

Innholdsfortegnelse

INNHOLDSFORTEGNELSE	2
ORDLISTE	3
METODEVURDERING AV ID2021_137	4
Metode	4
Bakgrunn.....	6
Klinisk dokumentasjon	10
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet	18
REFERANSER	21
APPENDIKS 1: LOGG.....	22
APPENDIKS 2: HVA ER EN METODEVURDERING?	24
VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	25

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
MT	Markedsføringstillatelse
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår

Metodevurdering av ID2021_137

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemidlene Yervoy (ipilimumab) og Opdivo (nivolumab) gitt i kombinasjon. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonsutvidelsen. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (BMS), samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

I denne metodevurderingen er det bestilt en kostnad-nytte-vurdering, men BMS har levert dokumentasjon til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse. Dokumentasjonen består av en oppsummering av effekt- og sikkerhetsdata fra den kliniske studien CheckMate 648, samt budsjett-konsekvenser ved å innføre kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab. BMS har ikke gitt noen form for redegjørelse for bruk av kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab til pasienter i henhold til bestillingen og den godkjente indikasjonen. BMS har i stedet fokusert på en langt snevrere pasientpopulasjon enn den som framgår av godkjent indikasjon i preparatomtalen; i dette tilfellet til pasienter som er *uegnet for behandling med kjemoterapi*, enten alene eller i kombinasjon med immunterapi. Det er ikke utført noen helseøkonomisk analyse av BMS i denne saken. DMP har etterspurt mer utfyllende data fra CheckMate 648-studien, men BMS har informert oss om at de ikke kommer til å levere noe mer dokumentasjon utover det som allerede er innsendt.

Ipilimumab fikk første MT i Norge og EU 13.07.2011, og nivolumab fikk første MT i Norge og EU 19.06.2015, men for annen indikasjon enn den som gjelder for denne metodevurderingen. Begge legemidlene er godkjent for en rekke ulike indikasjoner, både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling. Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab fikk MT i Norge og EU 01.04.2022 for indikasjonsutvidelsen «*til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$* ».

Det har tidligere blitt utført en forenklet metodevurdering av nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi «*til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$* » (ID2021_136) (1). Kombinasjonsbehandlingen ble 28.08.2023 besluttet innført av Beslutningsforum for nye metoder for denne indikasjonen (2).

Videre har det blitt utført en metodevurdering av nivolumab som monoterapi «*til behandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi*», dvs. som 2. linjebehandling (ID2020_026) (3). Behandlingen ble 26.04.2021 besluttet ikke innført av Beslutningsforum for nye metoder til denne indikasjonen, med begrunnelse i at prisen var for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte av behandlingen (4).

På bakgrunn av ovennevnte forhold, har DMP valgt å svare ut denne bestillingen (ID2021_137) som en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse for hele pasientpopulasjonen i henhold til godkjent indikasjon.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen (ID2021_137)

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_137: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Bristol Myers Squibb (BMS)
Preparat	I) Yervoy II) Opdivo
Virkestoff	I) Ipilimumab II) Nivolumab
ATC-kode	I) L01F X04 II) L01F F01
Aktuell indikasjon	Plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC): YERVOY i kombinasjon med nivolumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %.
Virkningsmekanisme	I) Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) er en hovedregulator av T-celleaktivitet. Ipilimumab er en immunologisk «sjekkpunkthemmer» av CTLA-4, som blokkerer hemmingen av T-celler induert ved CTLA-4 signalveien. Dette medfører økt antall reaktive T-effektorceller, som mobiliserer og gjør klart for et direkte immunangrep av T-celler mot tumorceller. Blokkering av CTLA-4 kan også redusere funksjonen til regulatoriske T-celler, som kan bidra til en immunrespons mot tumoren. Ipilimumab kan selektivt redusere antallet regulatoriske T-celler ved tumoren, noe som fører til en økning i det intratumorale forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød. II) Nivolumab er et humant immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-

	<p>celle-immunrespons. Binding av PD-L1 og PD-L2 til PD-1-reseptoren, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T-celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons gjennom blokkering av PD-1-aktivitet, og dette kan medføre redusert tumorvekst.</p>
Dosering	<p>Anbefalt dose er 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst i løpet av 30 minutter hver 6. uke i kombinasjon med enten 3 mg/kg nivolumab annenhver uke eller 360 mg nivolumab hver 3. uke administrert intravenøst i løpet av 30 minutter.</p> <p>Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	<p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nei <input checked="" type="checkbox"/></p>
Kommentar	<p>I denne metodevurderingen er det bestilt en kostnad-nytte-vurdering, men firma (BMS) har levert dokumentasjon til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse. BMS har videre fokusert på en langt snevrere pasientpopulasjon enn den som framgår av godkjent indikasjon i preparatomtalen (pasienter som er uegnet for behandling med kjemoterapi, enten alene eller i kombinasjon med immunterapi). DMPs vurdering gjelder for hele pasientpopulasjonen, i henhold til godkjent indikasjon.</p>

Bakgrunn

Sykdom

Kreft i spiserøret er en relativt sjelden kreftform i Norge, med 363 nye tilfeller diagnostisert i 2022 (274 menn og 89 kvinner). Det er altså tre ganger så mange menn som kvinner som utvikler denne sykdommen. Medianalder (begge kjønn) ved påvisning av spiserørskreft er 71 år. Diagnosen spiserørskreft er alvorlig, og 5-års relativ overlevelse for menn er 22,6 % mens den for kvinner er 31,0 % (for perioden 2018-2022). I 2021 døde 262 personer av spiserørskreft (202 menn og 60 kvinner) (5).

Spiserørskreft deles i to hovedtyper; adenokarsinom (utgår fra kjertelvev) og plateepitelkarsinom (utgår fra slimhinneceller). Adenokarsinomene utgjør 75–80 % av alle tilfellene, og opptrer hyppigst i den distale delen av spiserøret. Plateepitelkarsinomene opptrer nesten utelukkende i spiserøret, men utgjør kun en liten andel av tilfellene. Risikoen for spiserørskreft er relatert til flere levevaner, men er ulik for adenokarsinom og plateepitelkarsinom. Alkohol (brennevin) og tobakk er de viktigste risikofaktorene for plateepitelkarsinom, mens overvekt og gastroøsofageal refluks (sure oppstøt) er risikofaktorer for adenokarsinom i spiserør. Risikofaktorene for plateepitelkarsinom er de samme også for plateepitelkarsinom i øre-nese-halsregionen (ØNH), og derfor forekommer en del tilfeller med samtidig (synkron) eller etterfølgende (metakron) spiserørskreft og kreft i ØNH-området. Spiserørskreft kan også forekomme som senskade etter tidligere strålebehandling for annen kreft i overkroppen. En svært liten del av spiserørskreft er arvelig (5, 6).

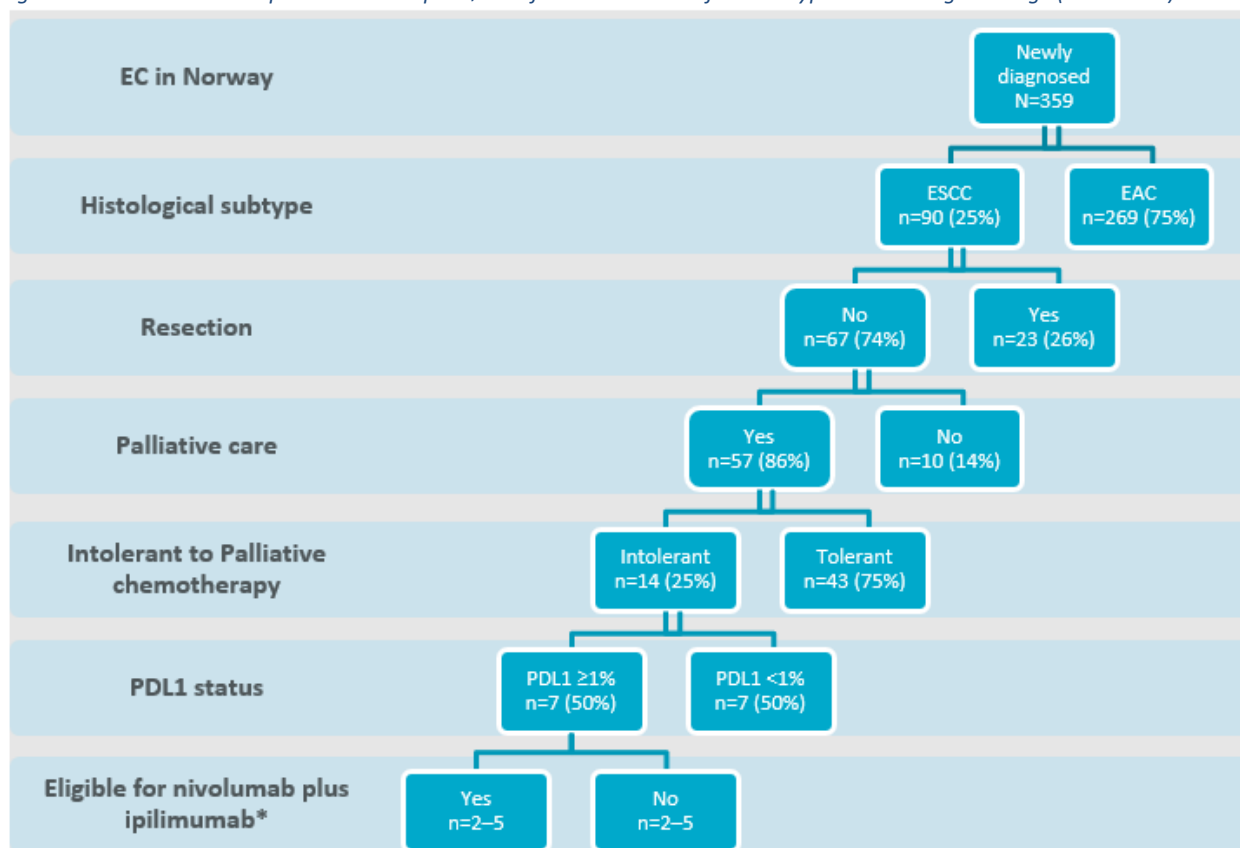
Denne metodevurderingen omfatter pasienter med spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom.

Pasientanslag

Andelen som overlever sin spiserørskreft i 5 år eller mer har økt de siste årene, og per 31.12.2022 er det registrert 1050 kreftoverlevende (begge kjønn) knyttet til spiserørskreft. Det ble i 2022 diagnostisert totalt 363 nye tilfeller med spiserørskreft i Norge. Plateepitelkarsinomene utgjør en mindre andel av tilfellene med spiserørskreft (anslått til ca. 25 %). Videre er det observert at i underkant av 25 % av pasientene med spiserørskreft har metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet, og ca. 7 av 10 pasienter vurderes som inoperable på grunn av avansert sykdom og komorbiditet (5, 6). Med utgangspunkt i disse forutsetningene, vil det tilsa at om lag 90 nye pasienter blir diagnostisert med spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom årlig i Norge. Av disse pasientene vil om lag 15 pasienter kunne være aktuelle for (systemisk) førstelinjebehandling for avansert sykdom, herunder kombinasjonsbehandling med ipilimumab/nivolumab.

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab er estimert av BMS. BMS har i sin beregning lagt til grunn at behandlingen kun skal gis til en liten subgruppe pasienter som ikke er aktuelle for behandling med kjemoterapi (med eller uten immunterapi), anslått til 2-5 pasienter årlig (over en 5-årsperiode). En oversikt over hvilke forutsetninger som BMS har lagt til grunn i sine beregninger er vist i Figur 1.

Figur 1: Oversikt over antall pasienter med spiserørskreft som er aktuelle for ulike typer behandlinger i Norge (Kilde: BMS)



Abbreviations: EC, esophageal cancer; ESCC, esophageal squamous-cell carcinoma; EAC, esophageal adenocarcinoma; PDL1, programmed death-ligand 1
Reference: (7, 31)¶

*Patients who are not eligible for chemotherapy treatment and thus will not be able receive nivolumab plus chemotherapy, will be offered treatment with nivolumab plus ipilimumab. Numbers likely to fluctuate across years. Based on Norwegian clinician feedback. ¶

Medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen, vurderer at pasientantallet som BMS har anslått som «uegnet for kjemoterapi» virker rimelig. Men den grunnleggende forutsetningen om at behandlingen kun vil bli gitt til en liten subgruppe pasienter som ikke er aktuelle for behandling med kjemoterapi (med eller uten immunterapi), vurderes som ikke relevant i norsk klinisk praksis. DMP mener det er flere pasienter som er aktuelle for kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab enn det antallet som BMS har anslått. Se utfyllende redegjørelse under.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i juni 2022 (5).

Radikal kirurgi er primærbehandling ved spiserørskreft, og ca. 20 % av pasientene med spiserørskreft gjennomgår operasjon med kurativ hensikt. De fleste pasientene som får diagnosen spiserørskreft har imidlertid en sykdom i avansert stadium, med plagsomme lokale symptomer. Det nasjonale handlingsprogrammet for spiserørskreft påpeker viktigheten av å lindre plager ved lokale symptomer som dysfagi, smerter og slimdannelse, og å opprettholde en normal ernæringsfunksjon. Metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å kurere og intensjonen for all behandling er derfor palliativ, med mål om å stabilisere sykdommen, forlenge levetid og øke livskvalitet (5).

Førstelinje systemisk behandling kan bestå av kjemoterapi, og kombinasjonskjemoterapi bedrer både livskvalitet og overlevelse framfor monoterapi, men har økt toksisitet. Det er flere kombinasjonsregimer som er mulige og tilgjengelige (også trestoffsregimer), og ved valg av behandling er det viktig å se både på behandlingseffekt og på bivirkningsprofil (5, 7). Eksempler på legemiddelkombinasjoner som benyttes er:

- cisplatin og 5-fluorouracil
- karboplatin og 5-fluorouracil
- karboplatin og paklitaxel
- oksaliplatin og 5-fluorouracil

Immunterapi er et alternativ som førstelinjebehandling, både alene og i kombinasjon med kjemoterapi, og er forventet vil bli brukt i økende grad framover. Det er dokumentert gode resultater med immunterapi ved bruk av antistoffene nivolumab eller pembrolizumab (rettet mot PD-1/PD-L1) ved spiserørskreft (5), og begge legemidlene (i kombinasjon med kjemoterapi) er innført til førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis.

Plassering av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab i behandlingsalgoritmen

I den godkjente indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen, er kombinasjonen ipilimumab/nivolumab indisert «*til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %*».

Nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi er indisert «*til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %*». Kombinasjonsbehandlingen ble besluttet innført som førstelinjebehandling til den aktuelle pasientpopulasjonen i august 2023 av Beslutningsforum for nye metoder (ID2021_136) (2).

Pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er indisert «*til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10* ». Kombinasjonsbehandlingen ble besluttet innført som førstelinjebehandling til den aktuelle pasientpopulasjonen i august 2022 av Beslutningsforum for nye metoder (ID2021_030) (8).

Medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen, har bekreftet at for pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er behandling med immunterapi (f.eks. nivolumab eller pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi relevant som komparator, i henhold til norsk klinisk praksis.

Firma har i den innsendte dokumentasjonen innsnevret pasientpopulasjonen i forhold til den godkjente indikasjonen *til pasienter som er uegnet for kjemoterapi (ikke nærmere definert)*, og hvor «best supportive care» (BSC) er ansett som relevant komparator.

Medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med, støtter ikke BMS sitt valg av BSC som komparator, og viser til pasientpopulasjonen som ble inkludert i CheckMate 648-studien. I CheckMate 648-studien ble pasientene randomisert til behandlingsarmer som inneholdt kjemoterapi, og en BSC-behandlingsarm inngikk ikke i studien. Studien gir derfor ikke støtte for bruk i denne innsnevrede pasientpopulasjonen.

Medisinske fageksperter vurderer videre at «*pasienter som er uegnet for kjemoterapi*» er uegnet som følge av bivirkninger/intoleranse overfor kjemoterapibehandlingen (dvs. tåler denne behandlingen dårlig, f.eks. pga. mye kvalme, kraftig redusert beinmargsfunksjon), ikke som en følge av svekket helse per se (f.eks. komorbiditet). Det er imidlertid ikke mulig på forhånd å forutsi hvilke pasienter som vil være intolerante overfor kjemoterapi, det vil man først oppdage når behandlingen har blitt gitt, men dette vil uansett forekomme svært sjelden og kun gjelde en liten pasientgruppe. Pasientene som ble inkludert i CheckMate 648-studien var ved relativt god helse (ECOG-status 0-1), og for disse pasientene vil behandling med immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi være førstevalg i norsk klinisk praksis, ifølge medisinske fageksperter. Det finnes ikke støtte for bruk av kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab for pasienter som har svekket helse (ECOG-status ≥ 2), ettersom disse ikke ble inkludert i CheckMate 648-studien. Ifølge medisinske fageksperter vil disse pasientene ikke bli vurdert for kombinasjonsbehandling med ipilimumab/nivolumab pga. potensielle bivirkninger som kan oppstå seint/seinere i behandlingsforløpet og som kan være svært alvorlige.

Det er kjent at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab har dårligere effekt (i form av totaloverlevelse; OS) den første behandlingstiden i studien (2-3+ måneder) sammenliknet med behandlingsarmene hvor kjemoterapi er inkludert (kryssing av Kaplan-Meier-kurver), og at ipilimumab/nivolumab krever noe mer tid for å få respons. For denne pasientgruppen, hvor sykdommen ofte oppdages/diagnostiseres forholdsvis seint i forløpet, vurderer medisinske fageksperter det som uaktuelt å utsette pasientene for en forsinket behandlingseffekt når det finnes annen tilgjengelig og effektiv behandling (immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi). Immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi vil derfor (nesten) alltid betraktes som førstevalg, spesielt for pasienter som har ECOG-status 0-1.

Basert på aktuelt bruksområde for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra medisinske fageksperter, vurderer DMP at behandling med immunterapi (nivolumab eller pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi vil være aktuelle sammenlikningsalternativer (komparatorer) for målpopulasjonen i denne metodevurderingen.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (9), og EU-kommisjonen har innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen «*til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %*» (10, 11).

Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs vurdering er CheckMate 648-studien. Oversikt over studien er presentert i Tabell 2 og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (CA209648; CheckMate 648), oppsummert fra preparatomtalene (10, 11) og EMAs vurderingsrapporter (EPAR) (9, 12)

Studiedesign	Åpen, randomisert (1:1:1), aktiv kontrollert, fase III-studie
Pasientpopulasjon	Kvinner og menn ≥ 18 år med tidligere ubehandlet*, inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-tumorstatus. (*Tidligere behandling var tillatt dersom denne ble gitt som del av kurativt rettet behandling før studiestart). ECOG funksjonsstatus 0-1 n=970
Intervensjon	Nivolumab (Yervoy) 3 mg/kg i.v. hver 2. uke + Ipilimumab (Opdivo) 1 mg/kg i.v. hver 6. uke Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrekking av samtykket, eller til avslutning av studien. Kombinasjonsbehandlingen kunne gis i maksimalt 24 måneder (2 år) ved fravær av sykdomsprogresjon. Pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkning relatert til ipilimumab fikk lov til å fortsette med nivolumab som monoterapi. n=325 n=158 med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab (Yervoy) 240 mg i.v. hver 2. uke, i kombinasjon med kjemoterapi (bestående av 4-ukers sykluser med 5-fluorouracil [5-FU] 800 mg/m²/dag i.v. på dag 1-5 + cisplatin 80 mg/m² i.v. på dag 1). n=321 n=158 med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 % - Kombinasjonskjemoterapi (5-FU + cisplatin; samme som over). n=324 n=157 med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 % <p>Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrekking av samtykket, eller til avslutning av studien. Behandling med nivolumab kunne gis i maksimalt 24 måneder (2 år) ved fravær av sykdomsprogresjon. Pasienter i nivolumab pluss kjemoterapiarmen der enten fluorouracil og/eller cisplatin ble avsluttet, fikk lov til å fortsette behandlingen med de andre komponentene i behandlingsregimet.</p>
Utfallsmål	<p>Primære (pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totaloverlevelse (OS) - Progresjonsfri overlevelse (PFS) <p>Sekundære:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS (alle randomiserte pasienter) - PFS (alle randomiserte pasienter)

	- Andel pasienter med objektiv respons (ORR) (pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %, og alle randomiserte pasienter)
Sikkerhet	Et viktig sekundært endepunkt i studien var å evaluere sikkerhet (bivirkninger) av behandlingen.

Resultater

DMP har bedt om å få tilsendt en samlet framstilling av resultatene fra alle de tre behandlingsarmene i CheckMate 648-studien, noe BMS ikke har levert. Oppsummerte og publiserte data er tilgjengelig for sammenlikningen av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus kjemoterapi, og for sammenlikningen av nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene (9-12).

Pasientkarakteristika ved baseline var generelt balanserte på tvers av behandlingsgrupper. Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %, var medianalder 63 år (variasjon: 26-85), 8,2 % var ≥ 75 år, 81,8 % var menn, 73,1 % var av asiatisk opprinnelse og 23,3 % var hvite. Pasientene hadde histologisk bekreftet plateepitelkarsinom (98,9 %) eller adenoskvamøst cellekarsinom i øsofagus (1,1 %). ECOG funksjonsstatus var 0 (45,2 %) eller 1 (54,8 %) ved baseline.

Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab versus kjemoterapi

I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 13,1 måneder, viste CheckMate 648-studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %. Effekresultater er vist i Tabell 3.

Tabell 3: Effektresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller ≥ 1 % (CheckMate 648-studien) (10, 11)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	kjemoterapi ^a (n = 157)
Total overlevelse		
Hendelser	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Hasardratio (98,6 % KI) ^b		0,64 (0,46, 0,90)
p-verdi ^c		0,0010
Median (95 % KI) (måneder) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
Progresjonsfri overlevelse^e		
Hendelser	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Hasardratio (98,5 % KI) ^b		1,02 (0,73, 1,43)
p-verdi ^c		0,8958
Median (95 % KI) (måneder) ^d	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)
Samlet responsrate, n (%)^e		
(95 % KI)	56 (35,4) (28,0, 43,4)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Fullstendig respons	28 (17,7)	8 (5,1)
Delvis respons	28 (17,7)	23 (14,6)
Varighet av respons^e		
Median (95 % KI) (måneder) ^d	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Variasjon	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil og cisplatin.

^b Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

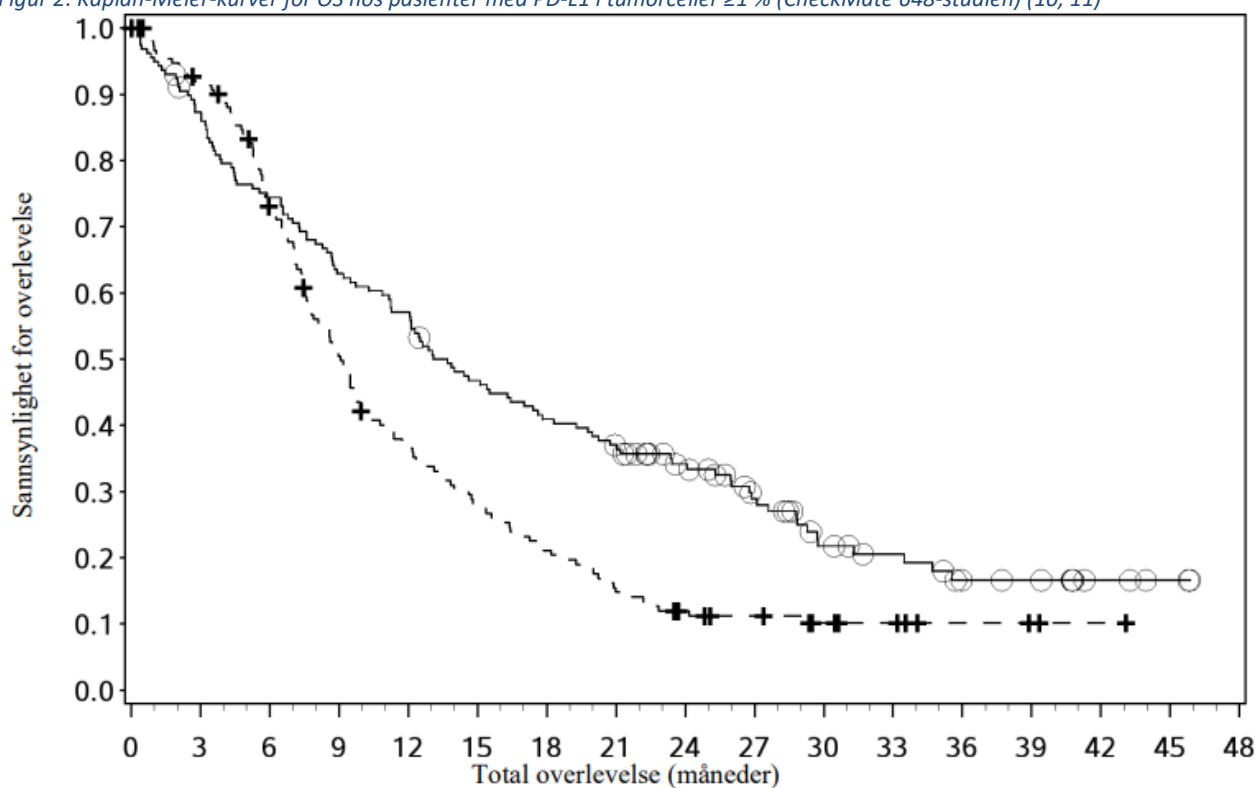
^c Basert på stratifisert 2-sidet log-rank test.

^d Basert på Kaplan-Meier-estimer.

^e Vurdert ved BICR.

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 20 måneder, var forbedring i OS konsistent med den primære analysen, og fortsatt statistisk signifikant. Median OS var 13,70 måneder (95 % KI: 11,24-17,41) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus 9,07 måneder (95 % KI: 7,69-10,02) for kjemoterapi alene (HR=0,63; 95 % KI: 0,49-0,82). Det var ingen vesentlige endringer for PFS mellom de to analysetidspunktene; median PFS var 4,04 måneder (95 % KI: 2,40-4,93) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus 4,44 måneder (95 % KI: 2,89-5,82) for kjemoterapi alene (HR=1,02; 95 % KI: 0,77-1,34). Heller ikke for ORR var det noen endringer av betydning mellom de to analysetidspunktene; ORR var fortsatt 35,4 % (95 % KI: 28,0-43,4) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus 19,7 % (95 % KI: 13,8-26,8) for kjemoterapi alene.

Kaplan-Meier-kurvene for OS med minimum oppfølging på 20 måneder er vist i Figur 2.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CheckMate 648-studien) (10, 11)

Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Kjemoterapi

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 119/158), median og 95 % KI: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 130/157), median og 95 % KI: 9,07 (7,69, 10,02)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene

Denne sammenlikningen er omtalt i vår tidligere metodevurdering fra juni 2023 (ID2021_136), men en oppsummering av resultatene fra studien (CheckMate 648) er innarbeidet også her for oversiktens skyld. Dette for å gjøre det enklere å se resultatene i sammenheng med resultatene for sammenlikningen av ipilimumab/nivolumab versus kjemoterapi alene (beskrevet over).

I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 12,9 måneder, viste CheckMate 648-studien en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$. Effekterestater er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Effektresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller ≥ 1 % (CheckMate 648-studien) (10)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 158)	kjemoterapi ^a (n = 157)
Total overlevelse		
Hendelser	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Hasard ratio (99,5 % KI) ^b		0,54 (0,37, 0,80)
p-verdi ^c		< 0,0001
Median (95 % KI) (måneder) ^d	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Progresjonsfri overlevelse^e		
Hendelser	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Hasard ratio (98,5 % KI) ^b		0,65 (0,46, 0,92)
p-verdi ^c		0,0023
Median (95 % KI) (måneder) ^d	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Samlet responsrate, n (%)^e		
(95 % KI)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Fullstendig respons	26 (16,5)	8 (5,1)
Delvis respons	58 (36,7)	23 (14,6)
Varighet av respons^e		
Median (95 % KI) (måneder) ^d	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Variasjon	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil og cisplatin.

^b Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Basert på stratifisert 2-sidet log-rank test.

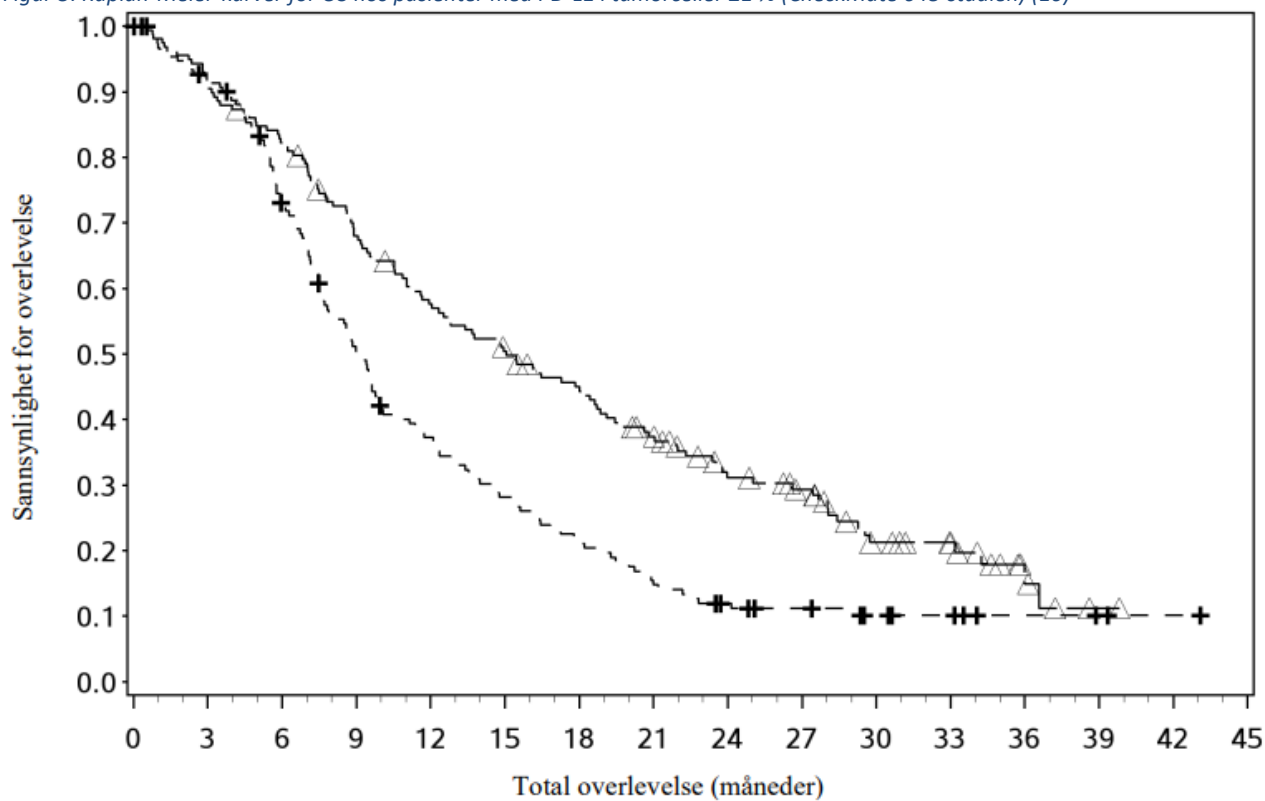
^d Basert på Kaplan-Meier estimater.

^e vurdert ved BICR.

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 20 måneder, var forbedring i OS konsistent med den primære analysen, og fortsatt statistisk signifikant. Median OS var 15,05 måneder (95 % KI: 11,93-18,63) for nivolumab pluss kjemoterapi versus 9,07 måneder (95 % KI: 7,69-10,02) for kjemoterapi alene (HR=0,59; 95 % KI: 0,46-0,76). Det var ingen vesentlige endringer for PFS mellom de to analyse-tidspunktene; median PFS var 6,93 måneder (95 % KI: 5,68-8,35) for nivolumab pluss kjemoterapi versus 4,44 måneder (95 % KI: 2,89-5,82) for kjemoterapi alene (HR=0,66; 95 % KI: 0,50-0,87).

For ORR var det ingen endring mellom de to analysetidspunktene; ORR var fortsatt 53,2 % (95 % KI: 45,1-61,1) for nivolumab pluss kjemoterapi versus 19,7 % (95 % KI: 13,8-26,8) for kjemoterapi alene.

Kaplan-Meier-kurvene for OS og PFS med minimum oppfølging på 20 måneder er vist i henholdsvis Figur 3 og Figur 4.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CheckMate 648-studien) (10)

Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

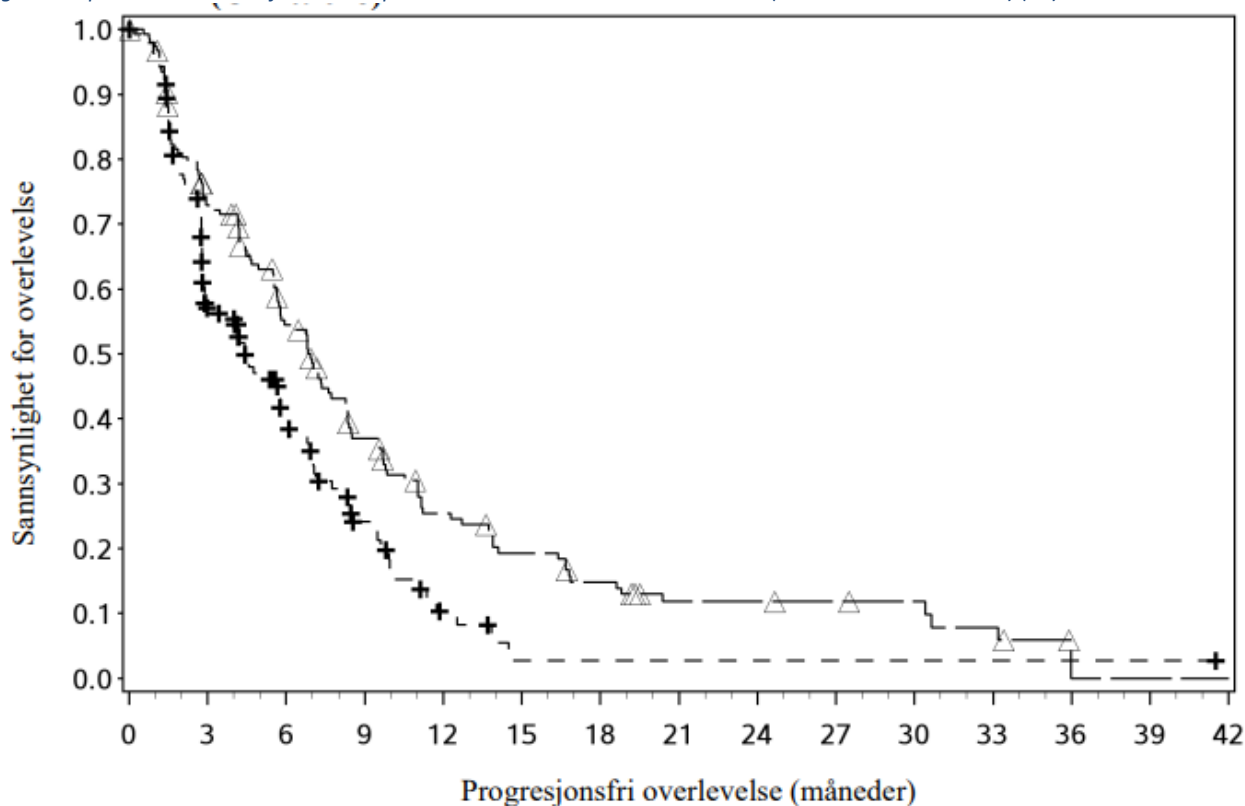
Kjemoterapi

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 118/158), median og 95 % KI: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 130/157), median og 95 % KI: 9,07 (7,69, 10,02)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for PFS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CheckMate 648-studien) (10)

Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Kjemoterapi

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 123/158), median og 95 % KI: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 101/157), median og 95 % KI: 4,44 (2,89, 5,82)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Som tidligere nevnt, har BMS ikke sendt inn sammenstilte effektdata for sammenlikningen av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi til DMP. I utredningsrapporten fra EMA (EPAR) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (9), er det imidlertid opplyst om at deskriptive data ble sendt inn av BMS, og disse er helt kort oppsummert i EPAR. Dataene viser ingen vesentlig forskjell i OS mellom kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (HR=1,04; 95 % KI: 0,86-1,26), men det kan muligens forventes en større OS-fordel med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab etter de første 4 behandlingsmånedene (basert på eksplorative analyser). ORR var høyere for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (47,4 %) sammenliknet med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (27,7 %).

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Effekten av kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab ble undersøkt i den åpne fase III-studien CheckMate 648, hvor effekt og sikkerhet ble undersøkt hos pasienter med tidligere ubehandlet, inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom.

CheckMate 648-studien viste en statistisk signifikant forbedring i totaloverlevelse (OS) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %. Med minimum oppfølgingstid på 20 måneder, var median OS 13,70 måneder for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus 9,07 måneder for kjemoterapi alene (HR=0,63; 95 % KI: 0,49-0,82). Til sammenlikning var median OS 15,05 måneder for nivolumab pluss kjemoterapi versus 9,07 måneder for kjemoterapi alene (HR=0,59; 95 % KI: 0,46-0,76).

Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 4,04 måneder for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus 4,44 måneder for kjemoterapi alene (HR=1,02; 95 % KI: 0,77-1,34). Til sammenlikning var median PFS 6,93 måneder for nivolumab pluss kjemoterapi versus 4,44 måneder for kjemoterapi alene (HR=0,66; 95 % KI: 0,50-0,87). Andel pasienter med objektiv respons (ORR) var 35,4 % (spredning: 28,0-43,4) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus 19,7 % (spredning: 13,8-26,8) for kjemoterapi alene. Til sammenlikning var ORR 53,2 % (spredning: 45,1-61,1) for nivolumab pluss kjemoterapi.

Som tidligere nevnt, har DMP ikke mottatt sammenstilte effektdata for sammenlikningen av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi fra BMS. I utredningsrapporten fra EMA (EPAR) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab er det imidlertid angitt at innsendte data ikke viser noen vesentlig forskjell i OS mellom kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (HR=1,04; 95 % KI: 0,86-1,26). Det kan muligens forventes en større OS-fordel med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab etter de første 4 behandlingsmånedene (basert på eksplorative analyser). Videre var ORR høyere for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (47,4 %) sammenliknet med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (27,7 %).

Innspill som DMP har mottatt fra medisinske fageksperter er at det er kjent i fagmiljøet at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab har dårligere effekt (i form av totaloverlevelse; OS) den første behandlingstiden i studien sammenliknet med behandlingsarmene hvor kjemoterapi er inkludert, og at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab krever noe mer tid for å få respons. For denne pasientgruppen, hvor sykdommen ofte oppdages/diagnostiseres forholdsvis seint i forløpet, vurderer medisinske fageksperter det som uaktuelt å utsette pasientene for en forsinket behandlingseffekt når det finnes annen tilgjengelig og effektiv behandling (immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi). Immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi vil derfor (nesten) alltid betraktes som førstevalg, spesielt for pasienter som har ECOG-status 0-1.

Ressursbruk

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon, vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Generelt gjelder at legemiddelkostnadene for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab er langt høyere enn for immunterapi (nivolumab eller pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi. DMP vurderer at de konkrete beregningene kan ta utgangspunkt i doseringsanbefalinger som er angitt i preparatomtalene for de respektive legemidlene. Behandling med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab er anbefalt inntil

sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Dette innebærer at behandlingstiden vil begrenses til maksimalt 2 år.

Som beskrevet over, vurderer DMP at behandling med immunterapi (nivolumab eller pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi vil være aktuelle sammenlikningsalternativer (komparatorer) for målpopulasjonen i denne metodevurderingen. Vi viser i den forbindelse til metodevurderingen av nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (ID2021_136), og metodevurderingen av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (ID2021_030). Prisnotat foreligger i begge disse sakene.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

De fleste tilfellene av spiserørskreft, uansett histologi, blir diagnostisert i avansert stadium når kurativ reseksjon ikke er mulig, og prognosen er totalt sett dårlig. I perioden 2018-2022 var estimert 5-års relativ overlevelse for menn 59,5 % ved lokalisert sykdom, 33,7 % ved regional sykdom og 1,9 % ved fjernmetastaser (samlet 22,6 %). Tilsvarende tall for kvinner i samme periode var 60,4 % ved lokalisert sykdom, 36,2 % ved regional sykdom og 11,6 % ved fjernmetastaser (samlet 31,0 %). Det anslås at om lag 70 % av pasientene er inoperable ved diagnosetidspunktet på grunn av avansert sykdom eller komorbiditet (5, 13).

I den tidligere metodevurderingen av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinje-behandling av en delvis overlappende pasientpopulasjon som i denne metodevurderingen (lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret) (ID2021_030), har DMP beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Usikkerhet

CheckMate 648-studien ligger til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonsutvidelsen, og danner også dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Studien er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, og har inkludert relevante komparatorer hos aktuell pasientpopulasjon. Det er imidlertid en svakhet at det ikke foreligger (publiserte) resultater som direkte sammenlikner kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (begge disse behandlingene blir hver for seg sammenliknet med kjemoterapi alene). BMS har ikke ønsket å levere data fra en slik sammenlikning til DMP. Det er behandling med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi som vurderes som relevant komparator i norsk klinisk praksis. Resultatene som omhandler forbedring i totaloverlevelse (OS) er overbevisende når det gjelder kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus kjemoterapi alene, og også for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene. Sistnevnte kombinasjonsbehandling er omhandlet av en egen metodevurdering (ID2021_136). Usikkerheten knytter seg til sammenlikningen av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi. Det er imidlertid informasjon tilgjengelig (fra EMA) som tyder på at det er liten/ingen vesentlig forskjell i OS mellom de to behandlingene, mens andelen pasienter med objektiv respons (ORR) er lavere for pasienter behandlet med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (27,7 %) sammenliknet med pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (47,4 %). DMP kan ikke tallfeste eventuelle forskjeller mellom kombinasjonen ipilimumab/nivolumab sammenliknet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi utover dette. På bakgrunn av tilgjengelig informasjon, vurderer DMP det dithen at det ikke er

dokumentert bedre effekt for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Direktoratet for medisinske produkter, 04-06-2024

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Saksutreder

Referanser

1. Statens legemiddelverk. Notat til Bestillerforum. 2023 30.06.2023.
2. NyeMetoder. ID2021_136: Nivolumab (Opdivo) - Kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 % [updated 28.08.2023. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-xvii>.
3. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste: ID2020_026 - Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. 12.02.2021.
4. NyeMetoder. ID2020_026: Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon XIII - MAGE- OG TARMKREFT - Behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. [updated 26.04.2021. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-xiii>.
5. Helsedirektoratet. Spiserørskreft - handlingsprogram: Nasjonal faglig retningslinje 28.06.2022.
6. Kreftregisteret. Kreft i spiserør og magesekk 2024 [updated 08.03.2024. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/kreft-i-spiseror-og-magesekk/>.
7. Institutt for kreftgenetikk og informatikk (OUS). Kreft i spiserør 2024 [Available from: <https://kreftlex.no/Spiseroerskreft>.
8. NyeMetoder. D2021_030: Pembrolizumab (Keytruda) - Kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PDL1 med CPS ≥ 10 [updated 29.08.2022. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xviii/>.
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Yervoy (ipilimumab) + OPDIVO (nivolumab) 24.02.2022. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2113.
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Opdivo (nivolumab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf.
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Yervoy (ipilimumab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: OPDIVO (nivolumab) 24.02.2022. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0107.
13. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2022: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2023.

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	01-04-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-11-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	13-09-2023*
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	11-10-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	23-10-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	17-11-2023
Rapport ferdigstilt	04-06-2024
Total tid hos DMP ¹	265 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	125 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	140 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	28 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	40 dager

*BMS leverte 13.09.2023 en dokumentasjonspakke som ikke var i henhold til bestillingen fra Bestillerforum. BMS bekreftet ikke før 19.03.2024 at de ikke kom til å levere komplett dokumentasjon i henhold til bestilling.

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Ghazwan Al-Haidari	Helse Sør-Øst
Irene Thowsen	Helse Vest

Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i metodevurderingen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Elin H. J. Bjørnhaug	Saksutreder	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

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 (www.nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP 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 DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Bristol Myers Squibb (BMS) har fått mulighet til å levere et 1-2 siders vedlegg som vedlegges rapporten og følger saken. BMS har imidlertid valgt å ikke gjøre det i denne saken.