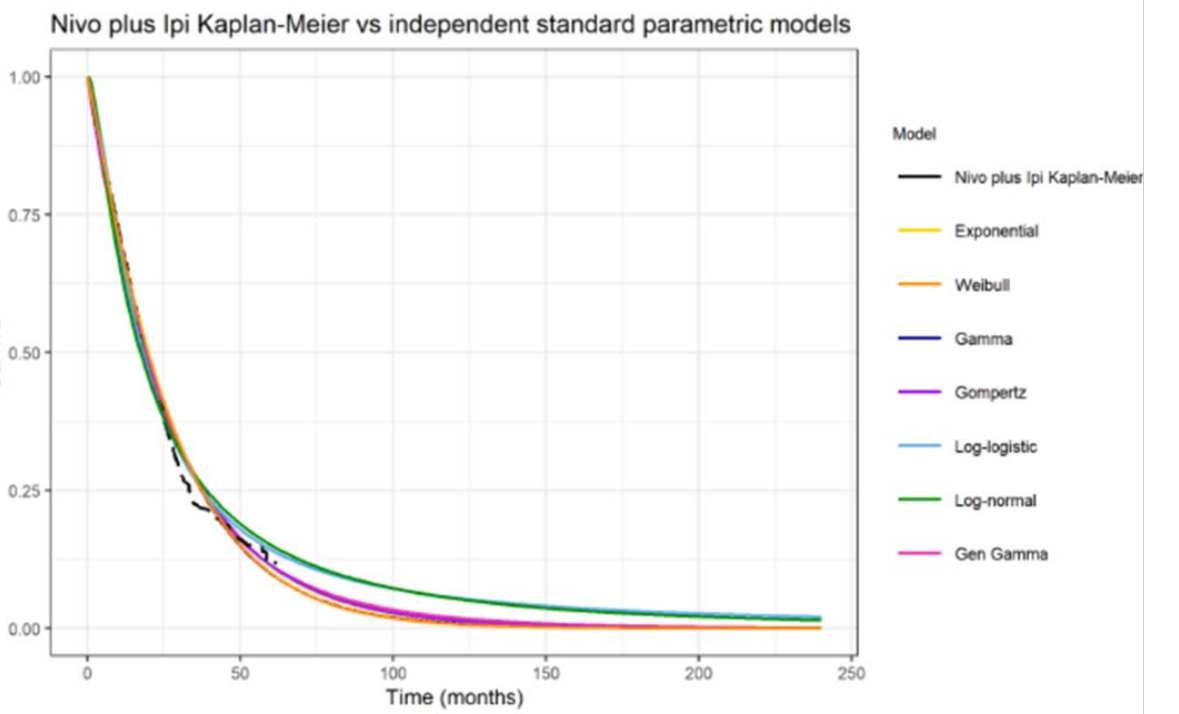
Models	AIC – 4yr DBL	AIC ranking – 3yr DBL	Models	BIC – 4yr DBL

Tabellen under viser Landmarkestimater for de forskjellige kurvene BMS undersøkte for framskrivning av intervensjonsarmen.

Tabell 39 Landmarkestimater fra CheckMate 743 og ulike framskrivninger for nivolumab + ipilimumab (Kilde BMS)

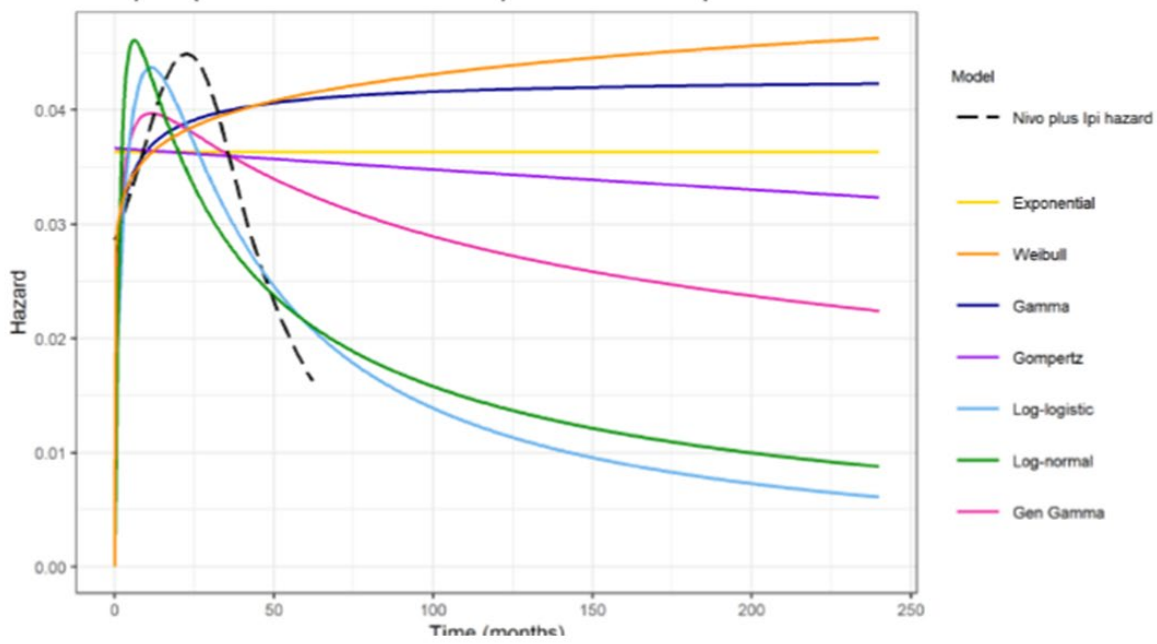
Models	OS proportion - 4yr DBL						
	6m	1yr	2yr	3yr	5yr	10yr	20yr

Figuren under viser testede kurvers visuelle tilpasning til KM-data for nivolumab + ipilimumab-armen fra CheckMate 743.

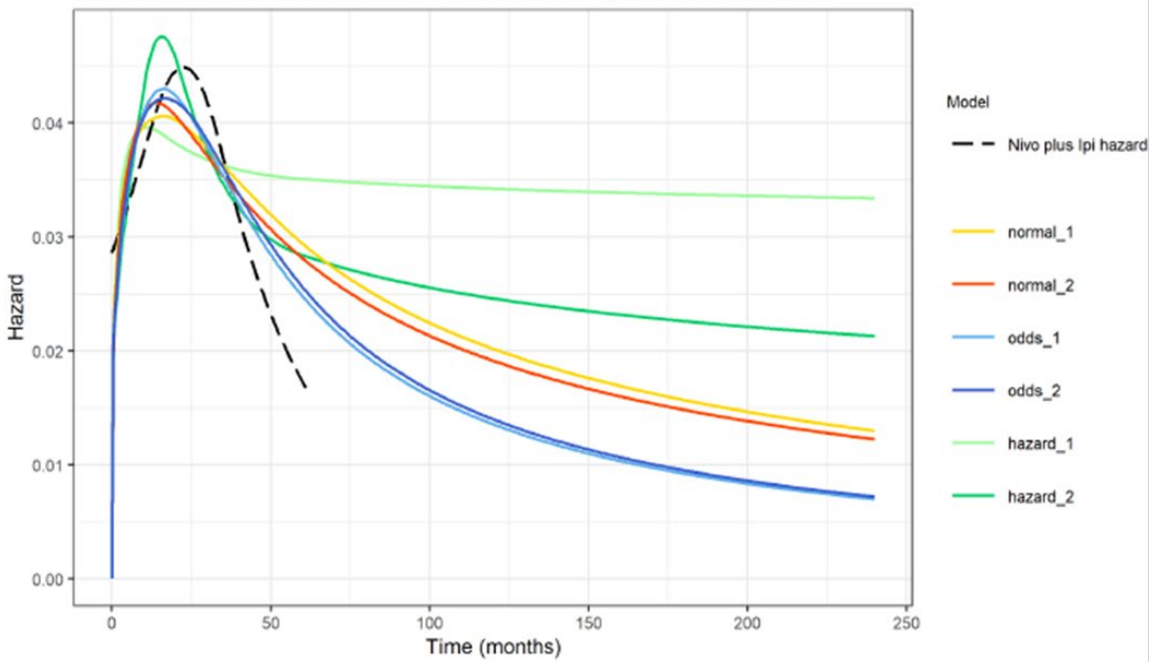


Figur 19 Parametriske kurver (øverst) og splinmodeller (nederst) med KM-data fra CheckMate 743 (Kilde BMS)

Figuren under viser plott av glattet hasard fra nivolumab + ipilimumab-armen i CheckMate 743 og det testede kurvene.



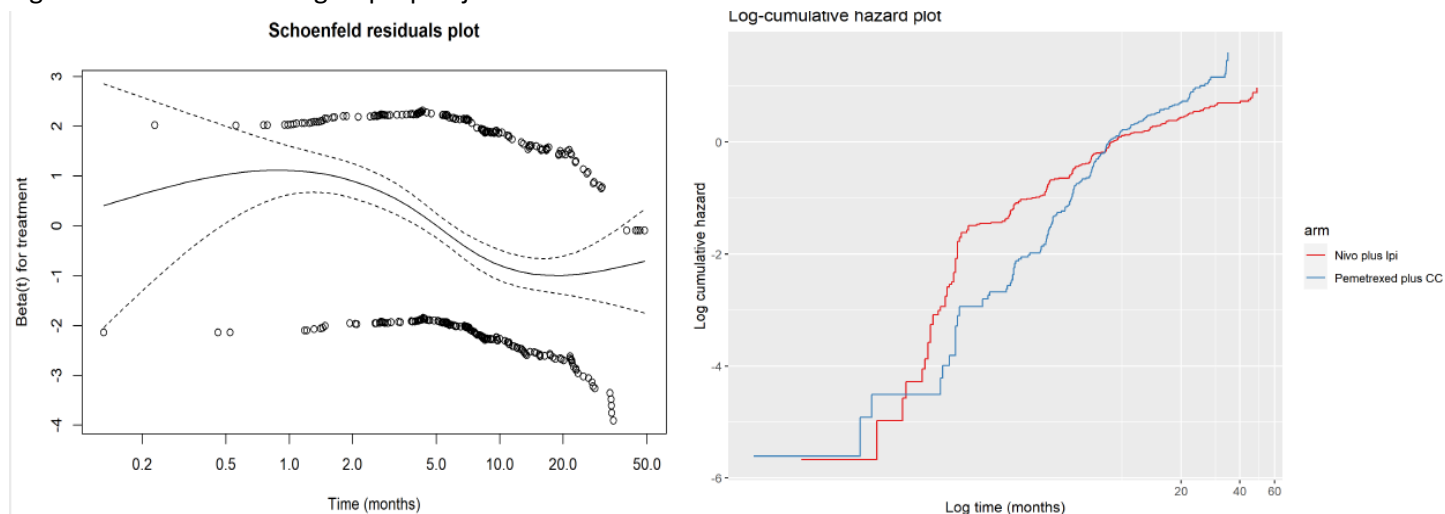
Nivo plus Ipi smoothed hazard vs independent spline model hazards



Figur 20 Hasardsplott fra nivolumab + ipilimumab-armen i CheckMate 743 og parametriske kurver (øverst) og splinemodeller (nederst) (Kilde BMS)

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Figuren under viser testing av proporsjonal hasard



Figur 21 Logkumulativ hasardsplott (venstre) og Schoenfeld residualplott (høyre) basert på CheckMate Kaplan-Meier data for PFS (Kilde BMS)

Tabellen under viser AIC og BIC for de ulike testede parametriske kurvene og splinmodellene for PFS for kjemoterapiarmen.

Tabell 40 AIC og BIC for parametriske kurver og splinmodeller for PFS for kjemoterapi (Kilde BMS)

Models	AIC - 4yr DBL	AIC ranking - 3yr DBL	Models	BIC - 4yr DBL
[Redacted content]				

Tabellen under vise Landmarkestimater for de forskjellige kurvene BMS undersøkte for framskrivning av komparatorarmen.

Tabell 41 Landmarkestimater fra CheckMate 743 og testede kurver for kjemoterapi (Kilde BMS)

Models	PFS proportion - 4yr DBL						
	6m	1yr	2yr	3yr	5yr	10yr	20yr
[Redacted content]							

Tabellen under viser AIC og BIC for de ulike testede parametriske kurvene og splinemodellene for PFS for nivolumab + ipilimumab.

Tabell 42 AIC og BIC for testede kurver for PFS for nivolumab + ipilimumab (Kilde BMS)

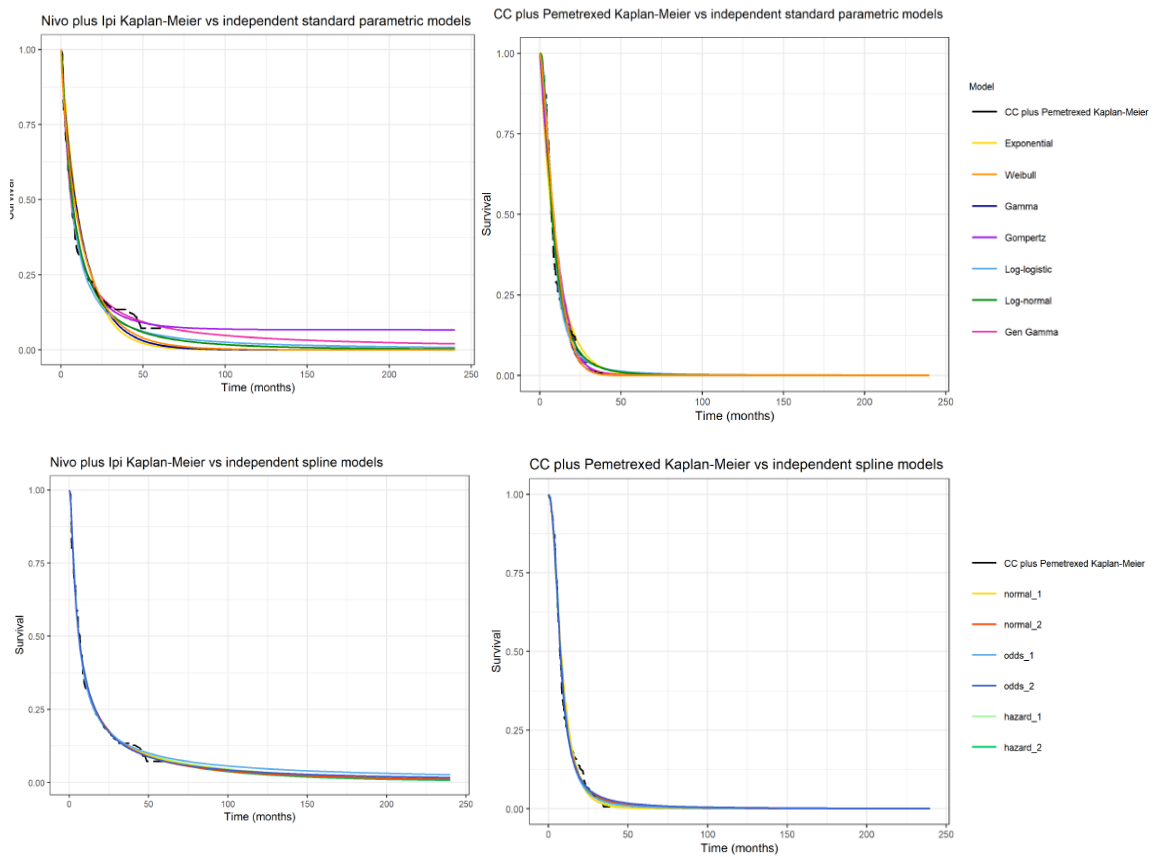
Models	AIC – 4yr DBL	AIC ranking – 3yr DBL	Models	BIC – 4yr DBL
[Redacted content]				

Tabellen under viser Landmarkestimater for de forskjellige kurvene BMS undersøkte for framskrivning av nivolumab + ipilimumab.

Tabell 43 Landmarkestimer fra CheckMate 743 og testede kurver for nivolumab + ipilimumab (Kilde BMS)

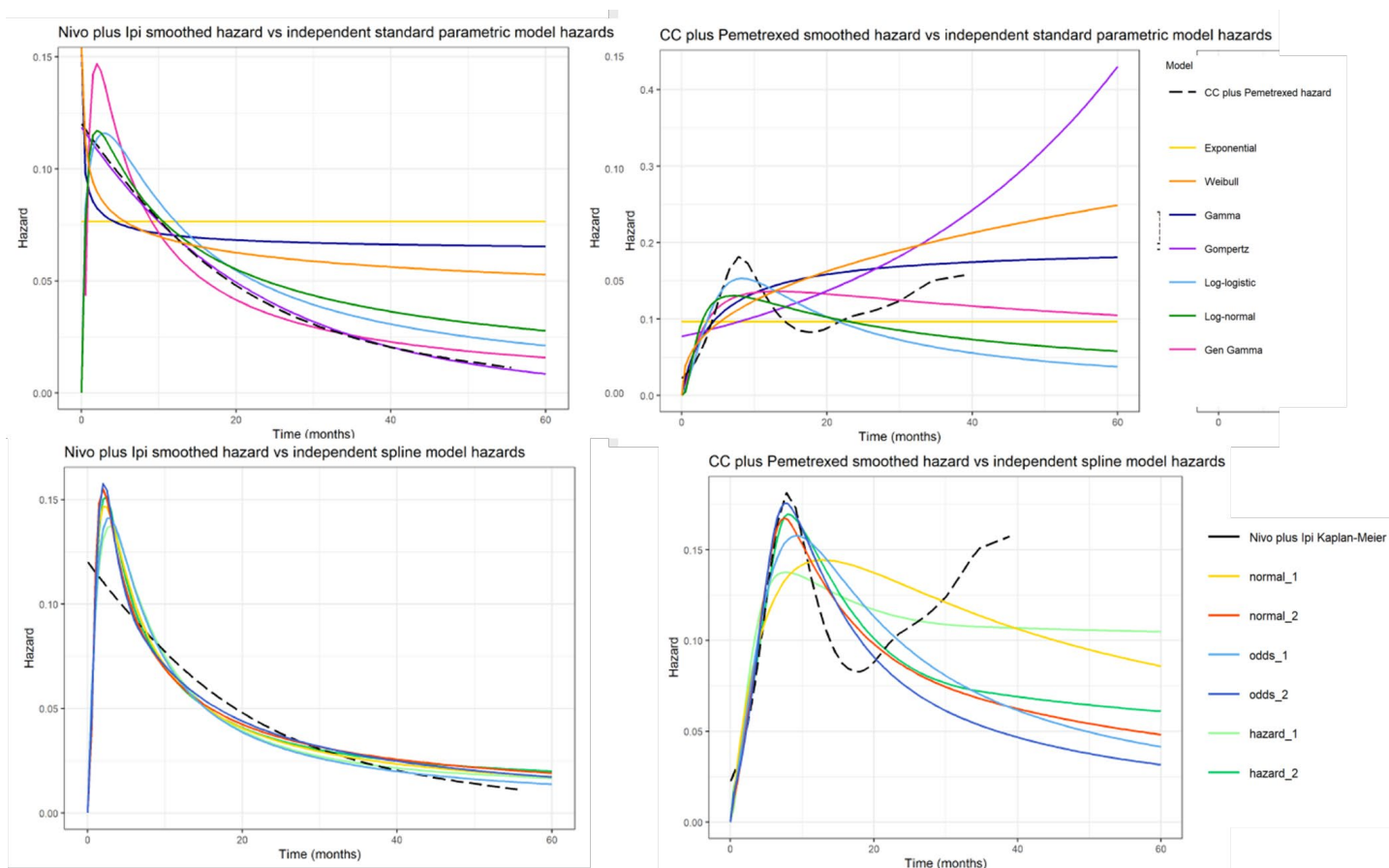
Models	PFS proportion - 4yr DBL						
	6m	1yr	2yr	3yr	5yr	10yr	20yr
[Redacted content]							

Figuren under viser visuell tilpasning med parametriske kurver og splinemodeller for KM-data fra kjemoterapiarmen og nivolumab + ipilimumab-armen fra CheckMate743.



Figur 22 15 PFS KM data fra CheckMate 743 med parametriske kurver (øverst) og splinemodeller (nederst) for nivolumab + ipilimumab (venstre) og kjemoterapi (høyre) (Kilde BMS)

Figuren under viser glattet hasard og parametriske kurver og splinemodeller fra kjemoterapiarmen og nivolumab + ipilimumab-armen fra CheckMate743.



Figur 23 PFS hasardsplott fra CheckMate 743 med parametriske kurver (øverst) og splinemodeller (nederst) for nivolumab + ipilimumab (venstre) og kjemoterapi (høyre) (Kilde BMS)

Appendiks 3 Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin). 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 (oppsummert i Tabell 45: Beregnet alvorlighetsgrad):

1. Alder

Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A.

Legemiddelverket bruker alder i denne pasientpopulasjonen på 71 år i alvorlighetsberegninger. Dette noe høyere enn pasientpopulasjonen i CheckMate 743- studien (gjennomsnitt der var omtrent 69 år). Norske medisinske fageksperter har også bekreftet til Legemiddelverket at pasienter er noe eldre enn i CheckMate 743.

2. Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)

Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) er hentet fra tabell A 2. Disse 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 (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁶. Tabell A 2 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over (for alder 71 år er den 12,3).

3. Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)

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. Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)

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). $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁵ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 44: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	71
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{S_A}	12,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	0,768
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	12

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabell 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 sentralbyrå⁷ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁸ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁹. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁰, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹¹. De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (43), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹² (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹³ av rådata fra Stavem et al¹⁴. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og

⁷ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁸ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁹ Stavem et al. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹⁰ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality-of-life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35. 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.

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

¹² I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹³ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁴ Stavem- personlig kommunikasjon

helse relaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁵. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

Tabell 45 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	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730

¹⁵ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

Appendiks 4 Budsjettberegninger

A.4.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene kan generelt inkludere legemiddelkostnader og andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten samt andre relevante kostnader i helse- og omsorgstjenesten. I denne budsjettvirkningsberegning har Legemiddelverket inkludert kun legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator. Grunnen til det er at virkningen utover legemiddelkostnader er ikke av betydelig budsjettmessig betydning.

A.4.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

BMS har i innsendt dokumentasjon anslått at 43 pasienter årlig kan bli behandlet med Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab). Pasientanslaget til BMS er basert på en publisasjon som rapporterte 350 nydiagnostiserte pasienter i løpet av en 5-års perioden, som utgjør 70 nye pasienter årlig (19). Medisinske fageksperter BMS har vært i kontakt med ga innspill om at kirurgi er svært sjelden i denne pasientpopulasjonen (maks 10 per år) og at 20-30% av pasientene er for skjøre til å motta denne nye behandlingen. Dette resulterte i et estimat på 43 pasienter årlig.

BMS antar også at markedsopptak i tilfelle Opdivo og Yervoy blir innført er 95% (5% av pasienter skal fortsette å bruke dagens standardbehandling som er kjemoterapi). Legemiddelverket har justert markedsopptaket til 100% etter innspill fra medisinske fageksperter om at hvis innført skal Opdivo og Yervoy brukes for alle norske pasienter (i henhold til indikasjon).

Legemiddelverket har fått innspill fra medisinske fageksperter om at omtrent 60 pasienter årlig kan bli behandlet med Opdivo og Yervoy, og har derfor justert antall pasienter til 60 i sine budsjettberegninger (fra år 1 til år 5 er lik antakelse om 60 pasienter årlig). Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin) i de første fem årene, presenteres i Tabell 47. Dette gjelder for situasjonen der kombinasjonsbehandling med Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering (Opdivo og Yervoy) ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 48.

Tabell 46 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Opdivo og Yervoy tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab)	60	60	60	60	60
Kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin)	0	0	0	0	0
Antall pasienter totalt	60	60	60	60	60

Tabell 47 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Opdivo og Yervoy IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab)	0	0	0	0	0
Kjemoterapi (pemetreksed + karboplatin)	60	60	60	60	60
Antall pasienter totalt	60	60	60	60	60

A.4.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har hentet utgifter per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som ga grunnlag til resultater i Legemiddelverkets analyse (vist i tabellen under) og som er brukt til å beregne budsjettkonsekvensene. Legemiddelpriser inkluderer merverdiavgift og er udiskonterte.

Tabell 48 Legemiddelutgifter per pasient per år for Opdivo og Yervoy og kjemoterapi (maksimal AUP. Inkludert mva.), hentet fra helseøkonomisk modell (opprinnelig modell til BMS justert med legemiddelverkets forutsetninger)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	477 290	121 413	0	0	0
Yervoy (ipilimumab)	285 139	60 774	0	0	0
Opdivo + Yervoy totalt	762 429	182 187	0	0	0
Pemetreksed	121 856	0	0	0	0
Karboplatin	17 482	0	0	0	0
Kjemoterapi totalt	139 337	0	0	0	0

A.4.4 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift. I denne analysen er kostnader per pasient hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen og er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse der AUP ligger til grunn for legemiddelprisene. Antall pasienter er hentet fra Tabell 47.

Tabell 49 Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Opdivo og Yervoy IKKE blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	8 360 250	0	0	0	0
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		8 360 250	0	0	0
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			8 360 250	0	0
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				8 360 250	0
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					8 360 250
Totalt per år	8 360 250	8 360 250	8 360 250	8 360 250	8 360 250

Tabell 50 Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Opdivo og Yervoy blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	45 745 740	10 931 220	0	0	0
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		45 745 740	10 931 220	0	0
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			45 745 740	10 931 220	0
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				45 745 740	10 931 220
Opdivo og Yervoy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					45 745 740
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Pemetreksed og karboplatin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Totalt per år	45 745 740	56 676 960	56 676 960	56 676 960	56 676 960

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av Opdivo og Yervoy er presentert i tabell under.

Tabell 51 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av Opdivo og Yervoy for ikke-reseptabel MPM, maks AUP inkludert mva

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo og Yervoy blir besluttet innført	45 745 740	56 676 960	56 676 960	56 676 960	56 676 960
Opdivo og Yervoy ikke blir besluttet innført	8 360 250	8 360 250	8 360 250	8 360 250	8 360 250
Budsjettvirkning	37 385 490	48 316 710	48 316 710	48 316 710	48 316 710

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 48,3 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret (AUP).

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater i form av budsjett med konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent



Bristol Myers Squibb
Lysaker torg 35
Kontakt v/ Pilar Martin Vivaldi
pilar.vivaldi@bms.com

Kommentarer til metodevurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av pasienter med ikke-resekterbart malignt pleuralt mesoteliom (ID2020_112)

Malignt pleuralt mesoteliom er i hovedsak en yrkesrelatert sykdom hvor det går mange år fra eksponering til sykdom. I Norge ble bruken av asbest forbudt allerede tilbake i 1982 og antallet nye tilfeller har de siste årene vært nedadgående for menn og relativt stabilt for kvinner. Det forventes at antall tilfeller over tid vil fortsette å gå ned grunnet asbestforbudet.

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) er det største medikamentelle fremskrittet på over 20 år. Det er derfor gledelig å se at Legemiddelverket har beregnet en vesentlig helsegevinst på 0.6 gode leveår basert på modne overlevelsedata fra CheckMate 743 med 47.5 måneder minimum oppfølging¹, et estimat relativt nært det Bristol Myers Squibb selv kom frem til (Omtrent 0.7 gode leveår). For enkeltpasienter kan gevinsten være vesentlig høyere, da overlevelselsesfunksjonen inkluderer en hale med langtidsoverlevende.

Dagens behandlingstilbud: En lang periode uten innovasjon fører til at kostnadsgapet opp til ny og innovativ behandling blir stort, dette fordi behandlingen som blir fortrent (i dette tilfellet kjemoterapi) har fått generisk konkurranse. I Norge er nivolumab i kombinasjon med ipilimumab godkjent og vurdert som kostnadseffektivt for andre indikasjoner i konkurranse med andre behandlingsmetoder som ikke hadde generisk konkurranse på tidspunktet kostnadseffektivitet ble beregnet. For mesoteliom pasienter blir kostnadsgapet mot generiske kjemoterapier en reelt begrensende faktor for at pasienter kunne behandles med nye effektive legemidler.

Alder: Legemiddelverket la til grunn en gjennomsnittsalder på 71 år (alder ved diagnose tidspunkt) i sine analyser som tilsier at dette er en tilstand som rammer i relativt høy alder. Resultater fra en dansk registerstudie² viste imidlertid til en gjennomsnittsalder på rundt 66 år for pasienter som får medikamentell behandling med standardavvik på 8.6, en spredning som også fanger opp gjennomsnittsalderen i CheckMate 743 som var på 68 år. Dette er en påminnelse om at det alltid vil være spredning rundt gjennomsnittet som bør hensyntas i en totalvurdering. En reduksjon i alderen på 3-5 år fra 71 år, øker betalingsvilligheten med 110,000 kroner per vunnet gode leveår. Det er tankevekkende at alder har en så stor betydning for beslutninger på gruppenivå i et land hvor prioritering etter alder ikke skal forekomme.

Ut fra et prinsipp om likebehandling er det et spørsmål om manglede innovasjon over lang tid og alder bør ha så stor betydning for norske pasienters mulighet for tilgang til ny behandling.

Helsegevinsten og alvorlighetsgraden er høyere for ikke-epitelioid histologi: Legemiddelverket skriver i rapporten at helsegevinsten og kostnadseffektiviteten i ikke-epitelioid populasjon er vesentlig bedre enn for totalpopulasjonen. Det samme gjelder alvorlighetsgraden, som er høyere for ikke-epitelioid histologi på grunn av dårligere prognose. Dette er ikke tallfestet nærmere i

¹ Zalcman et al. ESMO kongressen 9-13 sept 2022. [LBA71 First-line nivolumab \(NIVO\) plus ipilimumab \(IPI\) vs chemotherapy \(chemo\) in patients \(pts\) with unresectable malignant pleural mesothelioma \(uMPM\): 4-year update from CheckMate 743 - Annals of Oncology](#)

² Ringgaard Petersen, T., et al. (2021). "Clinical prognostic factors in pleural mesothelioma: best supportive care and anti-tumor treatments in a real-life setting." Acta Oncol 60(4): 521-527.

Legemiddelverkets rapport selv om tilsendt modell hadde denne muligheten. For eksempel er helsegevinsten omtrent dobbelt så høy for ikke-epitelioid gruppe, 1 godt leveår, sammenlignet med 0.5 gode leveår for epithelioid subpopulasjon, ved å anta samme innstillinger som i Legemiddelverkets analyse.

Betydning for helserelatert livskvalitet: Det er godt dokumentert at nivolumab i kombinasjon med ipilimumab opprettholder eller til og med forbedrer enkelte pasientrapporterte utfallsmål i denne populasjonen sammenlignet med kjemoterapi. Dette er en viktig faktor som dessverre ikke fanges opp i tilstrekkelig grad i Legemiddelverkets analyser, men viktig å få med i en skjønnsmessig totalvurdering³.

Antatt pasientgrunnlag og budsjettvirkninger: Legemiddelverket anslår 60 pasienter fast per år i sine budsjettberegninger noe som fremstår som høyt. I innsendt dokumentasjon estimerte BMS 43 pasienter per år hvorav 15 med ikke-epitelioid histologi (34%). Pasient antall var basert på input fra norske klinikere og danske registerdata som indikerer at ca. 30% av pasientene ikke får noen behandling⁴. Fallende insidens indikerer også at antall pasienter med malignt pleuralt mesoteliom vil falle med årene. Dersom det antas for mange pasienter, gir dette en kunstig høy budsjettvirkning.

Finansiering i andre land: Både epithelioid og ikke-epitelioid subgruppe ble belyst i tillegg til totalpopulasjonen av NICE i England⁵, med finansiering for hele populasjonen. I Danmark ble vurderingen gjort separat per histologi og finansieringen ble til slutt begrenset til ikke-epitelioid subgruppe⁶ i mars 2022. Sverige, Finland og Island har også tatt behandlingen i bruk.

Andre relevante markeder inkluderer Skottland, Italia, Frankrike, Tyskland, Polen, Belgia, Nederland, Østerrike, Sveits, Spania, Canada, Australia. I de fleste av disse markedene gjelder finansieringen for hele populasjonen.

Behov for skjønnsmessig totalvurdering: Det er ett år og 9 måneder siden markedsføringstillatelsen forelå (1. juni 2021) og de fleste land Norge sammenligner seg med har allerede innført behandlingen. Legemiddelverkets analyser er basert på modne overlevelsesdata så ytterligere oppfølgingstid fra CheckMate 743 forventes ikke å ha stor betydning for beregningene av helsegevinst og kostnadseffektivitet, verken for totalpopulasjonen eller for aktuelle subgrupper.

Beslutningsforum har mulighet til å ta en skjønnsmessig totalvurdering eller ta beslutninger for deler av populasjonen som ikke var spesifisert i bestillingen. I dette tilfellet er det spesielt den ikke-epitelioid subgruppen som peker seg ut som aktuell, tross de begrensninger som foreligger i beslutningsgrunnlaget.

Vi ber derfor at Beslutningsforum tar hensyn til disse kommentarene i sin totalvurdering og at det ikke bes om revurdering eller nye analyser da det vil koste mye tid i en prosess som allerede er kraftig forsinket fra Legemiddelverket sin side. Behandlingen retter seg mot en sårbar gruppe med yrkesrelatert kreft, med en dårlig prognose og uten store medikamentelle fremskritt de siste 20 årene.

³ Scherpereel, A., et al. (2022). "First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: patient-reported outcomes in CheckMate 743." *Lung Cancer* 167: 8-16.

⁴ Ringgaard Petersen, T., et al. (2021). "Clinical prognostic factors in pleural mesothelioma: best supportive care and anti-tumor treatments in a real-life setting." *Acta Oncol* 60(4): 521-527.

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta818>

⁶ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/nivolumab-opdivo-i-komb-med-ipilimumab-til-1-linjebehandling-af-ikke-resektebar-malignt-pleuralt-mesotheliom>