

# Hurtig metodevurdering

Nivolumab ved behandling av  
residiverende eller refraktær  
Hodgkins lymfom

Vurdering av innsendt dokumentasjon

30-05-2017

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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

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

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av nivolumab hos pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Norge

Klassisk Hodgkins lymfom er en sjelden type lymfom med rundt 150 nye tilfeller i Norge hvert år. Opp mot 90% av pasientene kureres med kombinasjonskurer av cytostatika og strålebehandling. Grunnet mulighet for kur ved tidligere behandlingsforløp og at bruksområdet for nivolumab er avgrenset til langt ut i behandlingslinjene, anslås det faktiske pasientgrunnlaget til mellom 5-10 pasienter årlig.

### Alvorlighet og prognosetap

kHL er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. For pasientgruppen som har fått residiv etter ASCT er behandlingalternativene begrenset og prognosen er generelt dårlig. Legemiddelverket har beregnet at kHL for denne populasjonen behandlet med dagens behandlingalternativ(er) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 32-36 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Standardbehandling er en kombinasjon av strålebehandling og cellegift. I avanserte tilfeller, f. eks. ved tilbakefall av sykdommen, er det aktuelt med beinmargstransplantasjon. Pasienter under 65 år med første residiv (etter kjemoterapi som primærbehandling) eller med andre eller senere residiv er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). For pasienter med residiverende eller refraktær HL etter ASCT er ulike kjemoterapiregimer et alternativ. Brentuksimab vedotin er et nyere behandlingalternativ som er tatt i bruk for noen pasienter.

Nivolumab har foreløpig godkjent brukt for en svært begrenset pasientgruppe med residiv eller som er refraktære etter ASCT og behandling med brentuksimab vedotin. Det finnes ingen etablert standardbehandling med godt evidensgrunnlag så langt ut i behandlingslinjene. De kliniske studiene som er utført med nivolumab ved dette bruksområdet inkluderer ingen sammenlikning mot annen behandling. Mulige behandlingalternativer er iht. kliniske eksperter ulike kombinasjoner av kjemoterapi, evt. bendamustin eller rebehandling med brentuksimab vedotin. Allojen stamcelletransplantasjon (alloSCT) kan være et alternativ hos utvalgte yngre pasienter med god helsetilstand.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ifm. godkjenning av nivolumab ved dette bruksområdet er basert på to åpne, enkeltarmede studier i fase I-II. Det er utført sammenslåtte analyser som inkluderte pasientene som hadde gjennomgått ASCT og behandling med brentuksimab vedotin, 80 pasienter i CheckMate 205 og 15 pasienter i CheckMate 039.

Resultatene fra sammenslåtte analyser (n=95) viste at behandling med nivolumab gav en objektiv responsrate (ORR) på 66.3% (uavhengig radiologisk undersøkelseskomité) med en komplett respons på 6.3%. Median varighet av respons var 13,14 måneder. Median oppfølging i den sammenslåtte populasjonen var 15,77 måneder.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) var eksplorative utfallsmål. Median PFS var 14,78 måneder og median OS ikke var nådd. Modne data for PFS og OS er foreløpig ikke tilgjengelig. I forbindelse med markedsføringstillatelsen er det stilt krav om at oppfølgingsdata må leveres i løpet av 2017.

### **Sikkerhet**

I det kombinerte datasettet for nivolumab 3 mg/kg som monoterapi på tvers av tumortyper var de hyppigst rapporterte bivirkningene fatigue, utslett, kløe, diaré og kvalme. Nivolumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopater, inkludert forstyrrelser i tyreoidfunksjonen og type I diabetes.

Hos pasienter som fikk allo-SCT etter behandling med nivolumab forekom akutt transplantat-mot-vert-sykdom og transplantasjonsrelatert mortalitet i flere tilfeller enn forventet sammenliknet med historiske kontroller. Preparatomtalen oppgir at det bør gjøres en nøye vurdering av risiko vs. nytte av allo-SCT hos pasienter som er behandlet med nivolumab.

### **Kostnadseffektivitet**

Produsenten har levert en cost-utility-analyse (CUA) som sammenligner nivolumab med en blanding av behandlingsalternativer («standard of care»/SoC). Effekten av nivolumab og pasientkarakteristika er basert på data fra de to tidlige fase studiene. Effektdata for sammenlikningsalternativet (SoC), er basert på to mindre kliniske studier og data fra 12 pasienter i et kadmisk register.

Resultatet av produsentens analyse viser en IKER på ca. [REDACTED]. Legemiddelverket har gjennomgått produsentens analyse og mener det er svært stor usikkerhet knyttet til meroverlevelsen med nivolumab fordi:

- Dokumentasjonsgrunnlaget for OS og PFS for nivolumab er svært usikkert. Input-data i modellen for PFS og OS for nivolumab kommer fra små enarmede fase I-II studier der PFS og OS var eksplorative utfallsmål. Oppfølgingstiden i studiene er foreløpig kort, og spesielt for OS er data svært umodne.
- Det er svært begrenset med dokumentasjon også for aktuelle behandlingsalternativer så langt ut i behandlingslinjene. Produsenten har utført en ujustert indirekte sammenlikning av nivolumab vs SoC. Legemiddelverkets vurdering er at pasientene i analysens SoC ikke samsvarer godt nok med pasientene og behandlingslinjer i nivolumabstudiene til å kunne gjøre en indirekte sammenlikning.

Legemiddelverket har derfor ikke etablert noen egen IKER som vi anser å være mer sannsynlig.

Vi har belyst forhold som påvirker produsentens IKER i begge retninger, og som er i størrelsesorden  $\pm$  200 000 NOK (se kap 4.2.1).

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk nivolumab ved behandling av HL ved dette bruksområdet til [REDACTED] i det femte året. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### **Legemiddelverkets konklusjon**

Det er svært stor usikkerhet både i effektdataene (PFS og OS) som inngår i modellen for nivolumab og i den indirekte sammenlikningen mot «standardbehandling». Legemiddelverket mener det innebærer det for høy usikkerhet å gi noe anslag på meroverlevelse med nivolumab ved dette bruksområdet sammenliknet med dagens behandlingsalternativer og har derfor ikke etablert noen IKER eller konkludert om kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt.

Det er beregnet et absolutt prognosetap (APT) på mellom 32-36 QALYs for den aktuelle pasientgruppen, noe som er vesentlig høyere enn for pasientgrupper i andre metodevurderinger.

Kliniske eksperter bemerker at responsratene er høye ved bruk av nivolumab hos HL pasienter som er kommet langt ut i behandlingslinjene, også sammenlignet med remisjonsrate og responsvarighet for nivolumab ved solide svulster. Denne pasientgruppen har svært begrensede behandlingsalternativer, og effekten av de behandlingsalternativene som gis i dag er ikke godt dokumentert.

Pasientgruppen anslås til på 5-10 pasienter. Legemiddelkostnaden per pasient er per i dag tilsvarende som ved andre bruksområder for nivolumab.

Ved en eventuell innføring av legemidlet bør Helseforetakene legge inn oppfølgingsdata i Kreftregisteret som dokumenterer dosering og behandlingsvarighet med nivolumab, for å evaluere effekten av behandlingen i klinisk praksis.

# INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD .....	2
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	3
INNHALDFORTEGNELSE .....	6
LOGG .....	8
ORDLISTE.....	9
<b>1 BAKGRUNN .....</b>	<b>10</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	10
1.2 KLASSISK HODGKINS LYMFOM.....	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING.....	12
1.4.1 <i>Behandling med nivolumab</i> .....	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	13
<b>2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	14
2.2 KVALITET AV KLINISK DOKUMENTASJON .....	18
<b>3 PICO.....</b>	<b>19</b>
3.1 PASIENTPOPULASJONEN .....	19
3.1.1 <i>Hodgkins lymfom pasienter i norsk klinisk praksis</i> .....	19
3.1.2 <i>Studiepasienter i innsendt effektdokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)</i> .....	19
3.1.3 <i>Studiepasienter i innsendt modell (i forhold til klinisk praksis)</i> .....	19
3.1.4 <i>Legemiddelverkets vurdering</i> .....	19
3.2 INTERVENSJON- BEHANDLING MED NIVOLUMAB .....	20
3.2.1 <i>Norsk klinisk praksis</i> .....	20
3.2.2 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)</i> .....	20
3.2.3 <i>Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)</i> .....	20
3.2.4 <i>Legemiddelverkets vurdering</i> .....	20

3.3	KOMPARATOR .....	21
3.3.1	Norsk klinisk praksis.....	21
3.3.2	Klinisk dokumentasjon.....	21
3.3.3	Helseøkonomisk modell.....	22
3.3.4	Legemiddelverkets vurdering.....	22
3.4	UTFALLSMÅL .....	23
3.4.1	Klinisk effekt.....	23
3.4.2	Bivirkninger .....	24
3.4.3	Helsenytte/helsetap .....	26
4	ØKONOMISK ANALYSE .....	28
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	28
4.1.1	Modellbeskrivelse .....	28
4.1.2	Kostnader (input data).....	30
4.2	RESULTATER.....	32
4.2.1	Firmaets hovedanalyse .....	32
4.2.1	Legemiddelverkets vurdering.....	33
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETS KRITERIET .....	34
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	35
6	DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	35
	REFERANSER.....	38
	APPENDIKS 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	40
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	43
	APPENDIKS 3: INPUT DATA I MODELL.....	44
	APPENDIKS 4: DOKUMENTASJON FOR KOMPARATOR- «STANDARD OF CARE» .....	46
	VEDLEGG KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	49

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2016_030 Nivolumab ved behandling av residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Metodevarslet av SLV	
<b>Legemiddelfirma:</b>	BMS	
<b>Preparat:</b>	Opdivo	
<b>Virkestoff:</b>	Nivolumab	
<b>Indikasjon:</b>	Til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (klassisk HL) etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin.	
<b>ATC-nr:</b>	L01XC17	
<b>Prosess</b>		
	Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-04-2016
	Komplett dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-12-2016
	Saksbehandlingstid:	174 dager
	Rapport ferdigstilt:	30-05-2017
	Saksutredere:	Søren Toksvig Klitkou Hilde Røshol Kristian Samdal
	Kliniske eksperter:(Bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensus-prosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten)	Unn Merete Fagerli Harald Jr Holte Peter Albert Meyer



## ORDLISTE

---

AIC	Akaike Informasjonskriterium
Allo-SCT	Allogene stamcelletransplantasjon
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BSA	Body Surface Area
CUA	Cost-Utility-Analyse
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell Kostnadseffektivitets Ratio
IRRC	Uavhengig radiologisk komite
kHL	klassisk Hodgkins lymfom
KM	Kaplan Meier kurve
NOK	Norske kroner
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LYG	Vunne leveår
ORR	Objektiv reponsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmert celledød-1 reseptor
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALE	Quality Adjusted Life Expectancy
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
SoC	«Standard of care»

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen har Legemiddelverket gjort en vurdering av om prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet er oppfylt. Den innsendte dokumentasjonen for nivolumab er basert på data fra to tidlig fase studier, som inkluderte pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin.

Effektdata for sammenlikningsalternativet (SoC), er basert på to mindre kliniske studier og data fra 12 pasienter i et kandsk register. Effekt og kostnader av nivolumab sammenliknes med SoC i en kostnad – per-QALY analyse (CUA).

## 1.2 KLASSISK HODGKINS LYMFOM

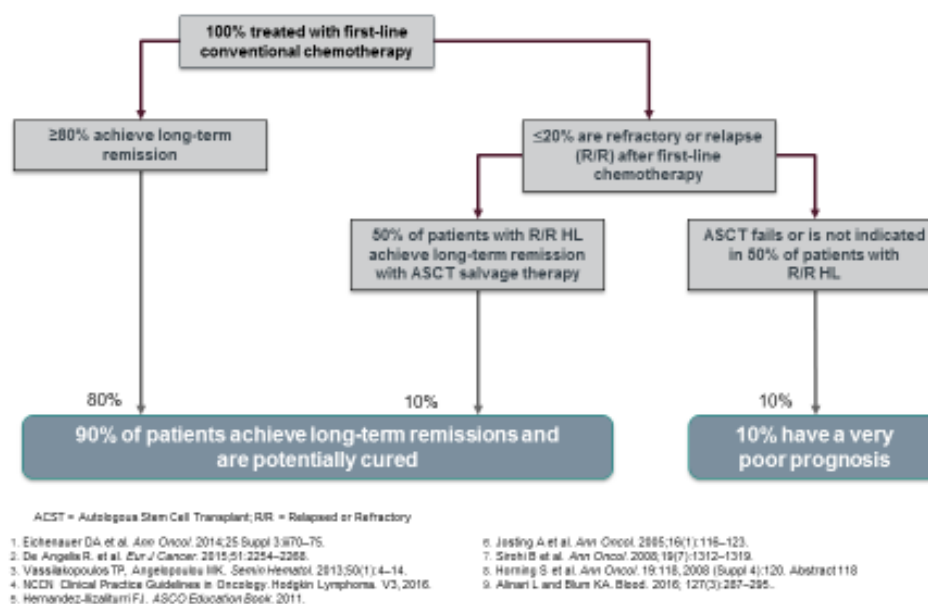
**Klassisk Hodgkins lymfom (kHL)** er en lymfevevskreft. Gjennomsnittlig alder for kHL er 43 år ved diagnositidspunktet (1). Foruten alder som har et bimodalt forhold til forekomst (økt risiko for yngre under 30 og igjen for de over 50) disponerer kjønn (forhold menn:kvinner 1,4:1) og genetiske faktorer for sykdommen. kHL er en sjelden type lymfom med rundt 150 nye tilfeller i Norge hvert år. Utviklingen innen behandling (effektive cytostatikaregimer, bedret bruk av strålebehandling, mer fullstendig utredning) de siste tiårene har økt overlevelsesraten for denne typen lymfom betraktelig. Opp mot 90% av pasientene kureres med kombinasjonskurer av cytostatika og strålebehandling,

### **Pasientgrunnlag for nivolumab**

Foreløpig har nivolumab fått godkjent markedsføringstillatelse (MT) ved residiverende eller refraktær kHL etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin. Dette er forenlig med behandling mange år etter opprinnelig fastsatt kHL-diagnose. Grunnet mulighet for kur ved tidligere behandlingsforløp og at bruksområdet for nivolumab er avgrenset til langt ut i behandlingslinjene, anslås det faktiske pasientgrunnlaget til mellom 5-10 pasienter årlig. Dette er bekreftet av kliniske eksperter.

Figur 1: Pasientflyt- kHL

## Illustrative Patient Flow for cHL



Kilde : NCCN (2) og ESMO (3) m. flere

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Klassisk Hodgkins lymfom hvor kur ikke oppnås er forenlig med et sykdomsforløp som strekker seg over mange år, med ulike typer av behandling og stor forskjell i prognose mellom pasientene.

Legemiddelverket har gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå gitt dagens standardbehandling for pasienter som antas aktuelle for behandling med nivolumab. Disse finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregningene tar utgangspunkt i absolutt prognosetap. Absolutt prognosetap er definert som forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom og prognose for pasienter som mottar dagens standardbehandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom tas utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet i alderskategorier og tall fra Statistisk sentralbyrå på forventet restlevetid gitt den gjennomsnittlige alderen til pasientgruppen.

Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling baseres på den helseøkonomiske modellen innsendt av BMS, som ble anslått til 1,8 QALYs over en tiårsperiode.

Legemiddelverkets beregninger tar i tillegg utgangspunkt i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder på mellom 35 og 40 år som anslått fra norske klinikere for det aktuelle bruksområdet for nivolumab. Tallene er usikre og må tolkes forsiktig.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 32 og 36 QALYs sammenlignet med Norges befolkning som helhet.

## 1.4 BEHANDLING

### 1.4.1 Behandling med nivolumab

**Indikasjon:** Nivolumab er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (klassisk HL) etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin.

**Virkningsmekanisme:** Nivolumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

**Dosering:** Anbefalt dose er 3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter hver 2. uke. Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig. Doseringen er dermed tilsvarende som for andre indikasjoner for nivolumab.

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

#### **Bivirkninger**

I det kombinerte datasettet for nivolumab monoterapi 3 mg/kg på tvers av tumortyper var de hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) fatigue (32%), utslett (18%), kløe (13%), diaré (13%) og kvalme (13%). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2). Følgende immunrelaterte bivirkninger ble rapportert hos mindre enn 1% av pasientene som ble behandlet med nivolumab som monoterapi i kliniske studier på tvers av doser og tumortyper: pankreatitt, uveitt, demyelinisering, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve), Guillain-Barré syndrom, hypopituitarisme og myastenisk syndrom.

Komplikasjoner ved allogene HSCT (hematopoietisk stamcellebehandling) ved klassisk Hodgkins lymfom

Akutt transplantat-mot-vert-sykdom (aGVHD) og transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM) forekom i flere tilfeller enn forventet, ifølge foreløpige resultater fra oppfølgingen av pasienter som gjennomgår alloge HSCt etter tidligere eksponering for nivolumab. Foreløpig er totalt 40 pasienter fra de to fase I-II studiene med klassisk HL, som gjennomgikk alloge HSCt etter seponering av nivolumab som monoterapi evaluert. Av 40 pasienter som mottok alloSCT etter nivolumab, i hhv. CheckMate 205-studien (inklusive kohort A) og i CheckMate 039-studien, forekom aGVHD med alvorlighet av hhv. grad 2-4 hos 32,5% og grad 3-4 hos 17,5% av pasientene. Frem til ytterligere data blir tilgjengelig, bør nøye vurdering av potensiell nytte av HSCt og mulig økt risiko for transplantasjonsrelaterte komplikasjoner vurderes i hvert enkelt tilfelle.

For mer informasjon vedrørende andre indikasjoner og nærmere beskrivelse av nivolumab henvises det til preparatomtalen.

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer inkludert klassisk Hodgkins lymfom (4). Behandlingsretningslinjer for Hodgkins lymfom er også beskrevet i Oncolox (5).

Når Hodgkins lymfom er diagnostisert, blir kreften stadiebestemt. Stadiebestemmelse beskriver plasseringen og spredningen av sykdommen. Det finnes fire generelle stadier av Hodgkins lymfom, fra stadium I til stadium IV, med stigende alvorlighetsgrad. Svulstens stadium er avgjørende for valg av terapi. Standardbehandling er en kombinasjon av strålebehandling og cellegift. I avanserte tilfeller, f. eks. ved tilbakefall av sykdommen, er det aktuelt med beinmargstransplantasjon.

##### **Behandling ved tilbakefall**

Helbredelse er fortsatt mulig etter første residiv, og i noen tilfeller også ved senere residiver. Prognosen er bedre desto lengre tid etter primærbehandlingen residivet oppstår. Pasienter under 65 år med første residiv (etter kjemoterapi som primærbehandling) eller med andre eller senere residiv er aktuelle for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). Ved begrenset residiv uten B-symptomer (allmennsymptomer definert som lymfomassosierte) og der residivet ligger utenfor tidligere strålefelt kan residivbehandling uten HMAS overveies.

Residiv etter autolog stamcellestøtte (HMAS). Der kurativt siktemål ikke lenger er mulig, vil regimer som CEKP<sup>1</sup>, BOP<sup>2</sup>, gemcitabin og trosfosamid være aktuelle med den hensikt å gi responser, palliasjon og evt.

---

<sup>1</sup> CEKP-Lomustin, Etoposid, klorambucil, prednisolon

<sup>2</sup> BOP- Bleomycin, vinkritisin, prednisolon

livsforlengelse. Lokal strålebehandling kan være en god palliativ behandling ved kjemoresistent sykdom. For pasienter med residiverende eller refraktær HL etter autolog stamcelletransplantasjon er brentuksimab vedotin (Adcetris) et nyere behandlingsalternativ som er metodevurdert og besluttet innført.

Nivolumab har godkjent bruksområde for en avgrenset gruppe; pasienter som har residiv eller er refraktære etter autolog stamcelletransplantasjon og behandling med brentuksimab vedotin. Det finnes ingen anbefalinger med godt evidensgrunnlag så langt ut i behandlingslinjene ved HL. AlloSCT er anbefalt der sykdommen progredierer etter ASCT i yngre pasienter med god helsetilstand og som samtidig er kjemosensitive. Behandlingen er forbundet med akutt transplantat-mot-vert-sykdom og transplantasjonsrelatert mortalitet. Alternativ behandling er iht. kliniske eksperter/produsentens helseøkonomisk analyse også kjemoterapi (tropofosamid, bendamustin, gemcitabin, vinblastin og deksametason/cytarabin/cisplatin (DHAP)) og palliativ strålebehandling.

## **2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR RELATIV EFFEKT**

---

Nivolumab fikk norsk markedsføringstillatelse for aktuelt bruksområde ved Hodgkins lymfom i november 2016. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ifm. godkjenning av nivolumab ved dette bruksområdet er basert på to åpne, enkeltarmede multisentert-studier (CheckMate 205 og CheckMate 039). Effektdata fra disse studiene benyttes i den helseøkonomiske analysen.

Det finnes ikke direkte sammenliknede studier med nivolumab mot dagens behandlingsalternativer ved HL. Produsenten har gjennomført systematiske litteratursøk for å finne relevante studier som grunnlag for effekt, sikkerhet og livskvalitet ved behandlingsalternativene. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert (6).

Produsenten har utført en ujustert indirekte sammenlikning av nivolumab mot «standardbehandling» vha data fra to kliniske studier og registerdata. Studiene og registerdata er beskrevet i kap 3.3

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

#### **Check Mate 205 (7-9)**

Dette er en pågående fase 2, åpen, kohort, enkeltarmet studie med nivolumab ved klassisk HL (Tabell 1).

Tabell 1

<b>Design</b>	Åpen, enarmet , multisenter, multinasjonal fase II studie
<b>Pasientpopulasjon</b>	<p>Menn og kvinner &gt; 18 år med kHL som blitt behandlet med høydose kjemoterapi etterfulgt av ASCT (autolog stamcelletransplantasjon).</p> <p>Kohort A (N=63): Feilet på ASCT, ikke behandlet med brentuksimab vedotin</p> <p>Kohort B (N=80): Feilet på ASCT og senere behandlet med på brentuksimab vedotin</p> <p>Kohort C (N=97): Feilet på brentuksimab vedotin før og/eller etter behandling med ASCT.</p>
<b>Intervensjon</b>	Nivolumab 3 mg/kg som monoterapi gitt intravenøst over 60 minutter annenhver uke.
<b>Komparator</b>	Ingen kontrollarm
<b>Primært utfallsmål</b>	<p><b>ORR</b> (Objektiv responsrate) - bestemt av en uavhengig radiologisk undersøkelseskomité (IRRC).</p> <p>Definert som andel av pasienter som nådde enten PR (partiell respons) eller CR (komplett respons) iht. reviderte International Working Group kriterier for maligne lymfomer- (2007 IWG criteria).</p> <p>De første tumorevalueringene ble gjennomført 9 uker etter behandlingsstart og fortsatte deretter inntil sykdomsprogresjon eller seponering av behandling.</p>
<b>Sekundære utfallsmål</b>	<p><b>DOR</b>: Varighet av objektive respons iht IRRC</p> <p><b>CR</b>: Komplett respons rate og varighet iht IRRC</p> <p><b>PR</b>: Partiell reponsrate og varighet iht IRRC</p> <p><b>ORR og DOR</b> –utprøverevaluert</p>
<b>Eksplorative utfallsmål</b>	<p><b>PFS</b></p> <p><b>OS</b></p>

### Check Mate 039 (8-10)

En åpen fase 1b, multisenter, doseeskalerings- og multidosestudie med nivolumab ved residiverende/refraktær hematologisk kreftsykdom, som bl.a inkludert 23 pasienter med klassisk HL som ble behandlet med nivolumab 3 mg/kg. Blant disse hadde 15 pasienter tidligere fått

behandling med brentuksimab vedotin som tilleggsterapi etter ASCT, lik kohort B CheckMate 205. De første tumorevalueringene ble gjennomført 4 uker etter behandlingsstart og fortsatte deretter inntil sykdomsprogresjon eller seponering av behandling. Effektevalueringer inkluderte utprøverevaluert ORR, retrospektivt evaluert av en IRRC, og varighet av respons.

Kohort A og deler av kohort C i Check Mate 205 inkluderer pasienter/tidligere behandling som ikke er omfattet av markedsføringstillatelsen (MT). Data fra de 80 pasientene fra CheckMate 205 kohort B og 15 pasientene fra CheckMate 039 som tidligere fikk behandling med brentuksimab vedotin etter ASCT og som er i samsvar med MT ble sammenslått. Karakteristikker ved baseline var lik på tvers av de to studiene (Tabell 2). Pasientene som ble inkludert skulle ikke ha gjennomgått allo SCT eller tidligere behandling med PD-1-, PDL-1/PDL-2 -hemmere.

Tabell 2 Baselinekarakteristikk pasienter fra CheckMate205 kohort B og Checkmate039

	CA209205 kohort B og CA209039 (n = 95)	CA209205 kohort B (n = 80)	CA209039 (n = 15)
<b>Median alder, år (variasjon)</b>	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)
<b>Kjønn</b>	61 (64 %)M/34 (36 %)F	51 (64 %)M/29 (36 %)F	10 (67 %)M/5 (33 %)F
<b>ECOG status</b>			
<b>0</b>	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)
<b>1</b>	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)
<b>≥5 tidligere linjer med systemisk terapi</b>	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67%)
<b>Tidligere ASCT</b>			
<b>1</b>	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)
<b>≥2</b>	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)
<b>Antall år fra seneste transplantasjon til første dose med studierterapi, median (min-maks)</b>	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)



Tabell 3 Effektrésultater CheckMate 205 kohort B og CheckMate 039

	CA209205 kohort B og CA209039 (n = 95)	CA209205 kohort B (n = 80)	CA209039 (n = 15)
<b>Objektiv responsrate (95 % KI)</b>	63 (66 %); (56, 76)	54 (68 %); (56, 78)	9 (60 %); (32, 84)
<b>Fullstendig remisjonsrate (95 % KI)</b>	6 (6 %); (2, 13)	6 (8 %); (3, 16)	0 (0 %); (0, 22)
<b>Delvis remisjonsrate (95 % KI)</b>	57 (60 %); (49, 70)	48 (60 %); (48, 71)	9 (60 %); (32, 84)
<b>Stabil sykdom, n (%)</b>	22 (23)	17 (21)	5 (33)
<b>Median varighet av respons (måneder)</b>	13,1	13,1	12,0
<b>(95 % KI)</b>	(9,5, NE)	(8,7, NE)	(1,8, NE)
<b>Min, maks</b>	0,0+, 23,1+	0,0+, 14,2+	1,8, 23,1+
<b>Median tid til respons (måneder)</b>	2,0	2,1	0,8
<b>Min, maks</b>	0,7, 11,1	1,6, 11,1	0,7, 4,1
<b>Median varighet av oppfølging (måneder)</b>	15,8	15,4	21,9
<b>variasjon (måneder)</b>	1,9 til 27,6	1,9 til 18,5	11,2 til 27,6
<b>PFS rate ved 12 måneder</b>	57	55	69
<b>(95 % KI)</b>	(45, 68)	(41, 66)	(37, 88)
<b>Median PFS måneder</b>		14,78 (11.33, NA)	12,7 (5.91, NA)
<b>OS rate ved 12 måneder</b>	NA	97,5%	NA

### Oppfølgingstid

Produsent har sendt inn oppdaterte effektdata (DOR, PFS, OS) for studien CA209205 Cohort B (n=80) med minimum 12-måneders oppfølging (april 2016 og juni 2016 for IRRC database lock). Effektrésultater i den integrerte pasientpopulasjonen (Studie CheckMate205 Cohort B + Studie Check Mate039, n=95) ble også levert. Median follow-up i den integrerte populasjonen var 15,77 måneder og Check Mate 205 Cohort B var 15,44 måneder.

Pasienter i kohort C som gjennomgikk ASCT etterfulgt av bentuximab viste likende resultater som kohort B i. e. ORR var 72% med 12% of CR. I kohort C, hadde 57 av 100 pasienter fått ASCT etterfulgt av brentuksimab vedotin. Overordnet var baslinekarakteristikk for disse pasientene tilsvarende som for pasienter i kohort B.

PD-L1 uttrykk ble testet hos 63 pasienter i Cohort B i CheckMate205 (cut-off verdi over eller under 1%). 90% av disse pasientene hadde PD-L1  $\geq 1\%$ . Subgruppeanalyser viste ingen betydningsfulle forskjeller iht PD-L1 uttrykk.

### **Andre relevante pågående studier**

Det pågår flere kliniske studier med nivolumab bl.a fase II studier der nivolumab gis i kombinasjon med brentuksimab vedotin som konsolideringsterapi etter ASCT (NCT03057795) og en studie av kombinasjonsbehandling med nivolumab og ibrutinib hos pasienter med refraktær eller residiverende HL (NCT02940301).

Det pågår også en BMS sponset studie I fase 1/2 : "Evaluating Brentuximab Vedotin in Combination With Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma After Failure of Frontline Therapy (NCT02572167).

## **2.2 KVALITET AV KLINISK DOKUMENTASJON**

### **Kliniske studier for nivolumab**

Dokumentasjon for nivolumab består av to enarmede studier i hhv fase I og II. Dokumentasjonen er basert på et begrenset pasientantall med kort oppfølgingstid.

Det er brukt relevante, anerkjente utfallsmål iht tidlig fase studier der formålet er å dokumentere tolerabilitet/sikkerhet, dosering og anti-tumor effekt (ORR objektiv responsrate). Et studiedesign uten kontrollarm er bl.a begrunnet med at det er få dokumenterte behandlingsalternativer så langt ut i behandlingslinjen.

PFS og OS var kun eksplorative utfallsmål og median OS var ikke nådd ved 12 måneders oppfølging. Modne data for PFS og OS er derfor ikke tilgjengelig, og ifm MT er det stilt krav om at oppfølgingsdata må sendes inn. Eventuelle antagelser om forløp av PFS og spesielt OS er foreløpig beheftet med svært stor usikkerhet.

EMA fremhver i sin vurdering at nivolumab har en høy ORR i en pasientgruppe som er langt ut i behandlingslinjene (etter behandling med ACST og brentuksimab vedotin) ved HL og at denne pasientgruppen har begrensede behandlingsalternativer; «Størrelsen av effekten er klinisk betydningsfull, og antitumoreffekten opprettholdes, forventes å forsinke tumorprogresjon og potensielt resultere i forlenget overlevelse»

Klinikerne bemerker at responsratene er høye ved bruk av nivolumab hos HL pasienter langt ut i behandlingslinjen, sammenlignet med remisjonsrate og responsvarighet for solide svulster.

## 3 PICO<sup>3</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJONEN

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

#### 3.1.1 Hodgkins lymfom pasienter i norsk klinisk praksis

Nivolumab skal ifølge indikasjon benyttes for pasienter med residiv HL etter både autolog stamcellebehandling og behandling med brentuksimab vedotin.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at gjennomsnittsalder for aktuelle grupper av HL pasienter er 35-40 år. Dette er noe lavere enn gjennomsnittlig alder ved diagnose av HL på 43 år for årene 2011-2015 (1). Aldersfordelingen for HL som helhet refereres ofte til som bimodal ettersom insidensraten er relativt høyere før fylte 30 år og igjen etter fylte 50 år.

#### 3.1.2 Studiepasienter i innsendt effektdokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra CheckMate 039 og CheckMate 205 studien (kohort B og C)<sup>4</sup>. For beskrivelse av studiene se kap 2 . En del av pasientene i kohort C (41 stk) avviker fra behandlingsrekkefølgen i godkjent bruksområde, da de fikk brentuksimab vedotin før, eller både før og etter ACST, og ikke kun etter.

#### 3.1.3 Studiepasienter i innsendt modell (i forhold til klinisk praksis)

Som input i modellen benyttes en samlet pasientpopulasjon fra begge studier (basert på 80 pasienter i kohort B og 100 pasienter i kohort C fra CheckMate 205 og 15 pasienter fra CheckMate 039 ) Se appendiks 3

#### 3.1.4 Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vektlegger at pasientene i studiene med nivolumab samsvarer med klinisk praksis når det gjelder alder og sykdomskarakteristika. Spesifikt peker kliniske eksperter på at det er gjennombehandlete pasienter i samsvar med norsk praksis ettersom disse hadde gjennomgått høydosebehandling med stamcellestøtte (HMAS) og fått brentuksimab vedotin både i CheckMate 039 og CheckMate 205.

Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen i studiene og i den helseøkonomiske modellen stort sett gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon og godkjent indikasjon. Et unntak fra relevant populasjon i innsendt dokumentasjon og helseøkonomisk modell er CheckMate 205 kohort C, hvor 41 pasienter ble behandlet med brentuksimab før ACST, eller både før og etter ASCT. Dette avviker noe fra godkjent bruksområde der brentuksimab er indisert etter ASCT. Det gis ikke en fullgod oversikt over resultatene for

---

<sup>3</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

<sup>4</sup> Studienavn forkortes fra CA209205 og CA209039 til 205- og 039-studien.

de to undergruppene av kohort C i innsendt dokumentasjon. Ideelt sett burde denne delen av kohort C vært utelatt fra analysene. Legemiddelverket ikke her bedt om slike analyser. Utslaget ved å inkludere denne delen av kohort C i den helseøkonomiske analysen er derfor ikke utredet. Subgruppeanalyser antyder at disse pasientene hadde en høyere komplett respons rate, noe som også vil kunne påvirke PFS og OS kurvene

## **3.2 INTERVENSJON- BEHANDLING MED NIVOLUMAB**

### **3.2.1 Norsk klinisk praksis**

Det antas at nivolumab vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale både med hensyn til dosering og behandlingsvarighet. Anbefalt dose av nivolumab er 3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter hver 2. uke. Dosering baseres på faktisk gjennomsnittlig kroppsvekt fra europeiske pasienter i studiepopulasjonen (70 kg) og gjennomsnittlig høyde i Norge (173 cm). For BSA (body surface area) ga vekt og høyde 1,84 m<sup>2</sup>.

Preparatomtalen oppgir at behandling med nivolumab bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

### **3.2.2 Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Dosering og behandlingsvarighet i studiene med nivolumab er i samsvar med anbefalinger for godkjent dosering og behandlingsvarighet i preparatomtalen.

### **3.2.3 Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

I den helseøkonomiske modellen er behandlingsvarighet med nivolumab modellert på tre ulike måter: til progresjon, til behandlingsavslutning (basert på tid på behandling i studiene ) og til etterfølgende ett år etter respons.

I sin hovedanalyse har BMS benyttet tid til progresjon, men separate analyser for «tid til behandlingsavslutning» (basert på tid på behandling i studiene) og etterfølgende ett år etter respons er tilgjengelig i modellen. Kurvene for «tid til behandlingsavslutning» og tid til progresjon er overlappende. Om behandlingens lengde er basert på «tid til behandlingsavslutning» eller tid til progresjon vil da påvirke resultatet lite.

### **3.2.4 Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket vurderer at bruk av nivolumab i de kliniske studiene og helseøkonomisk modell vil gjenspeile anvendelse i klinisk praksis.

I studien var gjennomsnittlig kroppsvekt 70 kg og gjennomsnittlig BSA 1,84 m<sup>2</sup>. Dette antas å gjenspeile pasienter i norsk praksis. Kroppsvekt og BSA har betydning for bruk og omfang av svinn av nivolumab siden hetteglass kun er tilgjengelig i to størrelser (10 mg/ml som 4 ml og 10ml).

Legemiddelverket mener at det er rimelig å legge faktisk observert dosering og «tid til behandlingsavslutning» i studiene til grunn i den helseøkonomiske analysen. «Tid til behandlingsavslutning» samsvarer også med tid til progresjon. Preparatomtalen åpner opp for behandling

med nivolumab utover tidsperioden som er dokumentert i kliniske studier og det er sannsynlig at pasienter som får respons vil fortsette behandling.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **3.3.1 Norsk klinisk praksis**

Ved spørsmål angående dagens behandlingspraksis for denne pasientgruppen angir klinikere at dette vil kunne være ulike palliative kjemoterapiregimer der kur ikke lenger anses mulig. Dette inkluderer bendamustine, samt rebehandling med brentuksimab vedotin . For pasienter med respons på dagens standardbehandling vil også allogene stamcelletransplantasjon (alloSCT) kunne være aktuelt ved residiv etter autolog stamcellebehandling (ASCT).

#### **3.3.2 Klinisk dokumentasjon**

Komparator til nivolumab fremkom etter et systematisk litteratursøk hvor utvalgsriteriet var studier med publiserte (Kaplan-Meier) kurver på PFS og OS i populasjoner som hadde fått og siden feilet på både ASCT og brentuksimab vedotin. Litteratursøket resulterte i at to studier ble funnet. I tillegg ble det supplert med data fra et register i vest-Canada.

Effekten av nivolumab i den helseøkonomiske analysen er sammenliknet med et anslag på standardbehandling som er basert på et sammenslåtte effektestimat fra 3 ulike kilder:

- Cheah et al. 2016 (11)
  - o Totalt 97 pasienter inngår i kurvene for PFS og OS som alle har fått brentuksimab vedotin. 66 av 97 hadde gjennomgått ASCT og behandling med brentuksimab vedotin.
  - o Hvorav 79 pasienter fikk ny behandling etter brentuksimab vedotin hvor ulike utprøvende behandlinger (n=28) inkludert PD1 hemmere var mest vanlig fulgt av behandling med gemcitabine (n=15), bendamustin (n=12).
- Bartlett et al. 2014 (12) (n=20)
  - o Hvorav alle mottok rebehandling med brentuksimab vedotin
- Registerdata fra British Columbia Cancer Agency i Canada (BCCA) (n=12)
  - o Hvorav 5 pasienter ble regnet som for dårlige til å motta videre aktiv behandling og én mottok strålebehandling. De øvrige mottok bendamustine, gemcitabine, vinblastine, cyclophosphamide, lenadilomide og prednisolone.

Analysen av BCCA baserer seg på tilgang til data på individnivå med tidspunkt for PFS og OS mens Cheah- og Bartlettstudiene baserer seg på digitalt avleste kurver med estimat på individuelle tider for PFS og OS via metoden til Guyot et al. (13).

For nærmere beskrivelse og vurdering av studiene og registerdata se Appendiks 4.

### 3.3.3 Helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske analysen er nivolumab sammenliknet med standardbehandling (SoC). BMS har definert standardbehandling (SoC) som forskjellige monoterapibehandlinger. Andelen pasienter som får de forskjellige behandlingene er basert på uttalelse fra kliniske eksperter og vist i Tabell 4.

Tabell 4: Antatt bruk av legemidler før og etter progresjon ved standardbehandling

SoC	Før progresjon	Etter progresjon
Trophosphamide	42%	42%
Bendamustine	17%	17%
Gemcitabine	17%	17%
Vinblastine	8%	8%
DHAP <sup>5</sup>	17%	17%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

### 3.3.4 Legemiddelverkets vurdering

#### Sammensetningen av komparator-armen

Stor heterogenitet ses i utfallene komparator studiene imellom noe som tyder på at pasientpopulasjonene ikke er direkte sammenlignbare. Det må fremheves at det er utfordrende å si noe sikkert om forskjell mellom de ulike komparator-studiene fordi det gjelder små pasientserier, eksempelvis kun 12 inkluderte pasienter i BCCA og kun 20 pasienter i studien til Bartlett et al. Registerdata (BCCA) burde vært utelukket ettersom mange var for dårlige til å motta ytterligere behandling, og at mange ikke hadde tilgang på brentukismab vedotin. Modellen fremstår som lite fleksibel da man kan velge mellom enten Cheah- og Bartlettstudiene sammen med BCCA eller BCCA alene. Grunnet forskjell i studietype burde Cheah- og Bartlettstudiene også vært presentert hver for seg.

#### Bruk av legemidler før og etter progresjon

Når det gjelder antatt bruk av legemidler påpekte de kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med at det er lite sannsynlig at bruken av de forskjellige legemidlene er identisk før og etter progresjon, som vist i tabell 4.

#### Mulighet til å begrense analysen til relevant pasientpopulasjon

For standardbehandling er det problematisk at studiene funnet i litteratursøket kun i begrenset grad lar skille ut relevant pasientpopulasjon etter behandling med både ASCT og brentuksimab vedotin. For Cheah-studien er den innhentede Kaplan-Meier kurve for alle de 97 inkluderte pasientene hvor kun 66 av disse pasientene hadde gjennomgått behandling med ASCT.

---

<sup>5</sup> dexamethasone/cytarabine (AraC)/cisplatin

### Valg av komparator

Når det gjelder valg av komparator i den helseøkonomiske modellen vurderer Legemiddelverket at både allogen stamcelletransplantasjon og rebehandling med brentukismab vedotin burde vært egne sammenlikningsalternativer.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Klinisk effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

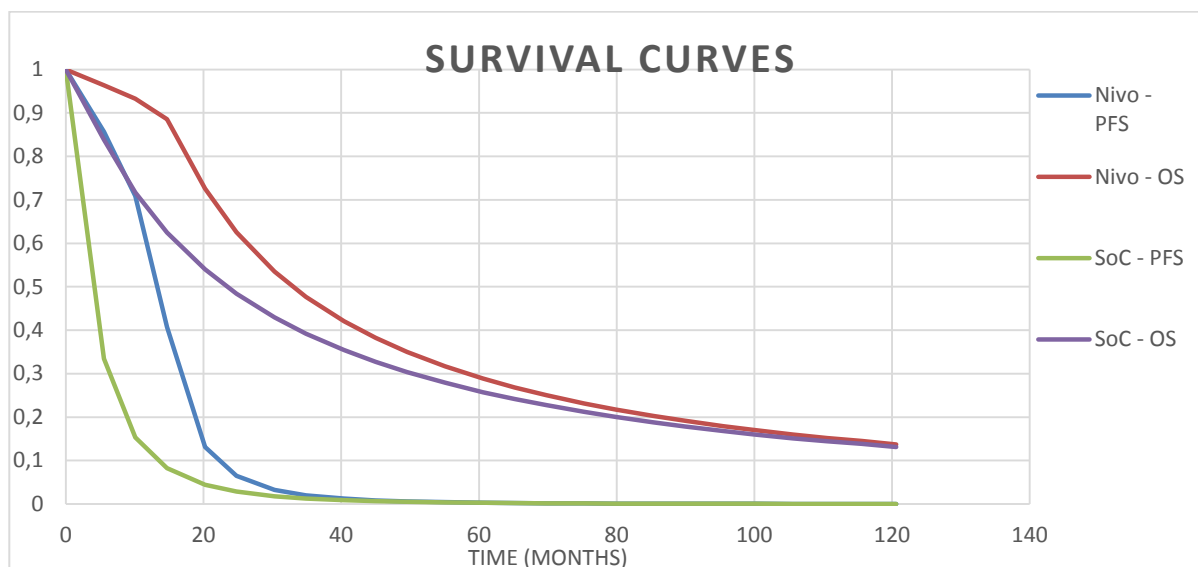
Resultater fra studiene er beskrevet under kap 2. Utfyllende informasjon om baselinekarakteristikk av pasientpopulasjon i modellen finnes i Appendix 4.

Eksplorative endepunkt som OS og PFS er også inkludert og benyttet i innsendt helseøkonomisk analyse.

#### Klinisk effektdokumentasjon i innsendt helseøkonomisk analyse

PFS er i modellen er basert på rapporteringer gjort av 'investigator' og ikke av 'IRRC', selv om modellen åpner for dette. Kaplan-Meier (KM) data for nivolumab og pseudo-individ data for komparator framskrives parametrisk i innsendt modell (Fig 2) . Valg av funksjonell form for de parametriske modellene ble gjort separat for nivolumab og komparator slik at ulike parametriseringer er mulig og antakelser om proporsjonal hasard derfor ikke behøves. Valgene av fremskrivningsmetode følger etter angitt beste tilpasning med Akaike's informasjonskriterie og visuell vurdering av samsvar med faktiske oppfølgingsdata ved Kaplan-Meier plot. For nivolumab benyttes KM kurvene for OS frem til 12 måneder, deretter benyttes en parametriske modell som gir samme forløp som standardbehandling etter 12 måneder.

Figur 2. Fremskrivning i firmaets hovedanalyse. Fra innsendt materiale av BMS.



BMS tok i utgangspunkt sikte på å utføre en Matched-Adjusted-Indirect-Comparison (MAIC), hvor eventuelle forskjeller i utfall mellom nivolumab og standardbehandling justeres for forskjeller i kovariatfordelinger. Firma opplyser at dette forsøket på en justert sammenlikning ikke var mulig ettersom det ikke forelå nok data på demografiske og kliniske bakgrunnsvariabler på komparator.

I hovedanalysen til BMS sammenliknes nivolumab dermed ujustert med kurver på PFS og OS fra studiene til Cheah (11) og Bartlett (12) og registerdata BCCA. I et alternativ til hovedanalysen inngår kun data fra BCCA.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Input-data i modellen for PFS og OS for nivolumab kommer fra små enarmede fase I-II studier der PFS og OS var eksplorative utfallsmål. Oppfølgingstiden i studiene er foreløpig kort, og spesielt for OS er data svært umodne. Datagrunnlaget som foreløpig finnes for nivolumab vurderes som for usikkert til å anslå forløp spesielt for OS.

Prinsipielt mener Legemiddelverket PFS burde vært basert på vurderingene gjort av IRRC. Endring av PFS til å være basert på vurderinger gjort av 'IRRC' hadde imidlertid minimal betydning for resultatene.

Det er utfordrende å sammenligne de ulike studiene (intervensjon og komparator) grunnet studietype. Slik ulikhet vil kunne gi opphav til skjevheter som henholdsvis seleksjons- og informasjonsbias. Informasjonsbias kan beskrives ved at CheckMate-studiene og Bartlettstudien var utprøvende fase II studier av henholdsvis nivolumab og rebehandling med brentukismab vedotin mens Cheah-studien fremstår som en hybrid mellom en observasjonsstudie og en studie av utprøvende behandling. Konsekvensene kan være ulik definisjon og tidspunkt/frekvens for måling av utfallsmål og pasientkarakteristika.

Seleksjonsskjevheter fremgår av forskjeller i inklusjonskriteriene for de ulike studiene som utgjør henholdsvis nivolumab og standardbehandling. I hovedsak vil eksklusjonskriteriene på samsykelighet for nivolumabstudiene forsterke forskjellen i overlevelse ved at man sammenligner relativt friskere pasienter i nivolumabarmen med pasienter med dårligere prognose i komparator-armen.

Gitt de pasientkarakteristika som fremkommer (Tabellen i Appendiks 4) anser Legemiddelverket det som usannsynlig at en MAIC vil justere for forskjeller i utfall nevneverdig. Legemiddelverket mener at usikkerheten i større grad knytter seg opp til forskjeller i underliggende pasientpopulasjoner og studietyper som ikke i tilstrekkelig grad vil fanges opp av forskjeller i kovariatfordelinger og antakelser innebygget i å foreta en MAIC.

### **3.4.2 Bivirkninger**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**



Bivirkningsdokumentasjonen for nivolumab er basert på data fra CheckMate 205 og 039. Bivirkninger av grad 3 og 4 er lagt inn i modellen.

Tabell 5. Oversikt over bivirkninger av alvorlighet 3 og 4 for nivolumab. Basert på dokumentasjon fra BMS.

Nivolumab	Bivirkninger av alvorlighet grad 3 og 4								
	Anemia	Fatigue	Diarrhea	Itching / rash	Infection	Pneumonia	Febrile neutropenia	Pulmonary toxicity	Neuropathy
Pre-progression	0.0 %	2.6 %	2.1 %	0.0 %	1.2 %	0.0 %	0.4 %	0.0 %	0.0 %
Post-progression	12.4 %	5.2 %	2.4 %	0.5 %	2.6 %	3.2 %	8.2 %	1.3 %	0.3 %

Anslag på bivirkningsprofil til standardbehandling er basert på estimater fra litteraturen samt antakelser BMS har innhentet fra klinisk ekspert. Nivået av bivirkninger og kildene til disse gjengis i tabell 6 for standardbehandling.

For standardbehandling antok BMS på bakgrunn av utsagn fra klinisk ekspert at 10% av bivirkningene var av alvorlighet grad 3 og 4 når kun den samlede andelen av bivirkninger uansett alvorlighet ble rapportert i de ulike studiene. En oversikt over de inkluderte bivirkningene er vist i Tabell 6

Tabell 6. Oversikt over bivirkninger av alvorlighet 3 og 4 for ulike standardbehandlinger. Basert på dokumentasjon fra BMS.

Behandling	Bivirkninger av alvorlighet grad 3 og 4										Kilde
	Anemia	Fatigue	Diarrhea	Itching / rash	Infection	Pneumonia	Febrile neutropenia	Pulmonary toxicity	Neuropathy		
Trophosphamide	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	Antakelse (14-16)
Bendamustine	14 %	3 %	0 %	0 %	3 %	11 %	1 %	0 %	0 %	0 %	(17, 18)
Gemcitabine	7 %	5 %	2 %	0 %	1 %	0 %	3 %	0 %	0 %	0 %	Antakelse (19)
Vinblastine	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	
DHAP	23 %	13 %	7 %	0 %	2 %	0 %	23 %	0 %	0 %	0 %	

## Innsendt modell

Modellen inkluderer tap av livskvalitet og kostnader pga. bivirkninger av behandlingen. I modellen er det kun bivirkninger med alvorlighet grad 3 og 4 som tas hensyn til. Hvordan bivirkningene forholder seg til behandlingsregime gjengis i tabell 7.

Tabell 7. Bivirkningsprofil ved alvorlighet grad 3 og 4 for standardbehandling. Basert på dokumentasjon fra BMS.

	Bivirkninger av alvorlighet grad 3 og 4									
	Anemia	Fatigue	Diarrhea	Itching / rash	Infection	Pneumonia	Febrile neutropenia	Pulmonary toxicity	Neuropathy	
Nivolumab	0.0 %	2.6 %	2.1 %	0.0 %	1.2 %	0.0 %	0.4 %	0.0 %	0.0 %	
SoC - Pre-progression	7.4 %	3.4 %	1.5 %	0.0 %	1.0 %	1.8 %	4.5 %	0.0 %	0.0 %	
SoC - Post-progression	7.4 %	3.4 %	1.5 %	0.0 %	1.0 %	1.8 %	4.5 %	0.0 %	0.0 %	
Nivolumab - Post-progression	7.4 %	3.4 %	1.5 %	0.0 %	1.0 %	1.8 %	4.5 %	0.0 %	0.0 %	

Standardbehandling antas å bestå av flere ulike behandlinger (se Kap 3.3.3). Derfor avgjøres nivået av bivirkninger med alvorlighet grad 3 og 4 av andelene som antas å bruke hver enkelt behandling i armen for standardbehandling. I modellen gir nivolumab samme bivirkningsprofil som standardbehandling etter progresjon og det antas at alle bivirkninger inntreffer kun i første syklus henholdsvis én gang før og etter progresjon.

### **Legemiddelverkets vurdering**

I tidligere metodevurderinger av PD-L1 hemmere er det også inkludert bivirkninger  $\geq$  grad 3 i de helseøkonomiske analysene. Nivolumabstudiene har relativt kort oppfølgingstid og gir dermed begrensede bivirkningsdata i en modell som skal gjenspeile 10 års tidshorisont. De bivirkningene som er lagt inn i modellen har liten betydning for resultatet av den helseøkonomiske analysen både mht kostnader og nyttetap (3.4.3).

### **3.4.3 Helsenytt/helsetap**

#### **Innsendt dokumentasjon**

##### Nivolumab

Nyttevektene for å beskrive livskvaliteten til pasientene i ulike helsestadier ble samlet inn direkte fra pasientene i Checkmate 205-studien både med sykdomsspesifikke (EORTC-QLQ-C30) og med det generiske instrumentet EQ-5D Visual Analogue Scale. EQ-5D-skårene målt hver andre måned økte over tid mens EORTC QLQ-30-skårene var stabile over tid med gjennomsnittlige endringer fra baseline mot en forbedring av å stå på behandling målt både på funksjons- og symptoms-skala (9).

##### Komparator

Nyttevektene for å beskrive livskvaliteten hos pasienter med dagens standardbehandling ble hentet fra en multinasjonal studie av Swinburn et al. (20). I Swinburn-studien ble et utvalg fra generell befolkning presentert kvalitative vignetter for å beskrive helsetilstanden hos pasienter med residiv eller refraktær Hodgkins sykdom og pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom. Utvalget ble bedt om å vurdere vignettene først med EQ-5D VAS og deretter med Time Trade Off (TTO) hvor utvalget ble bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse av en periode på 10 år de var villige til å gi avkall på mot å unngå 10 år i tilstanden beskrevet i vignetten. Søker vektlegger utvalgsdelen fra Storbritannia (UK, n=100, 47% menn, gj.snittlig alder 38 år).

*Tabell 8. Nyttvekter i ulike helsetilstander fra Checkmate 205 og Swinburn et al. innsendt av BMS.*

---

Checkmate 205

Swinburn et al 2014

	Gj.snitt	Gj.snitt
Komplett respons (CR)	0.86	0.91
Delvis respons (PR)	0.81	0.79
Stabil sykdom (SD)	0.80	0.71
Progressiv sykdom (PD)	0.55	0.38

### Innsendt modell

Helsenytten beskrevet av pasientene i CheckMate 205-studien og av generell befolkning i Swinburn er knyttet opp mot UK-tariff (21). I kostnadseffektivitetsanalysen er hovedanalysen basert på felles nyttevekter fra CheckMate 205-studien. Dette kan endres i tilleggssanalyser ved at man bruker hhv. bare nyttevektene fra Swinburn-studien eller nyttevektene fra hver av studiene separat. Hver responskategori ble tildelt en nytteverdi (se

Tabell 8

Tabell 8), og nyttetap knyttet til behandlingsrelaterte bivirkninger ble beregnet (se Tabell 9). Verdiene for nyttetap som ble benyttet i modellen var de samme i begge behandlingsarmer.

Tabell 9. Nyttetapsvekter ved behandlingsrelaterte bivirkninger. Fra innsendt materiale av BMS.

Nyttetap		
	Gj.snitt tap	Anslag på varighet (uker)
Anemia	-0.08	4
Fatigue	-0.12	4
Diarrhea	-0.1	4
Itching / rash	-0.03	4
Infection	-0.15	4
Pneumonia	-0.15	4
Febrile neutropenia	-0.15	4
Pulmonary toxicity	-0.15	4
Neuropathy	-0.12	4

### Legemiddelverkets vurdering

Data fra pasienter med generisk EQ-5D verdsatt av generell befolkning med UK-basert tariff er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Når det gjelder inndelingen av responsstatus forblir det usikkert om helse-relatert livskvalitet kan knyttes opp til denne inndelingen og om nyttevektene er representative utenfor en studiesituasjon.

Gitt usikkerheten forbundet med en eventuell meroverlevelse til nivolumab sammenliknet med «standardbehandling» har ikke Legemiddelverket vurdert nyttevektene i utstrakt grad i den innsendte helseøkonomiske modellen.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

I den økonomiske analysen sammenlignes nivolumab med «standardbehandling» hos pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon og behandling med brentuksimab vedotin. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

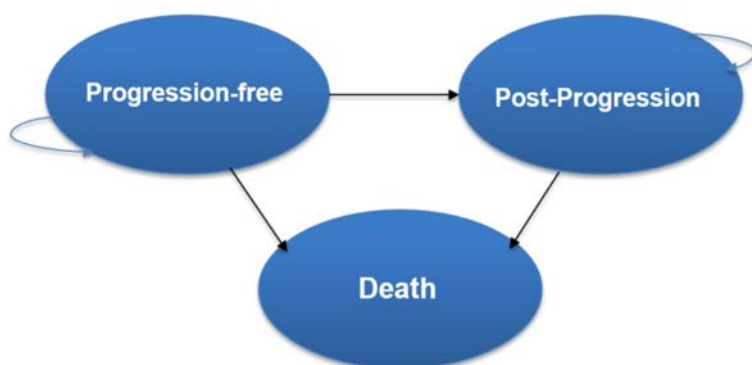
### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### 4.1.1 Modellbeskrivelse

For å belyse kostnadseffektiviteten ved bruk av nivolumab har firma levert en cost-utility-analyse (CUA). I analysen er det brukt en kohort-basert «partitioned survival»-modell som inkluderer tre stadier:

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

Modellen går i firmaets hovedanalyse over 10 år og har en sykluslengde på 4 uker. Hele populasjonen begynner ved modellens start i PF. Etter hver syklus kan populasjonen enten forbli i initialt stadium, eller gå over i et verre stadium. Død er modellert som et absorberende stadium. Modellstrukturen er vist i Figur 3.



Figur 3: Modellstruktur. Hentet fra BMS sin innsendte dokumentasjon

I firmaets modell defineres distribusjonen av kohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorizonten av det kumulative arealet under kurven. Følgende formler er brukt for kumulative sannsynligheter for overlevelse, der OS er total overlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse:

$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

$$PD=P(OS)-P(PFS)$$

Overlevelseskurvene er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i studiene CheckMate 205 og Checkmate 039. For hver av modellens tre stadier er det tilknyttet forventede kostnader og nytteverdier (i form av helsereelatert livskvalitet).

Behandlingslengde i modellen med hhv nivolumab og standardbehandling er satt til progresjon i base case analysen. Etter progresjon antas det at en andel av pasientene i hver arm vil få påfølgende behandling. Påfølgende behandling er definert tilsvarende som standardbehandling. Modellen åpner for at behandlingens lengde med nivolumab kan undersøkes i scenarioanalyser.

Analysene er gjort med et begrenset samfunnsperspektiv, der kun de direkte kostnadene er inkludert og der merverdiavgift ikke er inkludert. Modellen diskonterer kostnader og nytte med 4% per år og har i utgangspunktet en tidshorizont på 10 år i firmaets innsendte analyse.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen som relevant. Tilsvarende modellstruktur er mye brukt i helseøkonomiske analyser innenfor onkologi. Legemiddelverket anser den helseøkonomiske modellen som egnet for å analysere forskjeller mellom behandlingene, men det er svært stor usikkerhet i effektdataene som inngår i modellen både for nivolumab og i den indirekte sammenlikningen mot «standardbehandling».

### **Legemiddelverkets vurdering**

Etter 10 år i modellen er andelen av pasienter i de tre helsestadiene tilnærmet lik for henholdsvis pasienter som får nivolumab og standardbehandling. På dette tidspunktet er pasientene likt fordelt i stadiene PD og død. Siden effekten av behandling etter progresjon er antatt lik for nivolumab og standardbehandling vil den inkrementelle effekten utover tidshorizonten på 10 år ikke påvirkes. Det er imidlertid antatt en høyere andel som får behandling etter progresjon for pasienter som får standardbehandling sammenlignet med nivolumab. Legemiddelverket mener at det rimelig å anta lik påfølgende behandling etter progresjon siden pasientene da er i samme helsetilstand.

Legemiddelverket mener at et tiårsperspektiv fra residiv HL etter både autolog stamcellebehandling og brentuksimab vedotin er relevant ettersom de kliniske dataene som foreligger per i dag ikke viser langtidsoverlevelse. Legemiddelverket beholder derfor tidshorizonten på 10 år i modellen bl.a for å kunne gjenspeile populasjon mht. forventet overlevelse.

### 4.1.2 Kostnader (input data)

Kun direkte kostnader er brukt i analysen. Inkluderte kostnader er relatert til; legemiddelkostnader, administrasjonskostnader, bivirkningskostnader, kostnader forbundet med oppfølging/monitorering av pasienter, og kostnader ved allogen stamcelletransplantasjon. Det er også inkludert kostnader forbundet med terminal behandling og pleie.

#### Legemiddelkostnader

I den innsendte analysen er behandlingens lengde for pasienter som får nivolumab satt til progresjon. Etter progresjon antas det at behandling med nivolumab vil erstattes med standardbehandling, som vist i Tabell 4. For pasienter som får standardbehandling antas det lik behandling før og etter progresjon. Modellen åpner for å undersøke forskjellige behandlingens lengder med nivolumab i scenarioanalyser.

Kostnadene ved bruk av nivolumab er basert på anbefalt dosering fra preparatomtale (8). For pasientene er det antatt en gjennomsnittsvikt på 70 kg. Dette gir en legemiddelkostnad på 63 647 kr for nivolumab for en behandlingsperiode på 4 uker, basert på maks AUP. Tilsvarende er en 4 ukers behandlingsperiode med standardbehandling beregnet til 6 583 kr.

Enhetspriser legemidlene, og estimerte legemiddelkostnader per syklus på 4 uker i modellen er vist i Tabell 10. Det er antatt svinn i beregningen av legemiddelkostnadene, dvs at eventuelle rester av legemidler etter hver behandling kastes, og ikke brukes til behandlingen av andre pasienter.

Tabell 10: Enhetspriser og estimerte legemiddelkostnader per 4-ukers syklus (eks mva). Hentet fra BMS sin innsendte dokumentasjon

Medication	Description	Unit cost (2016 NOK) excl. VAT
Nivolumab	Public price of the originator (OPDIVO®), 1 vial with 4 ml 10 mg/ml	NOK 5,304
Bendamustine	Public price of the originator (Levact®), 5 vials with 25 mg 2.5 mg/ml	NOK 3,175
Gemcitabine	Public price of Gemcitabine, 1 vial with 2 g	NOK 2,843
Vinblastine	Public price of the originator (Velbe®), 1 vial with 10 mg	NOK 158
Trophosphamide <sup>1</sup>	Sold under licence price, 1 pack with 50 tablets 50 mg	NOK 4,343
DHAP		
Dexamethasone	Public price of Dexamethasone, 100 tablets with 4 mg	NOK 1,178
Cytarabine	Public price of Cytarabine, 1 vial with 20 ml 100 mg/ml	NOK 390
Cisplatin	Public price of Cisplatin, 1 vial with 100 ml 1 mg/ml	NOK 344
Treatment acquisition cost per 4-week period		
Nivolumab	NOK 63,647	
Standard of care	NOK 6,583	

<sup>1</sup>Off-licenced treatment in Norway

Source: NOMA price- and reimbursement list [31]; Trophosphamide [33]

For pasienter som behandles med nivolumab er det antatt at 63,3 % vil få påfølgende behandling etter progresjon, mens det for komparator er antatt at 95,2 % vil få påfølgende behandling. Påfølgende er antatt å være tilsvarende som standardbehandling.

### **Administrasjonskostnader**

Administrasjonskostnader for alle legemidler som gis på sykehus er satt til 2525 kr per behandling, som er taksten for DRG-kode 904 C Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum, hentet fra Innsatsstyrt finansiering 2016 (22). Disse kostnadene påvirker resultatene av analysen i liten grad.

### **Sykdomsoppfølging**

Ressursbruk forbundet med oppfølging av pasientene er i utgangspunktet antatt å være lik mellom pasienter som får nivolumab og standardbehandling. Ressursbruken er imidlertid avhengig av om pasientene befinner seg i helsetilstanden progresjonsfri eller progrediert. Basert på uttalelser fra kliniske eksperter, samt takster fra Legeforeningen og Innsatsstyrt finansiering, har BMS estimert kostnader forbundet med sykdomsoppfølging for en 4-ukers syklus til å være henholdsvis 4352 kr og 10 978 kr i helsetilstanden progresjonsfri og progrediert. Disse kostnadene påvirker resultatet av analysen i liten grad.

### **Bivirkningskostnader**

Kostnader relatert til behandling av eventuelle bivirkninger er inkludert i analysen. Inkluderte bivirkninger er vist i kap. 3.4.2. Bivirkningskostnader påvirker resultatene av analysen i liten grad.

### **Allogen stamcelleterapi (allo-SCT)**

Kostnaden av allo-SCT er satt til 1 484 155 kr per behandling som er taksten for på DRG 481B Allogen stamcelletransplantasjon >17 år hentet fra Innsatsstyrt finansiering 2016 (22). I den innsendte analysen er det antatt av 13,8 % av pasienter som får nivolumab vil få allo-SCT. For pasienter som får standardbehandling er det antatt at 22,5 % av pasientene vil få allo-SCT.

### **Kostnader ved terminal pleie og omsorg**

Modellen inkluderer kostnader ved pleie og omsorg i livets slutfase, disse kostnadene er inkludert som en engangskostnad ved overgang til helsestadiet 'død' i modellen. Det er antatt at 70 % av pasientene vil få behandling på sykehus i dette stadiet. Videre er det antatt at 20 % vil få behandling i hospice, og at 10 % vil få behandling i hjemmet. På bakgrunn av et vektet gjennomsnitt er kostnader ved terminal pleie og omsorg beregnet til 53 998 kr. Disse kostnadene påvirker resultatet av analysen i liten grad.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelkostnadene har stor betydning for resultatene i analysen. Aantatt behandlingsslengde med nivolumab har derfor også stor betydning. Prisen for nivolumab i Tabell 10 er basert på maksimal utsalgspris (AUP) eks mva. Nivolumab deltar i anbud, og den faktiske prisen (for nivolumab) er derfor lavere enn dette. I resultatene som presenteres i kap 4.2 er anbudspris (LIS-AUP) eks mva for nivolumab lagt til grunn.

Legemiddelverket er skeptiske til antagelsen om at det er en forskjell i andelen av pasienter som får påfølgende behandling etter progresjon for hhv nivolumab og standardbehandling, samtidig som det antas lik behandlingseffekt etter progresjon i begge armene. Dette påvirker kostnadsforskjellen mellom

de to alternativene, og fører til vesentlig høyere legemiddelkostnader etter progresjon for pasienter som har fått standardbehandling sammenlignet med pasienter som har fått nivolumab.

Kostnaden relatert til allo-SCT har også vesentlig betydning for resultatene. Det er stor usikkerhet knyttet til andelen pasienter som vil være aktuelle for allo SCT i de to armene. Kostnaden relatert til allo-SCT er i den innsendte analysen basert på DRG 481 B fra ISF 2016. Fra ISF 2017 er imidlertid kostnadsvekten for denne DRG-koden justert, og redusert fra 35,269 til 19,101. Dette fører til at kostnadsanslaget per allo-SCT reduseres fra 1 484 155 kr til 816 625 kr (22). Den innsendte analysen er derfor oppdatert med taksten for DRG 481 B fra ISF 2017.

De andre kostnadene betyr forholdsvis lite, og Legemiddelverket har derfor ikke gjort en inngående vurdering av disse kostnadsestimatene.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultatene under er hentet fra den helseøkonomiske analysen innsendt av BMS (Tabell 11 og 12)

To parametre er imidlertid endret i den innsendte søknaden:

- Prisen for nivolumab er basert på LIS AUP for 2017
- Kostnadene for allo-SCT er oppdatert til ISF-takster for 2017.

Tabell 11: Kostnader (NOK)

	Nivolumab	Standardbehandling (SoC)
<b>Behandlingskostnader (før progresjon)</b>		<b>282 034</b>
Legemiddelkostnader nivolumab		0
Legemiddelkostnader – SoC	0	42 337
Allo-SCT	112 694	183 741
Administrasjonskostnader	74 524	27 966
Sykdomsoppfølging	64 227	27 990
<b>Behandlingskostnader (etter progresjon)</b>		<b>696 748</b>
Legemiddelkostnader nivolumab		0
Legemiddelkostnader – SoC	0	199 023
Allo-SCT	0	0
Administrasjonskostnader	85 633	131 468
Sykdomsoppfølging	358 687	366 257



<b>Bivirkninger</b>	<b>3013</b>	<b>5038</b>
<b>Terminal pleie/omsorg</b>	<b>42 148</b>	<b>43 581</b>
<b>Totale kostnader</b>	<b>1 489 809</b>	<b>1 027 400</b>

Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår

	Nivolumab	Standardbehandling (SoC)	Differanse
Totale kostnader	1 489 809	1 027 400	462 409
Totale QALYs	2,31	1,80	0,50
Totale leveår	3,64	3,05	0,59
<b>Merkostnad per vunnet QALY (ICER)</b>	■		
<b>Merkostnad per vunnet leveår</b>	■		

#### 4.2.1 Legemiddelverkets vurdering

På bakgrunn av svært stor usikkerhet i effektdokumentasjonen (PFS og OS) som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen, har Legemiddelverket vurdert at det ikke har grunnlag for å etablere et eget scenario som vi anser å være mer sannsynlig enn den innsendte analysen.

Legemiddelverket har derfor ikke beregnet en ny IKER i denne metodevurderingen, men presentert forhold som har stor påvirkning på IKER. Noen av forholdene vil avhenge av hvordan pasientgruppen faktisk vil bli behandlet i klinisk praksis:

- Det er stor usikkerhet både i effektdataene (PFS og OS) som inngår i modellen for nivolumab og i den indirekte sammenlikningen mot «standardbehandling». Det er derfor ikke mulig anslå meroverlevelsen med nivolumab sammenliknet med «standardbehandling».
- I modellen antas det at totaloverlevelsen med nivolumab fom ett år er den samme som for standardbehandling. Dette medfører et fall i OS kurven for nivolumab som ikke nødvendigvis er biologisk plausibelt, og som i prinsippet gir et konservativt anslag på overlevelsen for nivolumab. Kliniske eksperter støtter denne vurderingen .Ved å ekstrapolere den observerte totaloverlevelsen med nivolumab med en Weibull funksjon fremstår nivolumab som mere kostnadseffektiv og IKER minsker med 190 000 kr.

- **Sammensetningen av komparator-armen.** Studiene som inngår er svært heterogene. Især hadde ikke pasientene i BCCA-registeret fullgod tilgang til brentuksimab vedotin grunnet tidsperioden for inklusjon, og dette er av firma opplyst som en av grunnene til de svært dårlige utfallene her. Ved å ta BCCA pasientene ut av komparatorarmen blir nivolumab mindre kostnadseffektivt. IKER øker med 190 000 kr ved å ta ut disse pasientene.
- **Behandling etter progresjon**  
I modellen antas det at overlevelsesprognosen er lik etter progresjon, men at andelen pasienter som får behandling etter progresjon med henholdsvis nivolumab og «standardbehandling» er forskjellig. Legemiddelverket mener at det rimelig å anta lik påfølgende behandling når pasientene har progrediert, siden pasientene da er i samme helsetilstand. Ved å anta lik oppfølgende behandling etter progresjon fremstår nivolumab som mindre kostnadseffektiv. IKER øker med 220 000 kr.
- **AlloSCT** et behandlingsalternativ i samme linje som nivolumab, men en sammenlikning av nivolumab mot alloSCT (hos pasienter etter ASCT og Brentuksimab vedotin), er ikke inkludert metodevurderingen.

Allo-SCT inngår om en del av påfølgende behandlingen etter progresjon på ASCT og brentuksimab vedotin i modellen. AlloSCT har potensiell kurativ effekt, behandlingen er svært kostbar og andel som vil gjennomgå allo- SCT i nivolumab og «standardbehandling» (se 4.1.2) har derfor stor betydning for resultatet i en helseøkonomisk analyse.

Foreløpige bivirkningsdata støtter en mulig økt risiko for transplantasjonsrelaterte komplikasjoner ved alloSCT etter behandling med nivolumab. Pasientene kan potensielt få redusert tilgang til behandling med alloSCT når de er behandlet med nivolumab.

- **Behandlingslengde med nivolumab** i klinisk praksis. I modellen er dette satt til progresjon og ikke i henhold til faktisk behandlingsvarighet i studiene . Ved å bruke «tid til behandlingsavslutning» dvs faktisk behandlingsvarighet i studiene øker gj.snittlig behandlinglengde, og medfører at nivolumab fremstår som mindre kostnadseffektiv. IKER øker med 120 000 kr når faktisk behandlinglengde i studien brukes.

### 4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETS KRITERIET

Det er svært stor usikkerhet i effektdataene (PFS og OS) som inngår i modellen for nivolumab og i den indirekte sammenlikningen mot «standardbehandling». Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om hvorvidt nivolumab er kostnadseffektiv behandling for denne pasientgruppen.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Legemiddelverket har anslått budsjettkonsekvensene for sykehusene samlet av å bruke nivolumab ved behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon og behandling med brentuksimab vedotin. Det er kun legemiddelkostnader som er inkludert i budsjettberegningene. Eventuell behandling med allo-SCT, og administrasjonskostnader er ikke inkludert.

Etter innspill fra firma og kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antas det at behandlingen med nivolumab i henhold til indikasjon vil være aktuell for om lag 5-10 pasienter per år i Norge. Det er antatt at dette pasientgrunnlaget vil holde seg stabilt.

Årlig kostnad med nivolumab per pasient er estimert til [redacted] (inkl mva) med dagens LIS AUP. Dette er basert på den estimerte legemiddelkostnaden for nivolumab per 4-ukers syklus i den innsendte helseøkonomiske analysen. Tilsvarende er den årlige legemiddelkostnaden med standardbehandling per pasient estimert til 106 969 kr.

Med disse antagelsene vil årskostnaden for nivolumab bli ca. [redacted] millioner kroner for henholdsvis 5 og 10 pasienter per år. For å beregne netto budsjetteffekt må en trekke fra kostnader til legemidler som ville blitt brukt dersom ikke nivolumab ble brukt for disse pasientene.

Samlet sett vil da budsjetteffekten av å bruke nivolumab kunne være i størrelsesorden [redacted] millioner kroner per år.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 DISKUSJON OG KONKLUSJON

---

Residiverende/refraktær HL etter ASCT og brentuksimab vedotin er en meget alvorlig sykdom. Pasientene taper om lag 32-36 kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med den generelle befolkningen. Dette er et vesentlig høyere absolutt prognosetap enn det som er beregnet for pasientgrupper i andre metodevurderinger.

Behandlingsalternativene så langt ut i behandlingsforløpet er begrenset, og det finnes ingen etablert standardbehandling.

Nivolumab har vist effekt på objektiv responsrate i enarmede studier (fase I-II) ved residiverende eller refraktær HL etter behandling med ASCT og brentuksimab vedotin. Kliniske eksperter vurderer at responsratene på omlag 66% (med komplett respons på omlag 6%) er høye i en pasientgruppe som er såpass langt ut i behandlingslinjen, og også sammenliknet med responsrater/responsvarighet hos pasienter med solide svulster. Varighet av responsen er også vist å være god.

Produsenten har levert inn en helseøkonomisk analyse der input-data for PFS og OS for nivolumab kommer fra små tidlig fase studier hvor PFS og OS var eksplorative utfallsmål. Oppfølgingstiden i studiene er foreløpig kort, og spesielt for OS er data svært umodne. Eventuelle antagelser om forløp av PFS og spesielt OS er foreløpig beheftet med stor usikkerhet.

Produsenten har gjort en ujustert indirekte sammenlikning av nivolumab mot «standardbehandling» hvor effektdokumentasjonen for «standardbehandling» er basert på to mindre kliniske studier og kanadiske registerdata fra 12 pasienter. Legemiddelverket er kritiske til sammenslåing av studiene som brukes som «standardbehandling» i analysen. Sammenlikning mot nivolumab bør heller ikke gjøres pga forskjellene som ligger i ulike studietyper og inklusjonskriterier.

Analysen kunne også ha inkludert andre sammenlikningsalternativer. Både allogen stamcelletransplantasjon og rebehandling med brentuksimab vedotin kunne vært egne komparatorer i analysen iht. norsk klinisk praksis.

#### Konklusjon:

- Legemiddelverket anser at kriteriet for alvorlighet er oppfylt.
- Nivolumab har fått innvilget markedsføringstillatelse for det aktuelle bruksområdet basert på objektiv responsrate, og kravet om en dokumentert klinisk relevant effekt ansees som oppfylt.

Det er imidlertid svært stor usikkerhet knyttet til effektdataene (PFS og OS) som inngår i den helseøkonomiske modellen for nivolumab og i den indirekte sammenlikningen som er utført mot «standardbehandling». Legemiddelverket mener derfor det ikke er grunnlag for å anslå meroverlevelse av nivolumab sammenliknet med dagens behandlingalternativer.

- Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om dette bruksområdet for nivolumab er kostnadseffektiv behandling eller ikke sammenliknet med dagens behandlingalternativer.
- Ved en eventuell innføring av legemidlet bør Helseforetakene legge inn oppfølgingsdata i Kreftregisteret som dokumenterer dosering og behandlingsvarighet med nivolumab, for å evaluere effekten av behandlingen i klinisk praksis.

Statens legemiddelverk, 30-05-2017

Seksjonssjef

Kristin Svanqvist (e.f.)

Saksbehandlere

Søren Toksvig Klitkou

Hilde Røshol

Kristian Samdal

## REFERANSER

---

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2015. Cancer incidence, mortality, survival, and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016.
2. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2017;15(5):608-38.
3. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2014;25(suppl\_3):iii70-iii5.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. Oslo: Helsedirektoratet; 2016.
5. Oncolox. Hodgkins lymfom. Oslo universitetssykehus HF; 2017.
6. Bristol-Myers Squibb. Efficacy and safety of regimens for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a systematic literature review. 2016.
7. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(9):1283-94.
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC). Opdivo. 2016.
9. European Medicines Agency. Assessment report OPDIVO. London: Committee for Medicinal Products for Human Use; 2016.
10. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(4):311-9.
11. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. Ann Oncol. 2016;27(7):1317-23.
12. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Hematol Oncol. 2014;7:24.
13. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2012;12:9.
14. Heider A, Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. Anticancer Drugs. 2001;12(9):725-9.
15. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr., Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(4):456-60.

16. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4378-84.
17. Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol*. 2003;14(1):97-104.
18. Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2005;104(11):2437-41.
19. Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, et al. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(6):1074-80.
20. Swinburn P, Shingler S, Acaster S, Lloyd A, Bonthapally V. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1839-45.
21. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.
22. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2017 Oslo: Helsedirektoratet; 2016.
23. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. Resultat per åldersgrupp och kön, utbildningsnivå, födselsland samt sysselsättningsgrupp. Stockholms läns landsting; 2006.
24. SSB. Dødelighetstabeller, 2016.

# APPENDIKS 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):



$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er

tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

## APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens standardbehandling.

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

For å beregne forventet kvalitetsjustert levetid er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per 5-årige alderskategorier (23) og dødelighetstabeller for Norge fra Statistisk sentralbyrå (24). Alder for de aktuelle pasientene er etter samtaler med klinikere lagt til intervallet 35-40 år mens prognose uten behandling er etter anslag fra innsendt helseøkonomisk modell.

### *Beregninger av alvorlighetsgrad*

Alder	35-40
Forventet gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdom (udiskontert)	33-38
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	1,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	32-36

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 32 og 36 QALYs. Det må bemerkes at prognosetapet som angis er usikkert ettersom pasientene inkludert i komparatorarmen ikke kan anses å gjenspeile de som var inkludert i nivolumabstudiene. Alikevel mener Legemiddelverket at prognosen nok er den av faktorene som tallmessig er minst i beregning av alvorlighet og at selv med en dobling av prognosen med standardbehandling til 4 år ville tapet blant pasientene sammenliknet med den generelle befolkning tilsvare 28 tapte kvalitetsjusterte leveår.

## APPENDIKS 3: INPUT DATA I MODELL

Table 1. Baseline Demographic Characteristics - All Treated Subjects

	Cohort B (N=80)	Cohort C (N=100)	039 study (N=15)	Overall (N=195)
<b>Age</b>				
N	80	100	15	195
Mean	38.7	36.1	38.6	37.4
Median	37	32	40	35
Min, Max	18, 72	19, 69	24, 54	18, 72
Standard deviation	13.00	12.41	10.08	12.50
<b>Age categorization</b>				
< 65	77 (96.2)	97 (97.0)	15 (100.0)	189 (96.9)
>=65 and <75	3 (3.8)	3 (3.0)	0	6 (3.1)
>=75 and <85	0	0	0	0
>=85	0	0	0	0
>=75	0	0	0	0
>=65	3 (3.8)	3 (3.0)	0	6 (3.1)
<30	27 (33.8)	37 (37.0)	3 (20.0)	67 (34.4)
>=30 and <45	28 (35.0)	34 (34.0)	9 (60.0)	71 (36.4)
>=45 and <60	18 (22.5)	26 (26.0)	3 (20.0)	47 (24.1)
>=60	7 (8.8)	3 (3.0)	0	10 (5.1)
<b>Gender (%)</b>				
Male	51 (63.7)	56 (56.0)	10 (66.7)	117 (60.0)
Female	29 (36.2)	44 (44.0)	5 (33.3)	78 (40.0)
<b>Race (%)</b>				
White	71 (88.8)	86 (86.0)	12 (80.0)	169 (86.7)
Black or African American	4 (5.0)	6 (6.0)	2 (13.3)	12 (6.2)
Asian	1 (1.2)	5 (5.0)	0	6 (3.1)
American Indian or Alaska native	0	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	4 (5.0)	1 (1.0)	1 (6.7)	6 (3.1)
<b>Ethnicity (%)</b>				
Hispanic or Latino	1 (1.2)	1 (1.0)	1 (6.7)	3 (1.5)
Not Hispanic or Latino	63 (78.8)	56 (56.0)	13 (86.7)	132 (67.7)
Not reported	16 (20.0)	43 (43.0)	1 (6.7)	60 (30.8)

Table 2. Baseline Characteristics - All Treated Subjects

	Cohort B (N=80)	Cohort C (N=100)	039 study (N=15)	Overall (N=195)
<b>Performance status (ECOG) [%]</b>				
0	42 (52.5)	50 (50.0)	7 (46.7)	99 (50.8)
1	38 (47.5)	50 (50.0)	8 (53.3)	96 (49.2)
<b>Smoking status</b>				
Current/former	32 (40.0)	36 (36.0)	5 (33.3)	73 (37.4)
Never smoked	45 (56.2)	61 (61.0)	10 (66.7)	116 (59.5)
Unknown	3 (3.8)	3 (3.0)	0	6 (3.1)
<b>Region</b>				
US/Canada	47 (58.8)	42 (42.0)	15 (100.0)	104 (53.3)
Europe	33 (41.2)	58 (58.0)	0	91 (46.7)
Rest of the world	0	0	0	0
<b>Disease status at initial diagnosis</b>				
Stage I	2 (2.5)	3 (3.0)	NA	5 (2.8)*
Stage II	32 (40.0)	40 (40.0)	NA	72 (40.0)*
Stage III	23 (28.7)	23 (23.0)	NA	46 (25.6)*
Stage IV	22 (27.5)	33 (33.0)	NA	55 (30.6)*
Not reported	1 (1.2)	1 (1.0)	NA	2 (1.1)*
<b>IPS at initial diagnosis</b>				
0-2	18 (22.5)	15 (15.0)	NA	33 (18.3)*
>= 3	19 (23.8)	14 (14.0)	NA	33 (18.3)*
Missing	43 (53.8)	71 (71.0)	NA	114 (63.3)*
<b>Disease stage at study entry</b>				
Stage I	1 (1.2)	2 (2.0)	NA	3 (1.7)*
Stage II	11 (13.8)	20 (20.0)	NA	31 (17.2)*
Stage III	14 (17.5)	17 (17.0)	NA	31 (17.2)*
Stage IV	54 (67.5)	61 (61.0)	NA	115 (63.9)*
<b>B-Symptoms at initial diagnosis</b>				
Present	46 (57.5)	49 (49.0)	NA	95 (52.8)*
Absent	34 (42.5)	45 (45.0)	NA	79 (43.9)*
Missing	0	6 (6.0)	NA	6 (3.3)*

<b>Bulky disease at baseline</b>				
Yes	17 (21.2)	22 (22.0)	NA	39 (21.7)*
No	63 (78.8)	78 (78.0)	NA	141 (78.3)*
<b>Extra lymphatic involvement at baseline</b>				
Yes	36 (45.0)	45 (45.0)	NA	81 (45.0)*
No	44 (55.0)	55 (55.0)	NA	99 (55.0)*
<b>Bone marrow involvement at baseline</b>				
Yes	8 (10.0)	7 (7.0)	NA	15 (8.3)*
No	72 (90.0)	93 (93.0)	NA	165 (91.7)*
<b>Time from initial diagnosis to first transplant (years)</b>				
N	80	100	NA	180
Median (min – max)	1.3 (0.1 – 15.7)	1.6 (0.5, 14.6)	NA	1.5 (0.1 – 15.7)
<b>Time from recent transplant to first dose of study therapy (years)</b>				
N	80	100	NA	180
Median (min – max)	3.4 (0.2 – 19.0)	1.7 (0.2 – 17.0)	NA	2.5 (0.2 – 19.0)
<b>Time from most recent transplant to first subsequent therapy (months)</b>				
N	21	14	NA	35
Median (min – max)	36.0 (13.1 – 86.1)	16.5 (13.6 – 98.4)	NA	31.6 (13.1 – 98.4)
<b>Time from initial diagnosis to first dose of study therapy (years)</b>				
N	80	100	15	195
Median (min – max)	6.1 (1.3 – 25.1)	3.4 (1.0 – 24.9)	9.4 (1.1 – 21.5)	4.8 (1.0 – 25.1)
<b>Time from treatment initiation to treatment discontinuation</b>				
N	80	100	15	195
Median (min – max)	14.4 (2.1 – 18.5)	8.3 (1.3 – 13.5)	12.7 (3.3 – 24.2)	9.4 (1.3 – 24.2)

\* All patients in the 039 study had this variable missing and are removed from the denominator in this percentage

## APPENDIKS 4: DOKUMENTASJON FOR KOMPARATOR- «STANDARD OF CARE»

CheckMate-studiene og Bartlettstudien var utprøvende fase II studier av henholdsvis nivolumab og rebehandling med BV mens Cheah-studien var en hybrid mellom en observasjonsstudie og en studie av utprøvende behandling. I henhold til dokumentasjon innsamlet av NICE fikk noen få av de 28 pasientene med utprøvende behandling i Cheah-studien nivolumab uten at det ble tallfestet hvor mange dette var. Det kan påpekes at størrelsen på gruppen med utprøvende behandling (n=28) innad i Cheah-studien nok vil ha bidratt til en forøkt overlevelse totalt <sup>6</sup> uten at konsekvensene av dette er søkt tallfestet i nærmere detalj i innsendt modell. BCCA er en registerstudie hvor mange var for dårlige til å motta ytterligere behandling samt at mange ikke fikk mulighet til tidsnok behandling med BV grunnet tilgjengelighet av BV (jmf. opplysninger ovenfor om antatt hovedgrunn til de dårlige utfallene observert i dette registeret).

Selv om studiene av nivolumab og komparatorstudiene sammenligner utfall i tid etter sykdomsprogresjon etter behandling med BV så ble ingen pasienter ekskludert fra Cheah et al. på bakgrunn av alder, ECOG status, tidligere allogen stamcellebehandling (for Bartlett hvis under 100 dager før rebehandling med BV) eller samsykelighet som for CheckMate-studiene, se eksempelvis de kliniske studiene til Younes et al. (7) og Ansell et al. (10). At nivolumab-armen dermed består av pasienter som er friskere enn komparator ved inklusjon kan man se ved eksempelvis ECOG-status. For CheckMate-studiene var inklusjonskriterier ECOG-status under 2. ECOG status 0 og 1 var likefordelt i nivolumab-armen mens det er en overvekt av ECOG 1 og 2 for Cheah- og Bartlettstudiene (60%). I hovedsak vil de ytterligere foreliggende eksklusjonskriteriene på samsykelighet for nivolumab-armen forsterke effekten av at man sammenligner relativt friskere pasienter med pasienter med dårligere prognose i komparator-armen.

### ***Utvelgelse av pasientpopulasjon i BCCA***

Utvelgelsen av Cheah- og Bartlettstudiene var basert på et systematisk litteratursøk og beskriver dermed ikke hvordan man kom frem til BCCA som et relevant register og heller ikke seleksjon av relevant populasjon innad i BCCA. I beskrivelsen av BCCA legges det vekt på at dette er et populasjonsbasert lymfom-register og firma argumenterer at om dataene var publisert så ville publikasjonen inngått som del av funnene i litteratursøket. For seleksjon av relevant populasjon i BCCA opplyser firma følgende utvalgs-kriterier:

- cHL (excluded lymphocyte predominant)
- Age > 15 at the time of cHL diagnosis
- Staged and treated in British Columbia
- No other major conditions, such as HIV positive or pregnant
- Primary treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) or equivalent
- Minimum follow-up of 18 months from completion of primary treatment
- Had failed ASCT
- Were never treated with a checkpoint inhibitor
- 18 years or older at the time of brentuxsimab vedotin failure

---

<sup>6</sup> Fra Cheah et al. tabell 3: Pasienter med utprøvende behandling, n=28, tid for median overlevelse=47,7mnd mot totalt antall pasienter, n=79, tid for median overlevelse=25,2mnd.

Ved disse utvalgskriteriene inneholdt BCCA 76 individer som hadde feilet på autolog stamcelletransplantasjon hvorav en subgruppe på 12 individer siden mottok og feilet på brentuksimab vedotin.

Sentrale bakgrunns karakteristika på Cheah- og Bartlettstudiene samt BCCA gjengis i **Feil! Fant ikke referanse kilden..** For mer detalj henvises det til Cheah et al. (11) og Bartlett et al. (12).

*Bakgrunns karakteristikk Cheah et al., Bartlett et al. og BCCA. Fra innsendt materiale av BMS.*

	<b>Bartlett et al. 2014</b>	<b>Cheah et al. 2016</b>	<b>BCCA</b>
	Post-ASCT, post-BV (n=28)	Post-BV (n=97), post-BV+post-ASCT (n=71)	Post-ASCT (76), post-asct+post-BV (n=12)
<b><u>Studietype</u></b>			
Antall sentre	11 (10 i USA, 1 i Frankrike)	1 (USA)	1 (Canada)
Studieperiode	2009-2013	2007-2015	2006-2014
Studiedesign	Non-blinded, single-arm phase 2 trial	Retrospective observational study	Registerstudie
<b><u>Pasientkarakteristika</u></b>			
Antall personer som oppfyller inklusjonskriterier	20 (Hodgkins lymfom)	66	12
Median alder (intervall)	30 (16-65)	32 (18-84)	37 (29-58)
Menn (%)	13 (48%)	51 (53%)	5 (42%)
Kvinner (%)	15 (52%)	46 (47%)	7 (58%)
ECOG funksjonsstatus			
0	38%	41%	ikke opplyst
1	57%	54%	ikke opplyst
2	5%	4%	ikke opplyst
Median tidligere terapier (intervall)	4 (2-12)	3 (0-9)	2 (2-4)
Median tid i år siden diagnose (intervall)	4,3 (<1-8,4)	ikke opplyst	4,4 (1,36-6,27)
<b><u>Karakteristika på utfall</u></b>			
Median oppfølging i måneder (intervall)	ikke opplyst	23 (1-68)	ikke opplyst
Objective response rate	60%	30%	ikke målt
Tid i måneder for median PFS	9,9	3,5	0,75
Tid i måneder for median OS	ikke nådd	25,2	3

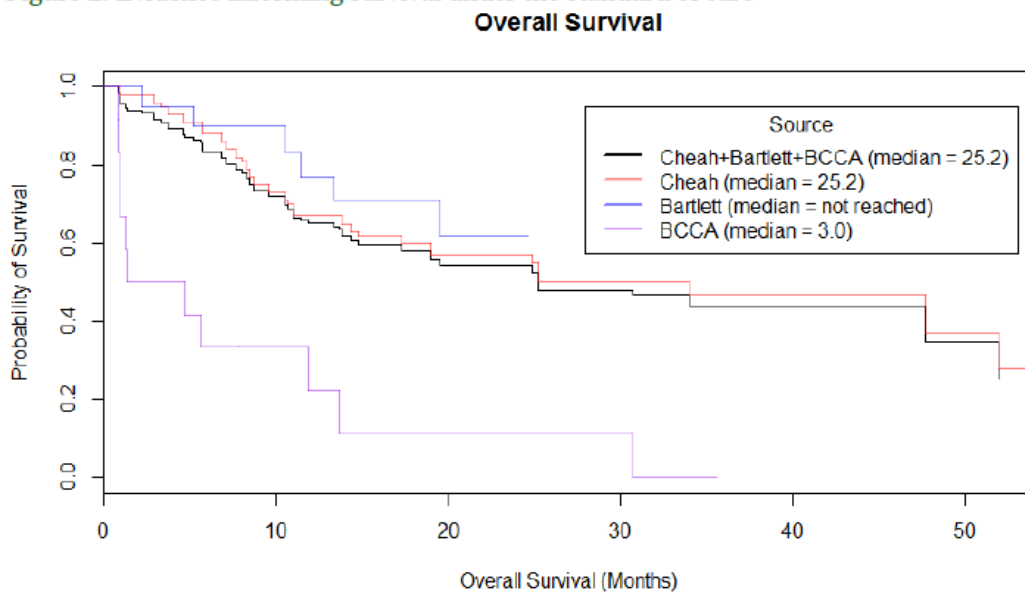
For komparator kan forskjell i OS mellom de i analysen tre sammenslåtte kildene kan ses fra Figur 3. Eksempelvis var median overlevelse i BCCA kun 2,5 mnd mens median overlevelse i Cheah- og Bartlettstudiene medberegnet BCCA var 25 mnd totalt.

BMS opplyser at i motsetning til Cheah-studien var overlevelsen svært dårlig for i BCCA-pasientene. BMS via CRO inngikk i diskusjon med principal investigator i BCCA som foreslo at en hovedgrunn til

de dårlige utfallene for denne populasjonen var tidspunktet for tilgang til behandling med brentuksimab vedotin. Brentuksimab vedotin var ikke fullt ut tilgjengelig ved tidspunkt for residiv ved ASCT og pasientene i BCCA mottok derfor 1 til 2 regimer mellom ASCT og brentuksimab vedotin. BCCA-pasientene kan derfor ha vært lenger fremkommne i sykdomsforløpet enn hva tilfellet kan ha vært for pasientene i Cheah et al. studien.

Figur 1. Overlevelse i Cheah- og Bartlettstudiene samt BCCA. Fra innsendt materiale av BMS.

Figure 2. Evidence informing survival under the standard of care



Samlet ORR (total respons) vil grunnet antatt stor heterogenitet mellom studiene for komparator ikke bli gjengitt her. Data på total respons for komparator-studiene må generelt tolkes med stor forsiktighet. For Cheah et al. var objektiv respons 30%, mens den var 60% for Bartlett et al. ved utprøvers anslag. For BCCA var ikke responsdata tilgjengelig.

Forskjeller i utfall på PFS vil også kunne skyldes ulikheter i definisjonen. Eksempelvis defineres PFS for nivolumab som tumorprogresjon/død i tid etter første dose mens PFS for Cheah ble definert som tumorprogresjon/død i tid etter tilbakefall etter behandling med BV. Siden tid fra første dose etterfølgende tilbakefall etter BV per definisjon er mindre enn tid siden tilbakefall etter BV så vil dette være en skjevhet (engelsk: immortal time bias) som trekker ned overlevelse og PFS for Cheah-studien (pasientpopulasjonen i Checkpoint-studiene forutsettes komplett via inklusjon på et senere tidspunkt enn hva tilfellet er i Cheah-studien). PFS var i Bartlettstudien definert som for nivolumab mens det ikke er entydig av innsendt materiale hvordan PFS er definert for BCCA.

Sammensetningen av komparator-armen; Studiene som inngår er svært heterogene. Især hadde ikke pasientene i BCCA-registeret fullgod tilgang til brentuksimab vedotin grunnet tidsperioden for inklusjon, og dette er av firma opplyst som en av grunnene til de svært dårlige utfallene her. Ved å ta BCCA pasientene ut av komparatorarmen blir nivolumab mindre kostnadseffektivt.



**VEDLEGG KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT  
SEPARAT)**

---

## **Kommentarer til hurtig metodevurdering av Opdivo (nivolumab) til pasienter med residiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom (HL) etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin**

Pasienter med klassisk Hodgkins lymfom med tilbakefall og som har gjennomgått flere tidligere behandlingslinjer, har svært dårlig prognose og få eller ingen behandlingsalternativer.

Pasientene er relativt unge og det absolutte prognosetapet er svært høyt med mellom 32 til 36 tapte kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Legemiddelverket mener at mellom fem og ti pasienter vil være aktuelle for behandling med Opdivo årlig for denne indikasjonen.

Verdigrunnet for prioritering i helsesektoren har nylig vært til behandling i Stortinget. I Helse- og omsorgskomiteens innstilling omtales små pasientpopulasjoner (Innst. 57 S (2016–2017) kap. 2.4.2):

Komiteen mener det er forhold knyttet til behandling av små pasientgrupper med alvorlig tilstand som gjør at det kan være relevant å stille andre krav til dokumentasjon av nytte enn for øvrige tiltak. For slike tiltak kan pasientgruppen ofte være for liten til at tradisjonelle kontrollerte studier av effekt kan gjennomføres. Komiteen mener derfor at det kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon for tiltak rettet mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt.

Presiseringen fra komiteen passer godt inn i denne beslutningskonteksten. Denne metodevurderingen må ses i lys av at det er snakk om en liten pasientpopulasjon i sen behandlingslinje med høy alvorlighetsgrad og få eller ingen effektive behandlingsalternativer.

Dokumentasjonen fra de kliniske studiene CheckMate 205 og 039 ligger til grunn for det europeiske legemiddelbyrå (EMA) sin vurdering av effekt og sikkerhet og den påfølgende markedsføringstillatelsen. EMA vurderte effekten som klinisk meningsfull. Opdivo gir forsinket sykdomsprogresjon og potensielt forlenget overlevelse.

Norske klinikere som Legemiddelverket og Bristol-Myers Squibb har vært i kontakt med, kommenterer at responsratene er høye ved bruk av nivolumab hos disse pasientene, også sammenlignet med remisjonsrate og responsvarighet for solide svulster.