

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017\_115 Hurtig metodevurdering for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23-05-2019

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om å etablere og implementere det nye systemet, som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld i systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte–risikobalansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette finst hos [EMA](#).

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta. Legemiddelverkets rapport er del av grunnlaget til beslutningstakaren, Beslutningsforum, når dei vurderer dei tre prioriteringskriteria opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle. ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteria knytt til nytte, ressursbruk og alvorsgrad ved bruk av Opdivo i samsvar med bestilling ID2017\_115 Hurtig metodevurdering for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV, og godkjent preparatomtale. Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS.

### Bakgrunn

Opdivo er eit legemiddel til adjuvant behandling av melanom stadium III og IV. Den generelle kliniske effekten ved adjuvant behandling av melanom er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyve. Om lag 200 pasientar er aktuelle for behandling med Opdivo kvart år i Noreg.

### Effektdokumentasjon i samsvar med norsk klinisk praksis

Effektdata kjem frå CheckMate 238-studien, som samanliknar nivolumab og ipilimumab. I norsk klinisk praksis er observasjon aktuell komparator. Indirekte samanlikningar med CA184029-studien, som samanliknar ipilimumab med placebo (observasjon), er difor gjennomført.

*Legemiddelverket meiner dokumentasjon for relativ effekt mellom nivolumab og komparator er usikker.*

### Alvorsgrad og helsetap

Legemiddelverket vurderer at melanom er alvorlig.

Alvorsgraden kan påverke om kostnadane blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Basert på utrekningane i metodevurderinga for adjuvant behandling av melanom med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist, finn Legemiddelverket det sannsynleg at det absolutte prognosetapet for dei aktuelle pasientane truleg ligg rundt/rett over 11 QALY.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikkje, ved hjelp av den dokumentasjon vi har fått tilgang til, kunne rekne ut kostnadseffektiviteten av nivolumab som adjuvant behandling ved melanom stadium III og IV.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket trur at budsjettverknaden for sjukehusa ved å ta i bruk nivolumab ved adjuvant behandling av melanom stadium III og IV vil vere om lag 134 millionar NOK (maks. AUP, inkl. mva) per år i år fem. Tilsvarende berekning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører ein budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

## 3-SIDERS SAMANDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har i tråd med bestilling ID2017\_115 og med utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS, vurdert prioriteringskriteria knytt til nytte, ressursbruk og alvorsgrad ved bruk av Opdivo. Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne, og etter godkjent preparatomtale.

### Pasientgrunnlag i Norge

Melanom er med 20 % auke i insidensrate frå 5-års perioden 2007-2011 til perioden 2012-2017, ei av dei raskast aukande kreftformene i Noreg, og er med ein kumulativ risiko på 2,6 og 2,5 % blant dei vanlegaste kreftformene i både menn og kvinner. Legemiddelverket estimerer at det er om lag 200 nye melanompasientar årleg som er aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab.

### Alvorsgrad og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at malignt melanom stadium III og IV er ein alvorleg sjukdom. Alvorsgraden kan påverke om kostnadene blir vurdert til å stå i rimeleg forhold til nytten av behandlinga. Legemiddelverket meiner det absolutte prognosetapet for dei aktuelle pasientane truleg ligg rundt/rett over 11 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Interferon alfa-2b er godkjent til adjuvant behandling av pasientar med melanom som har gjennomført kirurgi, og som har høg risiko for residiv. Dette er likevel ikkje brukt i særleg stor grad i norsk klinisk praksis, ettersom det er usikkert om det tilfører nokon overlevingsgevinst. Dagens norske retningslinjer tilrår ingen adjuvant legemiddelbehandling, men heller tett oppfølging av pasientar med melanom stadium III og IV som har utført reseksjon for å tidlegast mogleg kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sjukdommen.

### Effektdokumentasjon i samsvar med norsk klinisk praksis

Utgangspunktet for klinisk inndata i den helseøkonomiske modellen er studien CheckMate 238, ein, randomisert, dobbeltblinda studie som samanliknar nivolumab med ipilimumab. Ipilimumab er ikkje godkjent som adjuvant behandling til den aktuelle pasientgruppa i norsk klinisk praksis, og det er derfor ikkje rett komparator. BMS bruker difor kliniske data frå studien CA184029, som samanliknar ipilimumab med observasjon, i fleire alternative indirekte samanlikningar for å estimere effekt-forholdet mellom nivolumab og komparator, observasjon.

Det er nokon grunnleggande skilnader mellom dei to studiane i dei indirekte samanlikningane (sjå Tabell 1).

Tabell 1: Skilnader i studiane CheckMate 238 og CA184029

	<b>CheckMate 238</b>	<b>CA184029</b>
Sjukdomsstadium	stadium IV (18,7 % av pasientane) saman med IIIB og IIIC, og ikkje stadium IIIA	stadium IIIA (19.6 % av pasientane) saman med IIIB og IIIC, men ikkje stadium IV
Behandlingslengd	1 år	inntil 3 år
RFS* vurderingsdefinisjon	RFS vurdert av behandlande lege og pasientar sensurert før påfølgande behandling	RFS vurdert av uavhengig komité og pasientar ikkje sensurert før påfølgande behandling

## \*tilbakefallsfri overleving

Effektdata for tilbakefallsfri overleving (RFS) for nivolumab er henta direkte frå CheckMate 238, og sjølv om det er gjort fleire forsøk på å justere for ubalansane i datagrunnlaget, meiner Legemiddelverket resultatata frå BMS' indirekte samanlikningar ikkje er pålitelege eller kan generaliserast, og relativt effektestimata for RFS blir for usikkert. Uavhengig av kva for ein av dei føreslåtte indirekte samanlikningane ein legg til grunn for å estimere relativ effekt for RFS for nivolumab samanlikna med observasjon (placebo), blir difor resultatata frå den helseøkonomiske analysen for usikre.

Studiedata frå CheckMate 238 er umodne og OS-data er ikkje tilgjengeleg. BMS har lagt fram to alternativ for modellering av OS: Å bruke OS-data for ipilimumab frå CA184029, eller bruke ei surrogatlikning for forholdet mellom RFS og OS. Surrogatlikninga brukast for å berekne ein hasard ratio for OS for nivolumab vs. placebo. Dette estimatet brukast i den helseøkonomiske modellen, og basert på dette relative effektestimata blir OS-kurver parametrisert og framskrive. Legemiddelverket kan ikkje godta nokon av alternativa for å etablere storleiken på relativ effekt for OS av nivolumab samanlikna med observasjon (placebo).

**Sikkerheit**

Sikkerheit ved bruk av nivolumab er godt dokumentert. Ein av fire pasientar opplevde biverknader av grad 3 eller 4 med nivolumab-behandling, og fem prosent av pasientane som vart behandla med nivolumab avslutta behandlinga grunna grad 3 eller 4-biverknader. Dei vanlegaste biverknadene er diaré, utslett og auka leverenzym.

**Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og føresetnadene for denne. Ettersom Legemiddelverket ikkje finn tilstrekkeleg kliniske data til å berekne kostnadseffektiviteten av den adjuvante behandlinga med nivolumab, vel vi å ikkje etablere noko hovudscenario med tilhøyrande inkrementell kostnadseffektivitets ratio (IKER). Legemiddelverket meiner det ikkje er mogleg å etablere nokon truverdig IKER i denne vurderinga, til det er uvissa i dei relative effektestimata for RFS og OS for høg. Legemiddelverket har difor ikkje validert eller godkjent andre inndata, slik som kostnadene og verdiane for helsenytt og helsetap, i modellen.

Datagrunnlaget som er levert inn viser likevel at den adjuvante behandlinga har ein effekt på RFS, og med det truleg òg på OS. Ein sannsynleg storleik på denne effekten er derimot svært vanskeleg å estimere med den dokumentasjonen Legemiddelverket har fått tilgang til.

### **Budsjettkonsekvensar**

#### Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasientar med Opdivo (nivolumab) vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 134 millionar NOK (maks. AUP, inkl. mva) i det femte budsjettåret.

Budsjettberekningane er usikre og forenkla. Tilsvarende berekning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører ein budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Etter å ha vurdert innsendt dokumentasjon, meiner Legemiddelverket at relativ effekt for RFS av nivolumab samanlikna med placebo er svært usikker. OS-data for nivolumab finst ikkje. Legemiddelverket meiner at det ikkje er tilgjengeleg tilstrekkelege kliniske data til å slå fast kostnadseffektiviteten av adjuvant behandling med nivolumab, og vi kan dermed ikkje beregne ein truverdig IKER.

Legemiddelverket meiner at dei positive RFS-data viser god effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og førebelse data frå andre studiar peikar mot at forlenga tid til tilbakefall også betyr forlenga OS. Om vi akseptere denne samanhengen mellom forlenga RFS og OS, kan vi også forvente forlenga OS ved adjuvant behandling med nivolumab. Med det tilgjengelege datagrunnlaget er det likevel umogleg å slå fast kor stor langtidsoverlevingsgevinsten vil vere.

## INNHALD

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMANDRAG .....	4
INNHALD .....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE.....	10
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>11</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 MELANOM .....	11
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP .....	12
1.4 BEHANDLINGSRETNINGSLINJER.....	12
1.4.1 <i>Behandling med nivolumab</i> .....	13
1.4.2 <i>Komparator</i> .....	13
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR .....	14
2.2 INDIREKTE SAMANLIKNINGAR.....	15
<b>3 PICO.....</b>	<b>17</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	17
3.2 INTERVENSJON .....	18
3.3 KOMPARATOR.....	19
3.4 UTFALLSMÅL.....	19
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	19
3.4.2 <i>Biverknader</i> .....	30
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	31
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>34</b>
4.1 MODELL, METODE OG FØRESETNADER.....	34
4.2 KOSTNADER (INNDATA).....	35
4.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	37

4.3.1	<i>Inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	39
5	BUDSJETTKONSEKVENSA	40
6	OPPSUMMERING .....	41
	REFERANSAR .....	42
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	45
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREKNINGAR.....	48
	<i>A2.1 Budsjettkonsekvensar</i> .....	48
	<i>A2.2 Estimat av tal på pasientar som er aktuelle for behandling</i> .....	48
	<i>A2.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i> .....	48
	<i>A2.4 Budsjettkonsekvensar legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta</i> .....	49
	<i>A2.5 Budsjettkonsekvensar totalt for spesialisthelsetenesta</i> .....	50
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG OMGREP I RAPPORTEN .....	52
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	56



## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2017_115 Hurtig metodevurdering for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Legemiddelverket
<b>Legemiddelfirma:</b>	BMS
<b>Preparat:</b>	Opdivo
<b>Virkestoff:</b>	Nivolumab
<b>Indikasjon:</b>	Adjuvant behandling av voksne med melanom med involvering av lymfeknutar eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon
<b>ATC-nr:</b>	L01XC17

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-01-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-08-2018, ny dokumentasjonspakke mottatt 22-12-2018, og sist oppdaterte modell 04-03-2018
Klinikere kontaktet for første gang	12-10-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	02-04-2019
Ytterligere dokumentasjon	I perioden 26-10-2018 til 04-03-2019 har Legemiddelverket bedt om og mottatt supplerende dokumentasjon frå BMS
Rapport ferdigstilt:	23-05-2019
Saksbehandlingstid:	290 dager hvorav 69 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 221 dager.
Saksutredere:	Randi Krøntveit Anette Grøvan Tove Ragna Reksten
Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume Marta Sølvi Nyakas
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Klinikarane har svart på skriftlege spørsmål via e-post, og har ved ferdigstilling av rapporten bekrefta egne utsagn brukt i rapporten. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## ORDLISTE

---

AE	Adverse events/uønska hendingar
AIC	Akaike information criterion
ALT	Alanin transaminase
APT	Absolutt prognosetap
AST	Aspartat transaminase
AUP	Apotekas utsalspris
BIC	Bayesian information criterion
BRAF	B-Raf Proto-Oncogen, Serine/Threonine kinase
CGP	Corrected group prognosis method
DMFS	Distant metastasis free survival/fjernmetastasefri overleving
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment reports
HR	Hasard rate
IFN	Interferon
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPD	Individuelle pasientdata
ITC	Indirect treatment comparison/indirekte samanlikning
IV	Intravenøs
KM	Kaplan Meier
LDH	Lactate dehydrogenase
MEK	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase
MVA	Merverdiavgift
NED	No evidence of disease/ingen teikn på sjukdom
NMA	Nettverksmetaanalyse
OR	Odds ratio
OS	Overall survival/totaloverleving
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmert celledødpotein 1
PFS	Progresjonsfri overleving
PH	Proporsjonal hasard
PR	Post recurrence/etter tilbakefall
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RF	Recurrence free/utan tilbakefall
RFS	Recurrence free survival/tilbakefallsfri overleving
TTP	Time to progression/tid til progresjon
ULN	Upper limit of normal
UV	Ultraviolet/ultrafiolett

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket fekk i oppdrag å vurdere bruk av nivolumab i adjuvant behandling av vaksne pasientar med melanom stadium III og IV som har gjennomgått fullstendig reseksjon, i lys av prioriteringskriteria nytte, kostnadseffektivitet og grad av alvor. Adjuvant behandling er tilleggsbehandling etter primærbehandling for å redusere risikoen for tilbakefall av tumor. Dagens standardbehandling er observasjon, og fagmiljøa etterlyser effektiv adjuvant behandling utan for mykje biverknader. To andre adjuvante behandlingar ved melanom har vore under vurdering i same tidsrom som denne, og Legemiddelverket har i samråd med helseføretaka kom fram til at sakene skal sest på samla. Ei oppsummering blir presentert i eit separat notat («Adjuvant behandling av melanom stadium III & IV»).

Første dokumentasjonspakke og modell vart tatt imot i slutten av juli 2018 med data frå dei første 18 månadene av hovudstudien. Ei oppdatering med data etter 24 månader vart ettersendt i midten av september. På oppmoding frå Legemiddelverket vart eit nytt systematisk litteratursøk og ei ny nettverksmetaanalyse, oppdatert med dei siste publiserte studiane på adjuvant behandling av melanom, sendt inn i byrjinga av november. Legemiddelverket har etterspurt utfyllande informasjon og dokumentasjon fleire gonger undervegs i forsøk på å etablere ein truverdig hovedanalyse. BMS og Legemiddelverket har hatt ein tett dialog gjennom heile prosessen. Ein heilt ny dokumentasjonspakke og helseøkonomisk modell vart sendt inn til Legemiddelverket 22.12.18. Modellen vart oppdatert med ny RFS-sensurering i CA029-studien 04.03.19. Denne siste versjonen av modellen er utgangspunkt for metodevurderinga.

## 1.2 MELANOM

Melanom er med 20 % auke i insidensrate frå 5-års perioden 2007-2011 til perioden 2012-2017, ei av dei raskast aukande kreftformene i Norge og er med ein kumulativ risiko på 2,6 og 2,5 % blant dei vanlegaste kreftformene i både menn og kvinner (1). I 2017 vart det registrert 2222 nye tilfelle, opp frå 2114 i 2016 og nær ei 20-dobling sidan Kreftregisteret starta registreringa i 1952. Førekosten har vore stabil i yngre aldersgrupper, og auka kjem i hovudsak av stadig fleire tilfelle hos menn over 70 år (2). Det er litt fleire menn enn kvinner som får melanom (45,7 menn og 38,2 kvinner per 100 000), og kreftforma er langt meir vanleg i Norge enn i resten av verda (~25 per 100 000) (3).

Den viktigaste årsaken til melanom er overdriven soling, og førekosten er mykje høgare i land med sporadisk kraftig UV-stråling og hyppige tilfelle av solbrenne, slik som i Skandinavia, enn i land med kontinuerleg UV-stråling og der folk har høgare melaninnivå i huden (4). Melanom kan førebyggast med sunne solingsvanar, slik som høg solfaktor, solbeskyttande klede og redusert UV-eksponering. Melanom klassifiserast i Noreg etter tradisjonelle histologiske prinsipp (oppdaterte retningslinjer kom i 2017 (5)), og pasientar i stadier III og IV, som har gjennomgått fullstendig reseksjon, er aktuelle for adjuvant behandling. Dette utgjer om lag 185 pasientar kvart år.

### 1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteria skal vurderast opp mot alvorsgraden til den aktuelle tilstanden/sjukdommen. Alvorsgraden kan påverke om kostnadene står i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Tidleg diagnose og behandling er avgjerande for prognose, men er vanskeleg å oppnå fordi dei færreste legg merke til pigmenteringsendringar i huda eller endringar i eksisterande føflekkar og kjem først til lege når det er sår, smerter, kløe eller andre tydelege symptom. Overlevingsprognosane er svært gode (>90 %) ved tidleg diagnose og inga spreieing, men for pasientar med metastasar på diagnosetidspunktet er 5 års relativ overleving 22,7 % for menn og 39,4 % for kvinner. Mortalitetsraten i 2016 var 7,5 for menn og 4,3 for kvinner (per 100 000 personår), og 306 pasientar døyde av melanom.

Pasientar som har overlevd ein melanomdiagnose har auka risiko for nye kreftdiagnosar, 20 % får påvist nye melanom, men lymfom, prostata- og brystkreft har òg høgare førekomst i melanomoverlevande (6). Primær eksisjon fjernar alle kreftceller i 61 % av pasientane, metastasar i lymfeknutar, lokalt residiv og in-transit metastasar behandlast òg kirurgisk (7). Pasientar i stadium IV eller inoperabel stadium III har dårleg prognose, men fleire nye immunterapiar og målretta systemisk behandling (8) har betra både symptomlindring og overleving.

Det kan det være nyttig å bruke ein kvantitativ metode for å gradere alvorlegheita for dei aktuelle pasientane. Då får vi eit tal for tapte gode leveår for pasientar som mottar dagens standardbehandling i eit livstidsperspektiv. I BMS base case er det berekna eit absolutt prognosetap på ca 12 QALY. I denne saken har Legemiddelverket vurdert at det ikkje kan lagast noko eiga truverdig helseøkonomisk analyse, og vi har difor ikkje rekna på alvorsgraden i denne saken. Legemiddelverket har tidlegare metodevurdert legemiddel til pasientar med malignt melanom der vi har rekna på alvorsgrad. Desse berekningane tilseier eit absolutt prognosetap på ca. 17,5 QALY (tal oppdatert etter 2019 praksis for utrekning) for behandling av avansert melanom. Adjuvant behandling er tilleggsbehandling etter primærbehandling for å redusere risikoen for tilbakefall av tumor. Det er såleis logisk at adjuvant behandling etter ein fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV vil ha ein lågare alvorsgrad enn ved aktiv sjukdom. Basert på utrekningane i metodevurderinga for adjuvant behandling av BRAF positive pasientar etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist, finn Legemiddelverket det sannsynleg at det absolutte prognosetapet for desse pasientane truleg ligg rundt/rett over 11 QALY. Legemiddelverket meiner difor det sannsynleg at det absolutte prognosetapet for dei aktuelle pasientane i denne metodevurderinga ligg rundt 11 QALY.

### 1.4 BEHANDLINGSRETNINGSLINJER

Primærbehandling ved melanom er kirurgisk fjerning av tumor, noko som har god effekt ved tidleg oppdaga og diagnostisert tumor. Det er eit stort behov for tilleggsbehandling for å hindre tilbakefall etter kirurgi, og både målretta adjuvant behandling og adjuvant kjemoterapi har vist seg å vere svært effektive i ei rekke krefttypar. Pasientar med melanom i stadium IIIB og IIIC har stor risiko for residiv og under 50 % er i live etter 10 år (7). Høgdose IFN-alpha2b er registrert i Norge som adjuvant behandling ved malignt melanom og kan, i følgje dei nasjonale retningslinjene, forlenge tid til tilbakefall, men behandlinga er ikkje livsforlengande og biverknadene er til dels alvorlege. Behandling med interferon er ikkje tilrådd i dei nasjonale retningslinjene (7). Norske fagmiljø er involvert i studiar med ipilimumab, PD-1-hemmarar og

BRAF/MEK-hemmarar og pasientar som ønsker det har vore oppmoda til å delta. Dagens norske retningslinjer tilrår tett oppfølging og «vent og sjå»(7).

#### **1.4.1 Behandling med nivolumab**

##### **Indikasjon**

Nivolumab i monoterapi er indisert til adjuvant behandling av vaksne melanompatientar med lymfeknuteinvolvering eller med metastatisk sjukdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon(9).

Nivolumab som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er indisert for behandling av avansert (metastatisk eller inoperabel) melanom i vaksne. Kombinasjonen med ipilimumab gir auka progresjonsfri overleving (PFS) og total overleving (OS) berre i pasientar med lavt tumor PD-L1-uttrykk.

##### **Verknadsmekanisme**

Nivolumab er eit monoklonalt antistoff som blokkerer programmert celledød 1 (PD-1)-reseptoren, eit transmembran protein på T-celler og ein negativ regulator av immunresponsen. Under normale tilhøve reduserer PD-1 risikoen for autoimmune reaksjonar gjennom å undertrykke uønskte og overdrivne immunresponsar. PD-1 har to potensielle ligandar, PD-L1, som uttrykkast av dei fleste hematopoetiske celler og nokre parenkyme celler, og PD-L2, som uttrykkast av makrofagar og dendrittiske celler(10). Ligandane finst òg på fleire typar tumorceller men syter gjennom konstant stimulering av reseptoren for utmatting og tap av normal T-cellefunksjon, slik at tumorcellene effektivt unngår immunforsvaret. Nivolumab binder til PD-1, hindrar overstimulering og gjenopprettar effektorfunksjonane slik som tumorcytotoksisitet.

##### **Dosering**

Nivolumab som adjuvant behandling doserast 3 mg/kg annankvar veke og administrerast intravenøst i løpet av 60 minutt. Maksimal behandlingstid er 12 månader, eller til behandlinga ikkje tolererast av pasienten lenger. Ein må spesielt vere merksam på alvorlege immunrelaterte biverknader.

##### **Biverknader**

Dei vanlegaste biverknadene (>10 %) ein har sett ved adjuvant bruk av nivolumab er fatigue, utslett, diaré, kløe, kvalme, artralgi, muskel- og skjelettsmerter og hypotyreose. Dei fleste biverknadene er milde til moderate (grad 1 eller 2). Immunrelaterte biverknader, slik som immunrelatert pneumonitt, hepatitt, kolitt og endokrinopatiar, er knytt til bruk av nivolumab men er i stor grad milde og enkle å handtere med dosejustering, kortikosteriod, eller seponering (9).

#### **1.4.2 Komparator**

Basert på avsnitta over meiner Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderinga er observasjon.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som ligg til grunn for den helseøkonomiske analysen er den same som ligg til grunn for marknadsføringsløyvet, CheckMate 238 (11), ein randomisert, dobbeltblinda studie som samanliknar nivolumab med ipilimumab. Denne studien har ikkje rett komparator etter norsk klinisk praksis, sjå punkt 1.4, og BMS har difor utført fire indirekte samanlikningar (sjå kapittel 2.2) ved hjelp av kliniske data frå CA184029-studien for å estimere effektskilnad av nivolumab vs placebo(12). BMS har vidare gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databasar, og har basert på desse resultatane sendt inn ei eit femte analysealternativ: nettverksmetaanalyse (NMA). Nettverksmetaanalysen samanliknar nivolumab med andre legemiddel i adjuvant melanombehandling: ipilimumab, pembrolizumab, dabrafenib i kombinasjon med trametinib samt interferon alfa (2a, 2b, pegylert 2a eller 2b og både høg- og lavdose), sjå kap 2.2. Søkestrategien, søkeresultatane og val av studiar er dokumentert.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIAR

Hovudstudiane CheckMate 238 og CA184029 er presentert i

Tabell 2.

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studiar

Studie	Populasjon	Intervensjon	Samanlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Oppfølgingstid
<b>CheckMate238</b> (11)	Pasientar >15 år med melanom <u>stadium</u> <u>IIIb/c eller IV</u> som har gjennomgått fullstendig reseksjon	Nivolumab 3 mg/kg IV kvar 2.veke i <u>inntil 1 år</u>	Ipilimumab 10 mg/kg IV kvar 3. veke i fire syklusar, deretter kvar 12. veke i inntil 1 år	Tilbakefallsfri overleving (RFS)	Totaloverleving (OS), sikkerheit og biverknader, livskvalitet (EQ-5D, QLQ- C30), DMFS	2 år (median OS ikkje nådd)
<b>CA184029</b> (13)	Pasientar >18 år med melanom <u>stadium</u> <u>IIIa/b/c</u> som har gjennomgått fullstendig reseksjon	Ipilimumab 10mg/kg IV kvar 3. veke i fire syklusar, deretter kvar 12. veke i <u>inntil</u> <u>3 år</u>	Placebo kvar 3. veke i fire syklusar, deretter kvar 12. veke i inntil 3 år	Tilbakefallsfri overleving (RFS)	Totaloverleving (OS), biverknader og DMFS	5 år

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Alle effektdata for intervensjonen, nivolumab, er basert på dokumentasjon frå CheckMate 238. Denne dobbeltblinda studien med over 900 pasientar randomisert til anten nivolumab eller ipilimumab låg til grunn for marknadsføringsløyvet. Det finst ingen kliniske studiar der nivolumab blir samanlikna med relevant komparator, observasjon, i adjuvant behandling av malignt melanom. BMS har til ei indirekte samanlikning sendt inn CA184029, ein dobbeltblinda randomisert studie som samanliknar effekten av ipilimumab med placebo. Ipilimumab er ikkje godkjent av EMA for adjuvant melanombehandling, men er godkjent av FDA for bruk i USA. Begge studiane inkluderer pasientpopulasjonar relevante for norske forhold, og med utfallsmål relevante for metodevurderinga.

## **2.2 INDIREKTE SAMANLIKNINGAR**

Opphavleg innlevert dokumentasjon for dei indirekte samanlikningane var gjort på 18 månaders oppfølging frå CheckMate 238. BMS leverte seinare inn oppdaterte data etter 24 månaders oppfølging. Denne var uoversiktleig, og det var noko diskrepans mellom den først innleverte dokumentasjonen og dei nye 24 månaders dataa med tilhøyrande økonomiske modell. BMS leverte derfor, på førespurnad frå Legemiddelverket, inn heilt ny dokumentasjonspakke for 24 månaders oppfølging. Legemiddelverket legg denne dokumentasjonen til grunn for alle vurderingar.

### *Estimering av RFS*

BMS skildrar og demonstrerer fleire ulike metodar for indirekte samanlikningar (ITC). For endepunktet tilbakefallsfri overleving (RFS) har BMS brukt følgjande metodar for å estimere relativ effekt av nivolumab samanlikna med observasjon (placebo som proxy):

- Parametrisk modell med bruk av individuelle pasientdata (IPD) frå CheckMate 238 og CA184029
- Bucher-metoden med 2 ulike framgangsmåtar
- Samanslått Cox proporsjonal hasardsmodell
- Bayesiansk nettverksmetaanalyse
- Piecewise med KM-data for dei første 12 vekene og deretter parametriserte, framskrivne data rebased ved 12 veker

Relative effektestimater av nivolumab samanlikna med placebo er berekna med hasard ratio (HR) basert på fleire ulike metodar. For nærare skildring og vurdering av metodane for ITC, sjå kapittel 3.4.1.

### *Estimering av OS*

Det finst førebels ikkje data for totaloverleving (OS) for nivolumab frå CheckMate 238. BMS har brukt RFS som surrogat for OS og modellert OS for nivolumab ved hjelp av ei surrogatlikning utleia frå andre studiar av adjuvant melanombehandling(14). Denne er vidareutvikla og skildra i eit internt arbeid i BMS (Coart et al, 2018). Ein hasard ratio for nivolumab til bruk i den helseøkonomiske modellen er berekna med denne likninga. For nærma skildring og vurdering av metoden og surrogatlikninga, sjå kapittel 3.4.1.

## **Legemiddelverkets vurdering**

Dei to studiane som inngår i dei indirekte samanlikningane har overlappende, men ikkje identiske populasjonar når det gjeld sjukdomsstadier: CheckMate 238 manglar stadium IIIA og CA184029 manglar stadium IV. Behandlingane med ipilimumab er også av ulik varigheit i de to studiane: 1 år i CheckMate 238 og inntil 3 år i CA184029. Median behandlingsslengde med ipilimumab relativt lik i studiane, og BMS har på førespurnad sendt inn supplerande analyser av pasientar som fekk behandling i inntil 12 månader. Desse analysane viser ingen dramatisk skilnad i resultatata, og Legemiddelverket ser ikkje skilnad i behandlingsslengde som eit avgjerande problem for metodevurderinga. BMS har gjennomført ei indirekte samanlikning mellom CheckMate 238 og CA184029 for endepunktet tilbakefallsfri overleving (RFS), trass i at vurderinga av RFS er ulik i de to studiane. Vidare er ikkje OS-data tilgjengeleg for CheckMate 238 og det finst derfor ikkje noko relativt effektestimant for dette endepunktet.

For endepunktet OS finst det ingen relative effektestimant mellom nivolumab og observasjon (placebo), og BMS legg fram to alternativ for å modellere OS: Å bruke OS-data for ipilimumab frå CA184029, eller bruke ei surrogatlikning for forholdet mellom RFS og OS. Den opphavlege surrogatlikninga er utleia frå ei rekke eldre IFN-studiar i melanomstadium II og III, og BMS har modifisert denne med nyare studiar som CA182029 og COMBI-AD(15, 16). Både bruk av OS-data frå CA184029 og surrogatlikninga legg stor uvisse til den helseøkonomiske analysen. Dokumentasjonsgrunnlaget og metodar blir grundig diskutert i kap 3.4.1.

Legemiddelverket meiner det er problematisk at pasientpopulasjonane er ulike, behandlingsslengda er ulik, primærendepunktet vurdert ulikt, og at data i CheckMate 238 er for umodne til at relativ effekt på OS kan estimerast.

### **Pågåande studiar**

Det er for tida svært mange aktive studiar som testar nivolumab aleine og i kombinasjonar i ei lang rekke krefttypar, inkludert 37 studiar i melanom. Ei fullstendig oversikt finst på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Hovudstudien CheckMate 238 pågår framleis og er forventa avslutta Q4 2019 eller Q1 2020. Studien CheckMate 915, starta Q2 2017, vurderer om nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er meir effektivt enn nivolumab aleine i å forseinke tilbakefall i pasientar med fullstendig reseksjon av stadium IIIb/c/d og IV melanom. Studien har rekruttert 2000 pasientar, primære endepunkt er RFS og OS, og den er forventa avslutta Q4 2020. Det er forventa at denne studien vil påverke framtidig bruk av nivolumab aleine i adjuvant behandling av melanom.



## 3 PICO<sup>1</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Det er forventa at nivolumab vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale som monoterapi i adjuvant behandling av vaksne med melanom med involvering av lymfeknutar eller metastatisk sjukdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

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

Ei skildring av pasientpopulasjonane som går inn i den helseøkonomiske modellen er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3: Pasientdemografi i CheckMate238 og CA184029

Pasientkarakteristika	CheckMate238		CA184029	
	Nivolumab (n = 453)	Ipilimumab (n = 453)	Ipilimumab (n = 475)	Placebo (n = 476)
Median alder (år)	56	54	51	52
Menn, %	57	59	62	62
Stadium IIIB+IIIC, %	81	81	79	79
Makroskopisk lymfeknuteinvolvering (% av IIIB+IIIC)	60	58	56	60
Ulcerasjon (% av IIIB+IIIC)	42	37	42	43
Stadium IV, %	18	19	N/A	N/A
M1c utan hjernemetastaser (% av IV)	17	17	N/A	N/A
PD-L1 uttrykk $\geq 5\%$ , %	34	34	N/A	N/A
BRAF mutasjon, %	41	43	N/A	N/A
LDH $\leq$ ULN, %	91	91	N/A	N/A

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

Pasientpopulasjonen i modellen er basert på populasjonane i CheckMate 238 og CA184029. Det er i modellen mogleg å velje både den samla populasjonen, ein av populasjonane kvar for seg, og BRAF positive/negative (berre for CheckMate 238) som utgangspunkt for berekningane. Alder, kjønn og vekt, fordeling i sjukdomsstadium og proporsjon av pasientar med BRAF-mutasjon kan hentast frå studiedata eller leggst inn manuelt. Det er vidare ulike val for proporsjonane av pasientar i kvart sjukdomsstadium:

- alle pasientane i kvart stadium lagt saman frå CheckMate238 og CA184029
- ei vekta, justert fordeling av pasientar i stadium IIIA og IV
- ei manuell justering

CheckMate238 og CA184029 data kan brukast individuelt for kurvetilpassing til CGP (corrected group prognosis method).

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Baselinekarakteristika er representativ for pasientar aktuelle for adjuvant behandling i norsk klinisk praksis, med unntak av alder, som er litt lågare, og andelen menn, som er høgare enn ein ser i norsk praksis. Ekspertar Legemiddelverket har konferert med anslår at pasientar aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab ved melanom er 60 år.

Den viktigaste ulikskapen mellom populasjonane er fordeling i sjukdomsstadium: CheckMate 238 inkluderer stadium IV og ikkje stadium IIIA, medan CA184029 inkluderer stadium IIIA, men ikkje stadium IV. Pasientpopulasjonen i CheckMate 238 er dermed sjukare og har dårlegare prognose enn pasientane i CA104029. Ei indirekte samanlikning basert på desse to studiane vil difor gje usikre estimat for relativ effekt, og BMS har levert subgruppeanalyser for dei overlappende stadia (IIIB og IIIC) for belyse noko av uvissa. Dette er diskutert i kapittel 3.4.1.

Legemiddelverket meiner pasientpopulasjonane kvar for seg er relevante for norsk klinisk praksis, men er kritiske til ulikskapane i sjukdomsstadia og uvissa dei introduserer i dei indirekte samanlikningane.

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

Godkjent dosering av nivolumab er 3 mg/kg gitt intravenøst i løpet av 60 minutt kvar andre veke i inntil 12 månader, eller til sjukdomsprogresjon eller ikkje-tolerert toksisitet. Optimal behandlingsslengd ved adjuvant behandling er ikkje etablert, men kliniske ekspertar Legemiddelverket har snakka med forventar å følgje administrasjon, dosering og varigheit slik det er skildra i preparatomtalen.

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

Doseringa i CheckMate238-studien er den same som er forventa brukt i norsk klinisk praksis. Median behandlingsslengd i studien var 11,5 månader, tilsvarande 24 dosar (range 1-26), i samsvar med godkjent norsk dosering, og 60,8 % av pasientane fullførte eitt år med nivolumab-behandling. Etterfølgande behandling (radioterapi, kirurgi, systemisk behandling) vart gitt til 28,5 % av pasientane.

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

Doseringa av nivolumab i modellen samsvarar med doseringa i CheckMate238, og behandlingsslengda i modellen er inntil 12 månader.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Median behandlingsslengde i CheckMate 238 var 11,5 månader, men faktisk median doseintensitet var av ulike grunnar litt lågare (mean [redacted] dosar). Legemiddelverket meiner behandlingsslengde og dosering i modellen og CheckMate 238 speglar forventa bruk i norsk klinisk praksis, og godtar BMS sine vurderingar av bruk.

### 3.3 KOMPARATOR

#### Norsk klinisk praksis

Det eksisterer ikkje noko tilbod om adjuvant behandling for melanompasientar i Norge i dag. Aktuell komparator er difor observasjon, som inneber tett og jamleg oppfølging.

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

Komparator i CheckMate238-studien er ipilimumab, så relevant komparator er henta frå CA184029 der ipilimumab er samanlikna med placebo. Ei indirekte samanlikning via ipilimumab ligg difor til grunn i den kliniske dokumentasjonen. CA184029 inkluderer pasientar med stadium IIIA-C og ikkje stadium IV, og skil seg dermed frå CheckMate238-studien. Vidare er behandlingstid i CA184029 inntil 3 år, mens det i klinisk praksis og CheckMate 238 er 1 års adjuvant behandling. Denne skilnaden gjer studiane ikkje heilt samanliknbare, og dermed ikkje heilt eigna for bruk i ei indirekte samanlikning.

#### Innsendt modell (i forhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Data for observasjonsarmen er henta frå CA184029. Det er mogleg å velje ulike variantar av indirekte samanlikningar i modellen, sjå 2.2 og 3.4.1. Placebo fungerer som proxy for observasjon, og det er ingen grunn til å tru at dette påverkar resultatane(17).

#### Legemiddelverkets vurdering

Sidan det ikkje finst studiar som samanliknar nivolumab direkte med aktuell komparator i norsk klinisk praksis (placebo/observasjon), har BMS gjort indirekte samanlikningar mellom CheckMate 238 og CA184029. Ulik behandlingstid for ipilimumab i studiane introduserer bias og usikkerheit i dei relative effektestimata som er vanskeleg å kvantifisere. Sjå kapittel 3.4.1.1 for vidare diskusjon rundt dette.

I tråd med handlingsprogrammet for behandling og oppfølging av melanom (7) godtar Legemiddelverket observasjon som relevant komparator

### 3.4 UTFALLSMÅL

#### 3.4.1 Effekt

Dei to utfallsmåla tilbakefallsfri overleving (RFS) og totaloverleving (OS) blir presentert og vurdert separat. Alle analyser er gjort på 24-månaders data.

##### 3.4.1.1 Tilbakefallsfri overleving (RFS)

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

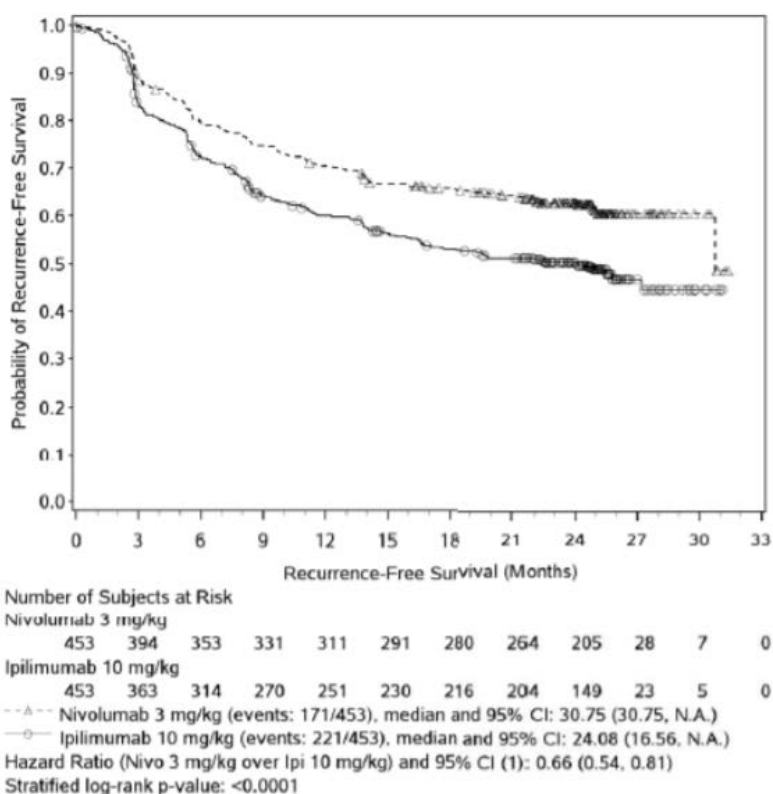
##### CheckMate 238

Studien CheckMate 238, som samanliknar nivolumab med ipilimumab, låg til grunn for marknadsføringsløyvet til nivolumab for adjuvant melanombehandling (18). RFS-ratene frå 24 månaders datakutt er presentert i Tabell 4 (henta frå EPAR(9)). Etter 24 månader hadde 37,4 % av pasientane opplevd tilbakefall; 29,5 % hadde fått fjernmetastaser. Median RFS vart vurdert av ein uavhengig komité, og var 30,75 månader for nivolumab og 24,08 månader for ipilimumab, med hasard ratio (HR) 0,66 (95 % konfidensintervall (KI) 0,54-0,81,  $p < 0,0001$ ).

Tabell 4: RFS-rater frå CheckMate 238, 24 månaders oppfølging (EPAR).

RFS Rate (Two-Sided 95% CI)	Nivolumab 3 mg/kg N = 453	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	Difference in RFS Rates (Two-Sided 95% CI)
6-MONTH	79.6 (75.6, 83.1)	72.4 (68.0, 76.4)	7.2 (3.2, 13.5)
12-MONTH	70.4 (65.9, 74.4)	60.0 (55.2, 64.5)	10.4 (5.8, 16.5)
18-MONTH	65.8 (61.2, 70.0)	53.0 (48.1, 57.6)	12.8 (7.9, 19.0)
24-MONTH	62.6 (57.9, 67.0)	50.2 (45.3, 54.8)	12.5 (7.7, 18.4)
30-MONTH	60.4 (55.4, 65.0)	44.4 (37.6, 50.9)	16.0 (9.7, 23.8)

Kaplan-Meier-kurver for RFS er vist i Figur 1 under. Data er umodne, og der er over 50 % sensurering i begge armar. Median RFS for nivolumab er, på grunn av få pasientar og høg grad av sensurering, difor svært usikker. RFS stemte godt overeins på tvers av pre-definerte subgrupper.



Figur 1 Kaplan-Meier kurver for RFS frå CheckMate 238, 24 månaders oppfølging (EPAR)

Fjernmetastasefri overleving (DMFS) var eit eksplorativt endepunkt i CheckMate 238. Nivolumab var signifikant betre for dette endepunktet samanlikna med ipilimumab, HR 0,76 (95 % KI 0,59-0,98,  $p=0.0340$ ).

I mangel på ei direkte samanlikning mellom nivolumab og aktuell klinisk komparator (observasjon), er ein studie med ipilimumab og placebo inkludert (sjå punkt 0.) . Tabell 5 under viser resultatata for det primære endepunktet RFS og dei sekundære endepunkta OS og DMFS frå studien.

Tabell 5: Resultat frå CA184029 (henta frå STA)

		<b>Ipilimumab (n=475)</b>	<b>Placebo (n=476)</b>
	RFS		
<b>Median (months)</b>		27.6 (19.3-37.2)	17.1 (13.6-21.6)
<b>HR</b>		0.76 (0.64-0.89)	
<b>P value</b>		<0.001	
<b>1 year</b>		63.5% (59.0-67.7)	56.1% (51.5-60.5)
<b>2 year</b>		51.5% (46.7-56.0)	43.8% (39.3-48.3)
<b>3 year</b>		46.5% (41.5-51.3)	34.8% (30.1-39.5)
<b>5 year</b>		40.8% (36.0-45.6)	30.3% (26.0-34.6)
	OS		
<b>5 year</b>		65.4% (60.8-69.6)	54.4% (49.7-58.9)
<b>HR</b>		0.72 (0.58-0.88)	
<b>P value</b>		0.001	
	DMFS		
<b>Median (months)</b>		48.3 (35.5-71.6)	27.5 (21.9-34.8)
<b>5 year</b>		48.3 (43.4-53.0)	38.9 (34.3-43.5)
<b>HR</b>		0.76 (0.64-0.92)	
<b>P value</b>		0.002	
	Adverse Events		
<b>Grade 3 and 4</b>		54.1%	26.2%
<b>Treatment related deaths</b>		5	0

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

RFS som endepunkt ved adjuvant behandling er brukt i fleire studiar av kreftbehandling, så lenge det ikkje er vist negativ/skadeleg effekt på OS, og kan ventast å vere eit fornuftig endepunkt ved melanom. Fjernmetastasefri overleving (DMFS) er inkludert som eksplorativt endepunkt, og er ein god indikasjon på langtids klinisk nytte ettersom fjernmetastasar sjeldan kan kurerast. I CheckMate 238 støttar DMFS i nivolumab-behandla pasientar opp under at forlenga RFS kan ha positiv effekt på OS. Men data er svært umodne med høg grad av sensurering, og storleiken på effekten er difor svært usikker. KM-kurvane for både RFS og DMFS for nivolumab og ipilimumab skil lag, og skilnaden aukar over tid, også etter behandlinga blir stoppa ved 12 månader. Dataa frå CheckMate238 er umodne og med høg grad av sensurering. Data frå 24 månaders oppfølging viser dessutan svakare HR for nivolumab vs. ipilimumab enn

ved 18 måneders oppfølging samtidig som 24 måneders dataa er sikrere med snevrare konfidensintervall. Om denne tendensen held seg og forsterkast med ytterligere oppfølging er usikkert.

### Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen brukast relativ effekt av nivolumab samanlikna med placebo til å modellere RFS og OS for å berekne kostnadseffektiviteten til nivolumab for adjuvant behandling av melanom.

### RFS-vurdering: definisjonar

RFS er vurdert annleis i CA184029 enn i CheckMate238, som vist i Tabell 6.

Tabell 6: RFS definisjonar i CheckMate 238 og CA184029

Trial	Primary endpoint assessment	Death	Subsequent therapy
238	Investigator	Event recorded at the time of death	Patient censored at time of last disease assessment prior to receipt of subsequent therapy
029	Independent	Independent	Event recorded at the time of death

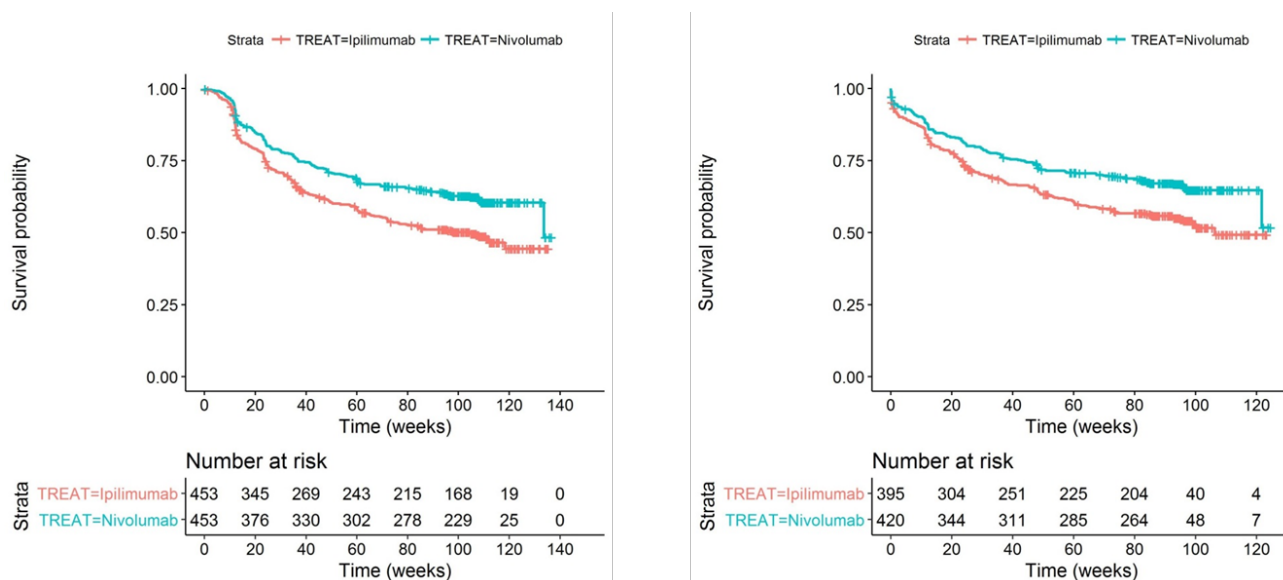
BMS har foreslått fire ulike tilnærmingar for å handtere dette:

1. Bruke definisjonen frå CA184029, som har annleis definisjon på sensurering ved etterfølgande behandling og kven som vurderer tilbakefall enn CheckMate238.
2. Bruke sensitivitetsanalyse og matche på sensurering ved etterfølgande behandling, slik at skilnaden mellom studiane blir kven som vurderer tilbakefall (BMS vel dette alternativet)
3. Bruke sensitivitetsanalyse og matche på kven som vurderer tilbakefall, slik at skilnaden mellom studiane bli sensurering ved etterfølgande behandling
4. Reanalysere RFS frå CA184029 med kriteria frå CheckMate 238 (vart aldri gjort)

Sensitivitetsanalyser av dei tre første tilnærmingane viste minimale skilnader mellom dei, og BMS valde difor å ikkje gå vidare med alternativ 4.

### Rebasing ved veke 12

Første vurdering av pasientar i CheckMate 238 var i veke 12±1 etter behandlingsstart, og BMS meiner det er naudsynt å gjere ei «rebasing» av KM-dataa for RFS ved 12 veker (med 11 og 13 veker som scenarioanalyser). For at pasientar skulle bli inkludert i vidare analyser, måtte dei ikkje ha hatt tilbakefall (eller dødd) eller blitt sensurert før 12±1 veker. Med rebasing ved 12 veker blir dermed 58 pasientar i ipilimumab-armen og 33 pasientar i nivolumab-armen som har fått tilbakefall/dødd eller blitt sensurert tatt ut av analysane. KM-dataa for dei pasientane som er igjen inngår i ITC med data frå CA184029 og parametrisert og ekstrapolert. Figur 2 viser KM-kurver frå CheckMate 238 for ITT-populasjonen og for populasjonen «rebased» ved 12 veker.



Figur 2 KM kurver frå CheckMate 238, ITT populasjon (venstre panel) og populasjon «rebased» ved 12 uker (til høgre)

For perioden fram til 12 veker estimerer BMS skilnaden mellom studiane CheckMate 238 og CA184029 med ein Cox proporsjonal hasardsmodell for ipilimumab-armen, med studie som kovariat. Pasientane inkludert i denne analysen vart sensurert ved 12 veker. Dette gir ein HR for ipilimumab frå de to studiane på 0.903, som blir brukt i modellen for perioden 0-12 veker om ein vel Bucher ITC (sjå Tabell 7). BMS kallar denne framgangsmåten piecewise modellering. I modellen blei det etter førespurnad frå Legemiddelverket lagt inn moglegheit for å velje parametrisering og framskriving av RFS-data frå behandlingstart, altså utan «rebasing» ved 12 veker.

#### Indirekte samanlikningar (ITC)

Relative effektestimater for RFS for nivolumab vs. observasjon (placebo) blei estimert med ulike metodar for ITC, oppsummert i Tabell 7. Estimater for relativ effekt av nivolumab samanlikna med placebo er berekna med HR basert på fleire ulike metodar og ligg i intervallet 0,51-0,53, marginalt dårlegare enn ved 18 månader (HR 0,49-0,52).

Tabell 7: Oppsummering av metodane for indirekte samanlikning (ITC) av RFS for nivolumab og observasjon (placebo) for data «rebased» ved 12 veker.

Metodar for indirekte samanlikning	Resultat
<b>Parametrisk modell ITC, i modellen kalt ITC (029 &amp; 238)</b>	
<p>Individuelle pasientdata (IPD) metaregresjon der data frå CheckMate 238 og CA184029 blei modellert med parametriske funksjonar (eksponentiell, generalisert gamma, Gompertz, loglogistisk, lognormal, Weibull)</p> <p>Kovariatar: Alder (&lt;65 eller ≥ 65 år), kjønn, stadium (IIIa, IIIb, IIIc eller IV) og studie (238 eller 029)</p> <p>Tilpassing av parametrisk funksjon basert på statistiske kriterier (AIC og BIC)</p> <p>Antar ikkje proporsjonal hasard mellom nivolumab og observasjon (placebo) og estimerer ingen HR</p>	<p>Loglogistisk funksjon har best statistisk tilpassing</p> <p>Alternative godt tilpassa funksjonar: Weibull, generalisert gamma eller lognormal</p> <p>Ingen HR estimert</p> <p>Parametrisk funksjon ekstrapolert</p>
<b>Bucher ITC, i modellen kalt Bucher comparison</b>	
<p>Cox proporsjonal hasardsmodeller (PH) frå CheckMate 239 og frå CA184029 estimerer HR nivolumab vs. ipilimumab og HR ipilimumab vs. Placebo, som blir brukt til å estimere relativ effekt mellom nivolumab og placebo ved Buchers metode. Fire analysar blei gjort:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ITT ujustert for kovariatar</li> <li>ITT justert for alder (&lt;65 eller ≥ 65 år), kjønn, stadium (IIIa, IIIb, IIIc eller IV)</li> <li>stadium IIIb/C ujustert for kovariatar og</li> <li>stadium IIIb/C justert for stadium, kjønn, alder (&lt;65 eller ≥ 65 år)</li> </ol> <p>Antar proporsjonal hasard</p> <p>Parametrisk funksjon (eksponentiell, generalisert gamma, Gompertz, loglogistisk, lognormal, Weibull) tilpassa den eine behandlingsarmen og HR frå Bucher analysen gir tilsvarende funksjon for den andre behandlingsarmen</p>	<p>HR (95 % konfidensintervall) for dei fire analysene:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0.5258 (0.4059, 0.6810)</li> <li>0.5316 (0.4102, 0.6889)</li> <li>0.5156 (0.3869, 0.6873)</li> <li>0.5109 (0.3831, 0.6813)</li> </ol> <p>Beste tilpassa parametrisk funksjon er ikkje skildra eller vist i dokumentasjonen</p>
<b>Bucher 2 ITC, i modellen kalt Bucher 2</b>	
<p>Parametriske kurver frå CheckMate 238 estimerer nivolumab-armen og HR frå Bucher ITC estimerer deretter placeboarmen frå CA184029.</p> <p>Antar proporsjonal hasard</p> <p>Kva analysar og kurver som er tilpassa er ikkje skildra</p>	<p>HR-storleik er ikkje skildra</p> <p>Val av denne i modellen gir anna resultat enn Bucher-metoden over</p>
<b>Samanslått Cox proporsjonal hasardsmodell (PH), i modellen kalt «Only 238»</b>	
<p>Samanslåtte data frå CheckMate 238 og CA184029 blei tilpassa ein Cox PH modell med studie-effekt inkludert. Fire analysar blei gjort:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ITT ujustert for kovariatar;</li> <li>ITT justert for alder (&lt;65 eller ≥ 65 år), kjønn, stadium (IIIa, IIIb, IIIc eller IV);</li> <li>stadium IIIb/C ujustert for kovariatar og</li> <li>stadium IIIb/C justert for stadium, kjønn, alder (&lt;65 eller ≥ 65 år)</li> </ol>	<p>HR (95 % konfidensintervall) for dei fire analysane:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0.5255 (0.4057, 0.6807)</li> <li>0.5301 (0.4091, 0.6868)</li> <li>0.5156 (0.3868, 0.6872)</li> <li>0.5168 (0.3877, 0.6889)</li> </ol>



<p>Antar proporsjonal hasard</p> <p>Parametrisk funksjon (eksponentiell, generalisert gamma, Gompertz, loglogistisk, lognormal, Weibull) tilpassa den eine behandlingsarmen og HR frå Bucher analysen gir tilsvarende funksjon for den andre behandlingsarmen</p>	<p>Beste tilpassa parametrisk funksjon er ikkje skildra eller vist i dokumentasjonen</p>
<p><b>Bayesiansk nettverksmetaanalyse (NMA) utan «rebasings» av data, i modellen kalt NMA</b></p>	
<p>Standard Bayesiansk NMA med både PH modellar og tidsvarierende modellar (TVC)</p> <p>Systematisk litteraturgjennomgang og seleksjon av studiar, samt analytisk framgangsmåte er tilfredsstillande skildra</p> <p>Inkluderte studiar er ikkje relevante i norsk praksis, ettersom majoriteten av studiane har interferon som behandling</p> <p>Analysar av effektestimater og biverknader</p>	<p>PH modell HR (95 % KI) nivolumab vs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo 0,50 (0,39; 0,65)</li> <li>- interferon 0,57 (0,43; 0,75)</li> <li>- pembrolizumab 1,14 (0,81; 1,60)</li> <li>- dabrafenib/trametinib 0,94 (0,67; 1,3)</li> </ul> <p>TVC modell endring i HR frå 3 til 36 mndr</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo 0,33-0,45</li> <li>- interferon 0,89-0,53</li> <li>- pembrolizumab 0,31-1,64</li> <li>- dabrafenib/trametinib 18,78-0,2</li> </ul>

BMS har lagt fram ulike alternativ for å berekne relativ effekt: Metaregresjon på pasientnivådata frå CA184029 og Bucher ITC, med justeringar for stadium IIIA og stadium IV pasientar. Metaregresjonen er ikkje skildra nærmare. For justere baselinerisiko for populasjonane i modellen brukar BMS ein metode kalla «corrected group prognosis method» (CGP). Metodane er ikkje tydeleg skildra og framstår som vanskeleg tilgjengeleg.

I den helseøkonomiske modellen har BMS valt Bucher-metoden, med HR på 0.903 dei første 12 vekene som skildra over, for å estimere den relative RFS-effekten for nivolumab, og parametrisk modell ITC for ipilimumab og placebo. For nivolumab er det mogleg å velje dei andre metodane i Tabell 7. For placebo er det ikkje høve til å endre input, noko Legemiddelverket antar betyr at dei parametriske kurvene for nivolumab og placebo er tilpassa saman med føresetnad om PH. BMS hevdar denne føresetnaden er oppfylt for RFS og viser til at logkumulativ hasards plott for RFS frå CheckMate 238 for nivolumab vs. ipilimumab og CA184029 for ipilimumab vs. placebo kan tyde på at PH er oppfylt for desse to sammenlikningene. Endringar i metode for ipilimumab fører ikkje til noko endring i modellen.

#### Parametrisering og framskriving

I den helseøkonomiske modellen er RFS-kurvane framskriving med vanlege parametriske overlevingskurver. Parametriske funksjonar (eksponentiell, generalisert gamma, Gompertz, loglogistisk, lognormal, Weibull) blei tilpassa og vurdert basert på statistiske kriterier, visuell vurdering, klinisk validering og langtids data frå andre kjelder. BMS valde generalisert gamma basert på tilpassing til placebo-armen i CA184029. BMS påpeiker at dette gjeld stadium III-pasientar. I modellen til BMS blir den parametriske funksjonen vekta for å matche stadium III-IV ved CGP metoden og ved å legge til stadium IV og studie som kovariatar.

### **Legemiddelverkets vurdering av effektdata i modellen**

For å estimere relativ effekt mellom nivolumab og placebo frå 12 veker, har BMS demonstrert fleire ulike tilnærmingar. Skildringar av metodane er lite transparente og til dels vanskelege å forstå. Eventuell matching av pasientdata mellom CheckMate 238 og CA184029 er ikkje mogleg å validere ettersom korkje algoritme eller resultat er lagt fram på ein transparent måte. BMS bruker éin metode for å estimere HR for RFS dei første 12 vekene og ein annan metode frå 12 veker og framover («rebasings»), og forsvarar dette med at første pasientkontroll var ved 12 veker. Det er vanleg i kreftstudiar at det går noko tid før første kontroll, og Legemiddelverket meiner dette i seg sjølv ikkje er grunn nok til å ikkje bruke heile studietida som grunnlag for berekning av relativ effekt mellom intervensjon og komparator. Det er dessutan mange hendingar og dermed stor grad av sensurering i denne perioden, og det er ikkje korrigerert for ulikskapar i populasjonane mellom CheckMate 238 og CA184029 for denne perioden. For perioden 0-12 veker er det vidare føresett proportional hazard (PH) mellom ipilimumab i CheckMate238 og ipilimumab i CA184029, og ein HR på 0.903 brukast i modellering av RFS. Metoden framstår som komplisert, og det er vanskelig å forstå kva som eigentleg er gjort. Slik Legemiddelverket forstår er denne relative effekten for ipilimumab vs. ipilimumab og ikkje nivolumab vs. observasjon (placebo). Det er vidare rimeleg å tru at storleiken for det relative effektestimaten (HR) mellom nivolumab og placebo vil indikere betre effekt (gunstigare HR) enn ei samanlikning basert på ipilimumab vs. ipilimumab og dermed eit betre resultat i den helseøkonomiske analysen. Det er dessutan mogleg å bruke effektestimaten frå NMA. NMAen baserer seg på eldre interferonstudier med andre sjukdomsstadium, og Legemiddelverket vurderer ikkje dette estimaten som noko sikrere eller relevant for norsk pasientpopulasjon.

Uavhengig av metode og føresetnadene for desse, er det grunnleggande skilnader mellom CheckMate 238 og CA184029, oppsummert i Tabell 8. Desse grunnleggande skilnadene mellom studiane introduserer stor uvisse i det relative effektestimaten for RFS mellom nivolumab og placebo.

*Tabell 8: Skilnader i studiane CheckMate 238 og CA184029*

	<b>CheckMate 238</b>	<b>CA184029</b>
Sjukdomsstadium	stadium IV (18,7 % av pasientane) saman med IIIB og IIIC, og ikkje stadium IIIA	stadium IIIA (19,6 % av pasientane) saman med IIIB og IIIC, men ikkje stadium IV
Behandlingslengd	1 år	inntil 3 år
RFS vurderingsdefinisjon	RFS vurdert av behandlande lege og pasientar sensurert før påfølgande behandling	RFS vurdert av uavhengig komité og pasientar ikkje sensurert før påfølgande behandling

Kliniske ekspertar Legemiddelverket har konferert med, meiner at stadium IV-pasientar som ikkje har teikn på sjukdom etter fullstendig reseksjon (NED) er like nok stadium IIIC til at effekten i stor grad kan overførast. Dessutan meiner dei at talet på pasientar i stadium IIIA som er aktuelle for adjuvant behandling er lite, og utslaget av 20 % stadium IIIA pasientar i analysen vil bety lite i klinisk praksis. Legemiddelverket konkluderer med at populasjonane i dei to studiane er like nok med omsyn til sjukdomsstadium for klinisk praksis.

For å vurdere kva effekten av lengre behandlingstid kunne vere, bad Legemiddelverket BMS om å sende inn oppdaterte analyser som berre inkluderer pasientar med inntil 12 månaders behandling med ipilimumab i CA184029. Få pasientar i CA184029 fekk behandling i meir enn 1 år. Sensurering ved 12 månader gav om lag same effektresultat for RFS, men meir usikkert sidan mange blei sensurert. Legemiddelverket meiner skilnad i behandlinglengde mellom dei to studiane kanskje ikkje har veldig stor innverknad på effektresultata, og viser til at faktisk median behandlinglengd for ipilimumab er tilnærma lik i begge studiane, men skilnadene i studiedesign kan likevel gi bias i dei indirekte samanlikningane.

Legemiddelverket bad om analyser der RFS frå CA184029 var definert som i CheckMate 238. BMS leverte ikkje dette, men leverte delvis tilpassa analysar som dei meiner gir så like estimat for RFS at dei hevdar fullstendig korrigert RFS frå CA184029 berre vil gje minimale endringar. Legemiddelverket meiner det er ein stor svakheit med dokumentasjonen at data frå CA184029 ikkje vart tilpassa hovudstudien CheckMate 238 i staden for omvendt, men aksepterer at dette vart for komplisert å gjere i ettertid. Sensitivitetsanalysene viste at det var relativt liten skilnad i RFS ved bruk av alternativa 1-3 over. Legemiddelverket meiner likevel at dette framleis gjer resultata for usikre.

Oppsummert meiner Legemiddelverket at effekstorleiken av RFS for nivolumab er svært usikker. Legemiddelverket meiner analysen basert på 12 vekers rebasing ikkje gir truverdige resultat. Kva metode ein vel for ITC betyr mykje for resultatet av den helseøkonomiske analysen.

### 3.4.1.2 Totaloverleving (OS)

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

OS-data frå CheckMate 238 er ikkje tilgjengelig. BMS bruker difor RFS som surrogat for OS og modellerer OS for nivolumab via ei surrogatlikning, skildra under. OS-data frå CA184029 viser at 55 % av pasientane i placeboarmen var i live etter 5 år.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Suciu *et al* (14) har føreslått ei surrogatlikning for adjuvant melanombehandling, basert på data frå studiar med interferon for stadium II-III melanom. Individuelle pasientdata frå 13 interferonstudiar blei brukt for å utleie ei regresjonslikning for estimering av HR for OS frå HR for RFS:

$$HR_{OS} = e^{(0.0106 + 0.9874 \times \ln(HR_{RFS}))}$$

BMS har i et internt arbeid (Coart *et al*) oppdatert denne likninga til å inkludere aggregerte publiserte resultat frå studiane CA184029 og COMBI-AD (13, 15), ein studie med trametinib/dabrafenib som adjuvant behandling ved BRAF-mutasjon:

$$HR_{OS} = e^{(-0.0049 + 0.7925 \times \ln(HR_{RFS}))}$$

CheckMate 238-studien inngår altså ikkje i datagrunnlaget, men likninga brukast for å berekne ein hasard ratio for OS for nivolumab vs. placebo til 0,602 basert på RFS frå Bucher ITC (HR 0,53)(sjå Tabell 7). Dette estimatet brukast i den helseøkonomiske modellen, og basert på dette relative effektestimatet blir OS-kurver parametrisert og framskrive. BMS forklarar at denne internt utvikla likninga med dei to nyare studiane inkludert, reduserer OS-effekten av nivolumab vs. placebo samanlikna med den originale likninga.

Den helseøkonomiske modellen inkluderer vidare ein moglegheit til å velje OS-modellering basert på OS-data for ipilimumab frå CA184029 i staden for surrogatlikninga. BMS meiner dette er eit konservativt OS-estimat for nivolumab.

#### Framskriving og parametrisering av RFS og OS

Ettersom korkje CheckMate 238 eller CA184029 dekker alle dei relevante stadia (stadium III-IV), har BMS lagt følgjande til grunn for å berekne RFS, OS og PRS (overleving etter tilbakefall):

- Nivolumab har lik effekt på alle sjukdomsstadium
- Resekterte stadium IV-pasientar utan teikn på sjukdom (NED) er like nok stadium IIIC-pasientar til at tilsvarende OS og RFS kan forventast
- Pasientar med stadium IIIA har ikkje endra seg mellom CA184029 og CheckMate 238
- Den mest relevante populasjonen er CheckMate 238 så lenge sjukdomsstadium og studie er kontrollert for i statistiske analyser

BMS har i modellen lagt inn høve til langtidskorreksjon av OS-estimatet basert på anten dei oppdaterte (5) eller tidlegare American Joint Committee on Cancer staging (AJCC)-data (19). Begge datasetta tar utgangspunkt i stadium III for å estimere langtidsoverleving, som er ekstrapolert med parametriske kurver. Langtidsdata blir også lagt til RFS-kurva med ein hasardrate. Denne HRen er kan anten derivertast frå ein eldre IFN-studie som samanliknar OS og RFS frå år 5 og framover (20) eller leggst inn manuelt. Andelen pasientar som får tilbakefall eller som dør utan tilbakefall er basert på IFN-studien og er brukt frå spesifisert tidspunkt (frå 10 år i BMS sitt basecase).

#### **Legemiddelverkets vurdering av effektdata for OS i modell**

OS data for nivolumab finst ikkje på noverande tidspunkt. Modelleringa av OS er statistisk svært omfattande og baserer seg på eit internt dokument frå BMS, vidareutvikla frå Suci et al (14). Dokumentet til BMS er ikkje validert og fagfelleurdert. Det er vesentlege grunnleggande skilnader mellom studiane som inngår i utforminga av surrogatlikninga, ettersom det er inkludert mange studiar med interferonbehandling, som inkluderer stadium II, og COMBI-AD, som inkluderer en populasjon med stadium III melanom og påvist BRAF-mutasjon. Ettersom interferon ikkje er i bruk til adjuvant melanombehandling og interferonstudiane er relativt gamle slik at etterfølgande behandlinga av og dermed potensielt OS for desse pasientane er vesentleg annleis, er relevansen til norsk klinisk praksis tvilsam.

Legemiddelverket kan ikkje godta surrogatlikningar som grunnlag for å etablere relativ effekt. Suci et al påpeikar at resultatata ikkje direkte kan overførast til annan behandling enn IFN, og at primær effekt må ha ein viss storleik for at surrogatforholdet skal gjelde. Vidare listar Davies et al (21) fleire grunnar til å vere forsiktig med surrogatforhold:

- data som støttar forhold mellom PFS/TTP og OS varierer i same krefttype og mellom krefttypar.
- sjølv med gode data og «prov» er det usikkert korleis forholdet kan konverterast til eit forhold mellom PFS og OS som kan kvantifiserast i ein CUA/CBA-modell (22).

- analysar basert på surrogatforhold mellom PFS og OS må støttast av transparente forklaringar på korleis forholdet er kvantifisert, inkludert sensitivitsanalyser og systematisk gjennomgang av arbeid som evaluerer tilsvarande PFS-OS-forhold.

Davis et al vurderer surrogatforhold for PFS/TTP og OS. Legemiddelverket meiner dei same atterhalda inntil vidare òg må gjelde korrelasjonen mellom RFS og OS. Legemiddelverket vurderte moglegheita for å bruke OS for ipilimumab frå CA184029. Då blir OS-effekten av nivolumab berre basert på ipilimumab vs. placebo effekten utan omsyn til skilnader i både studiedesign, populasjon og påfølgande behandling. Korleis dette ville slå ut for nivolumab er usikkert, men skilnader i påfølgande behandling kan potensielt overestimere den relative effekten av nivolumab vs. placebo fordi det er meir effektive behandlingar ved tilbakefall tilgjengeleg no enn då CA184029 vart gjennomført.

Resultata frå den helseøkonomiske analysen er i tillegg svært kjenslevar for endringar i OS framskriving og bruk av OS frå CA184029 aleine gir ein auke på vel 260 000 NOK per QALY. Saman med mindre endringar i RFS-estimatet og utan langtidsjustering av OS- og RFS-data, er auken i storleiksorden 500 000 NOK per QALY.

#### **3.4.1.3 Legemiddelverkets oppsummerande vurdering av effekt**

Legemiddelverket har fått fleire nye analysar og modellar med ulike val og føresetnader for å vurdere relativ effekt av nivolumab samanlikna med placebo. BMS har gjort diverse tilleggsanalyser på førespurnad frå Legemiddelverket, og har levert inn ny informasjon og dokumentasjon fortløpande. Legemiddelverket vil likevel påpeike at dokumentasjonen framleis står fram som unødvendig komplisert og vanskeleg tilgjengeleg.

OS-data var ikkje tilgjengeleg ved 24-månaders datakutt, men KM-kurvane for både RFS og DMFS for nivolumab og ipilimumab skil lag, og skilnaden aukar over tid, også etter behandlinga blir stoppa ved 12 månader. Legemiddelverket meiner at dei positive RFS-data viser god effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og førebelse data frå denne og andre studiar(13, 15), peikar mot at forlenga tid til tilbakefall også betyr forlenga OS. Resultata frå COMBI-AD viser at sjølv om dataa er svært umodne, har adjuvant behandling med dabrafenib/trametinib en meireffekt på OS samanlikna med placebo. Om vi akseptere denne samanhengen mellom forlenga RFS og OS, kan vi også forvente forlenga OS ved adjuvant behandling med nivolumab. Med det tilgjengelege datagrunnlaget er det likevel vanskeleg å slå fast kor stor langtidsoverlevingsgevinsten vil vere. Legemiddelverket meiner at det er sannsynlig at nivolumab har en effekt på OS samanlikna med placebo, men at storleiken ikkje kan kvantifiserast basert på andre studiar og RFS til bruk i en helseøkonomisk modell. OS data frå CheckMate er difor naudsynt.

I lys av utfordringane med dei indirekte samanlikningane, meiner Legemiddelverket at relativ effekt for RFS av nivolumab samanlikna med placebo er svært usikker. Studiedata frå CheckMate238 viser likevel at nivolumab har ein signifikant betre RFS enn ipilimumab, sjølv om data framleis er umodne, men RFS-data aleine er ikkje nok til å berekne kostnadseffektivitet. Det er ikkje tilstrekkeleg OS-data for nivolumab. Difor er det svært stor uvissheit knytt til berekning av inkrementell kostnadseffektivitetsratio. Fram til det finst data for OS frå ChecMate 238, eller andre relevante data for adjuvant behandling med immunterapi,

kan ikkje Legemiddelverket med dagens helseøkonomiske metodar berekne kostnadseffektiviteten ved adjuvant behandling.

### 3.4.2 Biverknader

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Biverknadsførekomsten for nivolumab (frå Check Mate 238) var dobbelt så høg som for observasjon (frå CA184029). Av pasientane som fekk nivolumab, opplevde 25,4 % å få biverknader, 14,4 % fekk biverknader på grunn av behandlinga, og 4,6 % måtte avslutte behandling med nivolumab grunna biverknader.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Biverknadene rapportert i CheckMate 238 er oppsummert i Tabell 9 og CA184029 i Tabell 10.

*Tabell 9: Uønskte hendingar av grad 3 eller 4 for intervensjonen (nivolumab) rapportert i CheckMate238. Henta frå STA*

	Study 1 CheckMate 238	Is the AE used in the model? (Yes/No)
Any AE	115 (25.4)	N/A
Treatment-related AE	65 (14.4)	N/A
Fatigue	2 (0.4)	No
Diarrhoea	7 (1.5)	Yes
Pruritus	0 (0)	No
Rash	5 (1.1)	Yes
Nausea	1 (0.2)	No
Arthralgia	1 (0.2)	No
Asthenia	1 (0.2)	No
Hypothyroidism	1 (0.2)	No
Headache	1 (0.2)	No
Abdominal pain	0 (0)	No
Increase in ALT level	5 (1.1)	Yes
Increase in AST level	2 (0.4)	No
Maculopapular rash	0 (0)	No
Hypophysitis	2 (0.4)	No
Pyrexia	0 (0)	No
Any AE leading to discontinuation	21 (4.6)	N/A
Treat-related AE leading to discontinuation	16 (3.5)	N/A

*Tabell 10: Uønskte hendingar for av grad 3 eller 4 komparator (placebo) rapportert i CA184029. Henta frå STA.*

	Study 2 CA-184-029	Is the AE used in the model? (Yes/No)
Any immune-related AE	13 (2.7)	N/A
Any dermatologic event	0 (0)	N/A
Rash	0 (0)	Yes
Any gastrointestinal event	4 (0.8)	No
Diarrhoea	2 (0.4)	Yes

	Study 2 CA-184-029	Is the AE used in the model? (Yes/No)
Any immune-related AE	13 (2.7)	N/A
Colitis	2 (0.4)	No
Any endocrine-system event	1 (0.2)	No
Hypophysitis	0 (0)	No
Any hepatic event	1 (0.2)	No
Increase in liver-enzyme levels	0 (0)	Yes
Any neurologic event	0 (0)	N/A
Other	8 (1.7)	No

### Innsendt helseøkonomisk modell

Biverknadene i modellen er henta frå Tabell 9 og Tabell 10. Alle biverknader gradert som 3+ med førekomst over 1 % er inkludert.

### Legemiddelverkets vurdering

Biverknadene i CheckMate 238 og CA184029 er klassifisert ulikt og er difor ikkje eigna til direkte samanlikning av biverknadsførekomst. Ein av fire pasientar opplevde biverknader av grad 3 eller 4 med nivolumab-behandling, og fem prosent av pasientane som vart behandla med nivolumab avslutta behandlinga grunna grad 3 eller 4-biverknader. Nettverksmetaanalysen til BMS viser at for grad 3 og 4 biverknader og behandlingsstopp grunna biverknader, er det svært liten skilnad i for nivolumab samanlikna med observasjon (biverknadsførekomst: OR 1,09 (0,74-1,61), behandlingsstopp: OR 1,46 (0,83-2,54)). Legemiddelverket godtar biverknadene rapportert for nivolumab i Check Mate 238.

### 3.4.3 Helsenytte/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

I sitt basecase bruker BMS livskvalitetsdata samla inn i CheckMate 238 ved hjelp av det generiske instrumentet EQ-5D-3L. I modellen blir verdiar for livskvalitet (nytteverdiar) for helsetilstandane progresjonsfri tilstand (recurrence free) og post progresjon-tilstand (post recurrence) brukt. Dei same verdiane blir brukt for både komparatorpopulasjonen og for intervensjonspopulasjonen. Verdiar for tapt nytte ved biverknader er og lagt inn, og er basert på kjelda Middleton *et al.*(23). EQ-5D-dataa blir justert ved hjelp av ein mixed effekt regresjonsmodell med følgande kovariatar: behandlingstype, status for tilbakefall, sjukdomsstadium, og interaksjonen mellom behandling og tilbakefall.

For å validere nytteverdiene brukt i modellen utførte BMS i august 2017 eit systematisk litteratursøk for å identifisere publiserte livskvalitetsstudiar assosiert med melanom. Følgande databasar blei brukt i søket:

- Embase
- Cochrane-biblioteket, inkludert:
  - Health Technology Assessment database (HTAD)
  - National Health Service Economic Evaluation Database (NHSEED)
- Medline (inkludert Medline in-process)
- EconLit (EBSCO.com)

Søket resulterte i funn av tre studiar vurdert som relevante:

- Hillner, Kirkwood et al 1997 [REF]
- Crott, Ali et al 2004(24)
- Middleton, Atkins et al 2017(23)

Av disse var det ifølge BMS berre Middleton et al 2017 som var eigna for modellen. BMS grunngjer dette med studiealder, tilgang på pasientdata, og usikkerheit.

I studiane ble det også samlet inn livskvalitetsdata ved bruk av QLQ-C30-spørreskjema QLQ-C30, og desse dataa blei så omsett til EQ-5D ved hjelp av ein mapping algoritme frå Longworth et al 2001(25), basert på preferansevekter frå UK. Resultatet blei, likeeins som EQ-5D-data frå CheckMate 238, justert med mixed regresjon og dei same kovariatane.

Resultata frå det systematiske litteratursøket, dei mappa QLQ-C30, og EQ-5D blei samanlikna, sjå Tabell 11.

Tabell 11: Oversikt over nyttevektene (frå BMS' innsendte STA)

Intervention	Observed EQ-5D from regression model	Mapped EQ-5D from the regression model	(Middleton, Atkins et al. 2017)
<b>Recurrence-free state</b>			
Nivolumab	0.86	0.85	0.89
Observation	0.85	0.84	
<b>Post-recurrence state</b>			
Nivolumab	0.77	0.77	0.62
Observation	0.78	0.78	

Abbreviations: EQ-5D=EuroQoL five dimensions

### Innsendt helseøkonomisk modell

EQ-5D-data frå CheckMate 238 blir brukt i BMS base case som kjelde til nyttevektene i recurrence free-state og post-recurrence state, mens QLQ-C30 frå begge studiene (CheckMate 238 og CA180429) og frå litteraturkjelda Middleton et al 2017 (23) kan veljast i scenarioanalyser. I modellen blir nyttevekta observert i nivolumabarmen brukt for både nivolumab og observasjon (komparator). Negative nyttevekter for biverknader er henta frå Middleton et al (23).

I modellen er nytteverdiane i Tabell 12 tatt med.



Tabell 12: Nytteverdier brukt i modellen

<b>Tilstand</b>	
<b>RFS</b>	<b>0,86</b>
<b>PFS</b>	<b>0,77</b>
<b>Diarrhoea</b>	<b>-0,090</b>
<b>Rash</b>	<b>-0,080</b>
<b>Increased ALT levels</b>	<b>-0,110</b>

Nytteverdien for AE blir multiplisert med observert frekvens frå studien og den estimerte varigheita (18 dagar), for så å bli fordelt utover alle dagane i dei 12 månadane behandlinga pågår.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner det er ein styrke i den innsendte helseøkonomiske analysen at nyttevektene i hovudsak er henta direkte frå CheckMate 238. At dei mappa nyttevektene og dei observerte stemmer godt over eins er òg ein styrke. I metodevurderingane av pembrolizumab, nivolumab og kombinasjonen nivolumab/ipilimumab, alle til førstelinjebehandling av pasientar med avansert melanom, var nyttevektene brukt for pasientar etter progresjon høvesvis 0,70, 0,728 og 0,767 (18, 26, 27). Dette samsvarar med nyttevekta valt for PFS her. Legemiddelverket støttar at dei same nyttevektene blir brukt for begge armar i modellen, og Legemiddelverket godtar helsenyttvektene i BMS` basecase.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen samanliknast nivolumab monoterapi til adjuvant behandling av vaksne med melanom med involvering av lymfeknutar eller metastatisk sjukdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon, med observasjon (ingen aktiv behandling). I analysen som vart levert inn av BMS inngår berekningar av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

### 4.1 MODELL, METODE OG FØRESETNADER

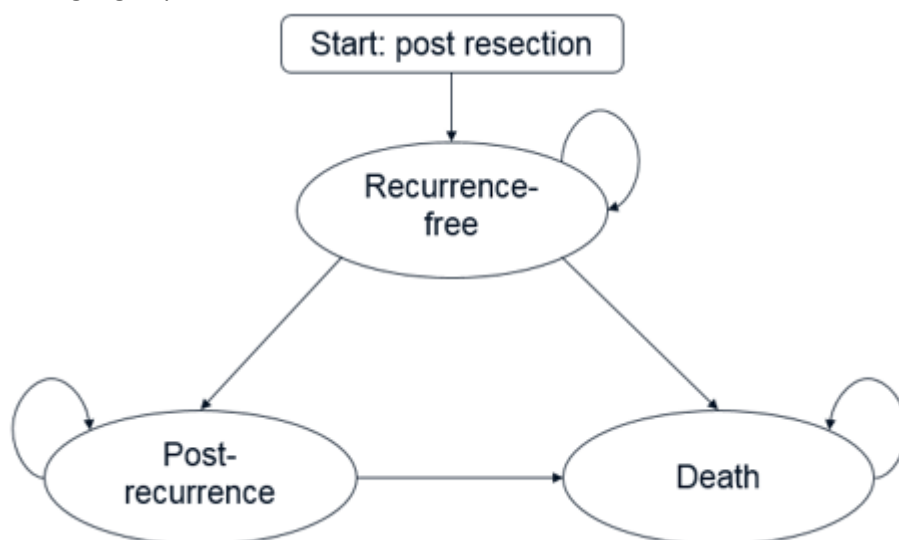
#### Skildring av modellen

For å belyse kostnadseffektiviteten av adjuvant behandling med nivolumab har BMS levert inn ein cost utility analyse (CUA). Til den økonomiske modelleringa brukast ein Markov modell med tre stadier/helsetilstandar:

- recurrence free (utan tilbakefall, RF)
- post recurrence (etter tilbakefall, PR)
- død

I BMS' basecase går modellen i 25 år med ei sykluslengd på 28 dagar. Populasjonen går inn i modellen (Figur 3) etter at dei har gjennomgått fullstendig reseksjon av melanom, og alle startar i helsetilstanden utan tilbakefall (RF). Etter kvar syklus kan pasientane i modellen enten bevege seg til ein annan helsetilstand eller bli verande i same tilstand. Død er modellert som eit absorberande stadium. Til kvar helsetilstand er det knytt både kostnader og verdiar for helserelatert livskvalitet i den aktuelle helsetilstanden.

Ein kan i den økonomiske modellen velje mellom fire ulike Markov modellar (Markov 0, 1, 2 og 3). Alle Markov modellane følger strukturen som er skildra over, og pasientane beveger seg i modellane etter same mønster. Dei fire ulike variantane skil seg frå kvarandre ved å ha ulike overgangssannsyn, særskild ved overgang til post recurrence survival.



Figur 3: Helseøkonomisk modell

For å modellere korleis pasientane beveger seg gjennom modellen, det vil seie for å estimere overgangssannsyna mellom dei ulike helsetilstandane i modellen, trengs data for både RFS og OS. RFS-data hentast frå dei indirekte samanlikningane. I modellen kan ein velje kva for indirekte samanlikning ein vil nytte for å estimere den relative effekten på RFS. Vala er «ITC(029 &238)», «Bucher comparison», «Bucher 2», «NMA» og «238 only», sjå Tabell 7.

For OS ved adjuvant behandling med nivolumab finst det førebels ingen data. BMS har difor lagt fram ulike alternativ for å estimere relativ effekt-forholdet mellom nivolumab og observasjon (placebo) for OS. I hovudsak kan ein i større eller mindre grad velje å nytte OS data frå CA-184029 eller å nytte ei surrogatlikning for å berekne OS i dei ulike Markov-versjonane i modellen. Sjå vurdering i kapittel 3.4.1.

Dei ulike variantane av Markov-modellane og ITC-ane i den økonomiske modellen gir ulike overgangssannsyn mellom helsetilstandane i modellen. Dette gir svært ulike resultat i den økonomiske analysen.

## 4.2 KOSTNADER (INNDATA)

### Direkte kostnader

#### Innsendt dokumentasjon

BMS har levert inn dokumentasjon på legemiddelkostnader både for adjuvant behandling, og legemiddelbehandling, kirurgi og stråling ved tilbakefall, administrasjonskostnader, kostnader for monitorering og oppfølging av sjukdommen, kostnader for uønska hendingar og for terminal pleie.

Legemiddelprisane (maks. AUP, eks. mva) er henta frå Legemiddelverkets prisdatabase. Nivolumab er tilgjengeleg i ein styrke (10 mg/mL) og i to storleikar (hetteglas á 4 mL og 10 mL). Dosen er 3 mg/kg kvar andre veke, og BMS bruker «methods of moments», basert på vekta til europeiske pasientar i CA184029 og CheckMate238, for å estimere forbruk og ta omsyn til svinn. Gjennomsnittleg vekt brukt i modellen er 80 kg, det vil seie 240 mg nivolumab per administrering. Metoden legg ikkje deling av hetteglas til grunn. Behandlingslengda er maksimum 12 månader. I modellen brukast eit gjennomsnittleg antall dosar basert på studien data frå CheckMate 238, dette resulterte i eit gjennomsnittleg forbruk på [REDACTED] dosar. Tabell 13, Tabell 14 og Tabell 15 listar kostnadene BMS har lagt til grunn i sitt basecase.

Tabell 13: Oversikt over kostnader (NOK, maks AUP, eksl. MVA) for pakningar og forbruk av nivolumab

Pakningsstorleik	Dosering	Konsentrasjon	Administrasjonsfrekvens	Tal på hetteglas per administrering	Pris per hetteglas
40 mg/4 mL	3 mg/kg	10 mg/mL	IV kvar 2. veke	1	4312,32
100 mg/10 mL	3 mg/kg	10 mg/mL	IV kvar 2. veke	2	10732,16

Tabell 14: Kostnader ved administrasjon av nivolumab (NOK)

Kostnad		Pris	Referanse
Administrasjonskostnad		1787,69	Legemiddelverkets kostnadsdatabase (2013), justert til 2018-prisar.
Kostnad ved tapt fritid	Reise (1 time)	224,4	
	Infusjon (1 time)	224,4	
<b>Totalt</b>		<b>2236,49</b>	

Tabell 15: Kostnader ved monitorering (NOK)

	Månadleg ressursbruk				Kostnad	Ref
	År 1	År 2	År 3-5	År 5+		
Onkolog/kirurg	0,33	0,33	0,17	0	2200	Innsats
Dermatolog	0,33	0,33	0,17	0	3418	Aleris
PET-CT	0,08	0,08	0,03	0.08 in recurrence free and local/regional recurrence, otherwise 0	34000	Aleris
Ultralyd	0,33	0,33	0,11	0	2470	Aleris

Kostnader ved død og terminal pleie, setter BMS til 45 795 NOK basert på ein kombinasjon av DRG-kodar for alvorleg hudsjukdom, DRG 273, palliativ dagbehandling, DRG 959W, og poliklinisk konsultasjon vedrørende svulstar i hud og underhud, DRG 090C.

Dei biverknadene som er gradert som 3+ med førekost over 1 % i frå Check Mate 238 og CA 184029 studiane er inkludert med tilhøyrande kostnader i modellen. Dette gjeld for diaré, utslett og auka ALT nivå i blod.

I følgje norske klinikarar som Legemiddelverket har konsultert vil tilbakefall som oppstår etter avslutta adjuvant behandling bli behandla likt hos pasientane uavhengig av om dei har fått ei adjuvant legemiddelbehandling eller ikkje. Kostnader til behandling ved tilbakefall er difor basert på gjeldande norsk behandlingspraksis ved metastatisk melanom. Tabell 16 listar anslått marknadsdel for dei ulike behandlingalternativa i norsk klinisk praksis.

Tabell 16: Etterfølgande behandling ved tilbakefall

Etterfølgande behandling	Marknadsandel	
	BMS' anslag	SLV eksperts anslag
Dabrafenib + trametinib	20 %	10-20 %
Pembrolizumab/nivolumab	50 %	50 %
Ipilimumab + nivolumab	30 %	30 %

Dei samla kostnadene i BMS sitt basecase er presentert i Tabell 17.

Tabell 17: Samla kostnader for kvar pasient i kvar behandlingsarm i BMS sitt basecase (maks. AUP NOK, eks. mva.)

Kostnader (NOK)	Nivolumab	Observasjon	Differanse
Totalkostnader	<b>1 400 109</b>	<b>907 451</b>	<b>492 658</b>
Adjuvant legemiddel	529 242	0	529 242
Administrasjon	35 093	0	35 093
Etterfølgande behandling	470 012	628 270	-152 258
Biverknader	247	59	188
Monitoring av sjukdommen	340 397	246 865	93 533
Terminal pleie	25 117	32 258	-7 140

### 4.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Modell-strukturen er i utgangspunktet ein vanleg Markov-modell som modellerer ulike tilstander med eksplisitte overgangssannsyn for korleis pasientane beveger seg mellom desse. Modelltypen er godt kjent frå litteraturen og brukt i mange tidlegare metodevurderingar. Innanfor onkologi er såkalla partitioned survival-modellar oftare brukt. Sidan CheckMate 238 manglar OS-data, er det ønskeleg med ein modell med stor grad av fridom til å variere ekstrapolering av langtidseffektar (RFS, OS) for å undersøke ulike scenario. Legemiddelverket meiner Markov-strukturen er godt eigna til dette og aksepterer valet av modellstruktur.

Modellen inneheld mange valmoglegheiter og funksjonar, inkludert nokre som ikkje verkar å vere i bruk. Fleire av funksjonane er ikkje skildra i innsendt skriftleg materiale. Legemiddelverket meiner dette gjer den fysiske modellen/reknearket unødige komplisert og lite transparent. BMS har stilt opp på møter for å gå gjennom modellen, og har levert oppdateringar i tråd med det Legemiddelverket har etterspurt. Likevel har det vore svært vanskeleg og tidkrevande å sette seg inn i modellen. Legemiddelverket meiner at modellen med fordel kunne ha vore enklare oppbygd.

Indirekte samanlikningar er generelt hefta med fleire usikkerheitsmoment enn direkte samanlikningar. I dei innleverte indirekte samanlikningane i denne metodevurderinga er det dessutan grunnleggande skilnader mellom studiane som går inn i den indirekte samanlikninga. Sjølv om det er gjort fleire forsøk på å justere for desse ubalansane i datagrunnlaget, meiner Legemiddelverket at resultatane av BMS' ITC ikkje er pålitelege nok til at resultatane kan generaliserast, og RFS forblir for usikker. Uavhengig av kva for ein av dei føreslåtte indirekte samanlikningane ein legg til grunn for å estimere relativ effekt for RFS for nivolumab samanlikna med observasjon (placebo), blir difor resultatane frå den helseøkonomiske analysen for usikre (sjå punkt 3.4.1.)

Det same gjeld for OS. Til trass for ulike metodar for å estimere OS, meiner Legemiddelverket at ein ikkje kan sjå vekk i frå det grunnleggande problemet at det ikkje er data for OS tilgjengeleg (sjå punkt 3.4.1.2). Framskrivinga av OS blir usikker ettersom det ikkje finst kliniske data for nivolumab ein kan ta utgangspunkt i. Dette gjer det vanskeleg å validere storleiken på den relative effekten i klinisk praksis. Etter Legemiddelverkets meining er det svært usikkert både kva relativt effektestimert for RFS og kva estimert for OS som er mest sannsynleg.

I firmaets base case er det estimert ein IKER på om lag 205 000 NOK (AUP pris, utan mva.) (Tabell 18). I dette scenarioet etablerast RFS forholdet på bakgrunn av Bucher ITC (HR 0,53) og den modifiserte likninga frå Suci (14) brukast for å framskrive OS.

Tabell 18: Kostnad per pasient i kvar arm per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. BMS' base case med dagens maks. AUP eks mva.

	<b>Nivolumab</b>	<b>Observasjon</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	1 400 109	907 451	492 658
Totale QALYs	7,91	5,50	2,41
<i>Utan tilbakefall</i>	5,86	3,39	2,47
<i>Etter tilbakefall</i>	2,05	2,11	-0,06
Totale leveår	9,59	6,75	2,84
<i>Utan tilbakefall</i>	6,89	3,98	2,91
<i>Etter tilbakefall</i>	2,70	2,77	-0,07
Merkostnad per vunnet QALY	204 718		
Merkostnad per vunnet leveår	173 471		

Legemiddelverket meiner likevel ikkje, grunna punkta omtalt i kapittel 3.4.1, at dette scenarioet er troverdig nok til å trekke slutningar frå. Om en endrar på eit par sentrale parameter som omhandlar klinisk effekt i modellen, og dermed modellering og framskrivinga av klinisk effekt, endrar IKER seg mykje. Legemiddelverket har sett på fleire ulike scenario i modellen, og får IKER-verdiar frå 200 000 NOK per QALY og til om lag 900 000 NOK per QALY, utan at det er mogleg å avgjere kva som er det mest troverdige scenarioet gitt tilgjengelege kliniske data.

Ettersom dei kliniske inndata som modellen baserer seg på er så usikre, vurderer Legemiddelverket at det ikkje er mogleg å etablere nokon truverdige IKER i denne vurderinga. Til det er usikkerheita for høg. Legemiddelverket har difor ikkje validert eller godkjent dei andre data som går inn i modellen, slik som kostnadene og verdiane for helsenytt og helsetap.

#### **4.3.1 Inkrementell kostnadseffektivitetsratio**

Legemiddelverket vel med bakgrunn i vurderingane over å ikkje etablere nokon hovudanalyse med tilhøyrande IKER. Vi finn at det ikkje er tilstrekkeleg kliniske data til å berekne kostnadseffektiviteten av den adjuvante behandlinga med nivolumab. Legemiddelverket meiner likevel at det innleverte datagrunnlaget viser at adjuvant behandling ved stadium III og IV melanom har ein positiv effekt på RFS. Historiske data og førebelse data frå denne og andre studiar, peikar mot at forlenga tid til tilbakefall også betyr forlenga OS. Ein sannsynleg storleik på denne effekten er derimot svært vanskelige å estimere med den dokumentasjonen Legemiddelverket har fått tilgang til. I adjuvant setting kan ein måtte vente lenge på modne OS-data, og ein bør vurdere å bruke andre endepunkt, slik som RFS og DMFS, i helseøkonomiske vurderingar.

## 5 BUDSJETTKONSEKVEN SAR

---

Budsjettverknaden for år 1-5 etter innføring basert på føresetnaden om at metoden vil bli tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er berekna. Vi ser difor på to scenario:

- A) Metoden blir tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikkje tilrådd for bruk.

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknadene i dei to scenarioa. For meir informasjon om føresetnadene som er lagt til grunn for budsjettberekningane, sjå Appendiks 2: Budsjettberekningar.

### Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnadne over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Opdivo (nivolumab) vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 134 millionar NOK (maks. AUP, inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla. Tilsvarande berekning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører ein budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK det femte budsjettåret.

### Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas totale budsjett:

Legemiddelverket meiner det er truleg at det totalt sett vil gje økte budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetjenesta å ta i bruk nivolumab som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV, grunna legemiddelkostnadane for den adjuvante behandlinga. Om det viser seg at bruk av adjuvant behandling fører til unngåtte tilbakefall, vil det medføre ein reduksjon i dei auka budsjettkonsekvensane. Det fins ikkje data enno som bekrefter ei slik innsparing, og det er ikkje mogleg å seie noko om kva storleik ein slik eventuell reduksjon i behandlingutgifter vil ha.



## 6 OPPSUMMERING

---

Legemiddelverket meiner at dei positive RFS-data viser god effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og førebelse data frå denne og andre studiar, peikar mot at forlenga tid til tilbakefall også betyr forlenga OS. Om vi akseptere denne samanhengen mellom forlenga RFS og OS, kan vi også forvente forlenga OS ved adjuvant behandling med nivolumab. Med det tilgjengelege datagrunnlaget er ikkje tilstrekkeleg til å slå fast kor stor langtidsoverlevingsgevinsten vil vere.

80 % av tilbakefall i den aktuelle pasientgruppa skjer innan 3 år. Om ein lang RFS dermed indikerer at adjuvant behandling gir færre tilbakefall, vil forhindring av tilbakefall kunne gje ein gevinst utover forlenga tid til RFS og OS. Fleire i fagmiljøa støtter ei slik hypotese, utan at det per i dag fins data som bekrefter hypotesen. På den andre sida finst det heller ikkje data som viser ei opphopning av tilbakefall berre utsett i tid for pasientane som fekk adjuvant behandling. Med det innleverte datagrunnlaget kan ikkje Legemiddelverket slå fast om det er ei slik gevinst ved unngåtte tilbakefall, og heller ikkje ein eventuell storleik på denne.

Legemiddelverket meiner, basert på utfordringane med dei indirekte samanlikningane, at relativ effekt for RFS av nivolumab samanlikna med placebo er for usikker. Studiedata frå CheckMate238 viser likevel at nivolumab har ein signifikant betre RFS enn ipilimumab, sjølv om data framleis er umodne, men RFS-data aleine er ikkje nok til å berekne kostnadseffektivitet. For nivolumab finst førebels ikkje OS-data. Følgeleg er det svært stor uvissheit knytt til berekninga av inkrementell kostnadseffektivitetsratio. Inntil OS-data frå ChecMate 238 eller andre relevante data for adjuvant behandling med immunterapi er tilgjengeleg, kan ikkje Legemiddelverket berekne ein truverdig IKER.

Legemiddelverket har utarbeidd eit eige notat med samla presentasjon av data frå og vurderingar av dei tre aktuelle metodevurderingane av adjuvant behandling av melanom stadium III og IV. Legemiddelverket meiner dei tre behandlingane bør sest i samanheng for best mogleg beslutningsgrunnlag.

Statens legemiddelverk, 23-05-2019

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

saksutredere  
Anette Grøvan  
Randi Krontveit  
Tove Ragna Reksten

## REFERANSAR

---

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2016 2017 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106-070218.pdf>.
2. Kreftregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for føflekkreft - Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak 2016 [Available from: [https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/14\\_arsrapport\\_2016\\_foflekkreft.pdf](https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/14_arsrapport_2016_foflekkreft.pdf).
3. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo* (Athens, Greece). 2014;28(6):1005-11.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2005;41(1):45-60.
5. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(6):472-92.
6. D. Michal Freedman, Barry A. Miller, Tucker MA. Chapter 13: New Malignancies Following Melanoma of the Skin, Eye Melanoma, and Non-melanoma Eye Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006.
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer 2018 [7:[Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1427/IS-2664Handlingsprogram%20maligne%20melanomer%206%20utgave%20retting%20av%20maligne%20tekt%20i%20publisert%20version%20-%20umerket.pdf>.
8. Ben-Ami E, Schachter J. Adjuvant treatment for stage III melanoma in the era of targeted medicine and immunotherapy. *Melanoma Manag*. 2016;3(2):137-47.
9. European Medicines Agency. Preparatomtale - Opdivo 2018 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf).
10. Zitvogel L, Kroemer G. Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1223-5.
11. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824-35.
12. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522-30.
13. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-55.

14. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(1).
15. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-23.
16. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018:Jco1801219.
17. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Placebo treatment versus no treatment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1):Cd003974.
18. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab til behandling av avansert melanom 2015 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda\\_melanom\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_melanom_2015.pdf)].
19. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
20. Agarwala SS, Lee SJ, Yip W, Rao UN, Tarhini AA, Cohen GI, et al. Phase III Randomized Study of 4 Weeks of High-Dose Interferon-alpha-2b in Stage T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO, and T1-4N1a-2a (microscopic) Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol*. 2017;35(8):885-92.
21. Davis S, Tappenden P, Cantrell A. NICE Decision Support Unit Methods Development. A Review of Studies Examining the Relationship between Progression-Free Survival and Overall Survival in Advanced or Metastatic Cancer. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) unless otherwise stated. All rights reserved.; 2012.
22. Taylor RS, Elston J. The use of surrogate outcomes in model-based cost-effectiveness analyses: a survey of UK Health Technology Assessment reports. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(8):iii, ix-xi, 1-50.
23. Middleton MR, Atkins MB, Amos K, Wang PF, Kotapati S, Sabater J, et al. Societal preferences for adjuvant melanoma health states: UK and Australia. *BMC cancer*. 2017;17(1):689.
24. Crott R, Ali F, Burdette - Radoux S. Cost-Utility of Adjuvant High - Dose Interferon Alpha Therapy in Stage III Cutaneous Melanoma in Quebec. *Value in Health*. 2004;7(4):423-32.
25. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2014;18(9):1-224.

26. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved avansert melanom 2017 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_malignt%20melanom\\_2017.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_malignt%20melanom_2017.pdf)]

27. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til behandling av malignt melanom 2015 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo\\_melanom\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_melanom_2015.pdf)].

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter vanligvis en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling. I denne saken har ikkje Legemiddelverket laga noko økonomisk analyse der ein kan hente dei nødvendige data til ein slik kvantitativ bergening frå, og det er derfor ikkje gjort beregningar av alvorsgraden frå Legemiddelverkets side i denne saken. Imidlertid har Legemiddelverket behandlet flere andre saker der man metodevurderer legemidler til pasienter med malignt melanom hvor det er beregnet ein alvorsgrad, og Legemiddelverket har brukt desse bergeningane til å estimere alvorsgrad i denne saka. Legemiddelverket estimerer at alvorsgraden uttrykka i det absolutte prognosetapet for dei aktuelle pasientane ligg truleg rundt/rett over 10 QALY, se punkt 1.3.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder kan være studiedata, registre eller klinikarar.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>2</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>3</sup> og Burström et al (2001)<sup>4</sup>. Tabell 20 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

---

<sup>2</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

<sup>3</sup> Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

<sup>4</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Tabell 19: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	XX
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$\text{QALY}_{SA}$	XX
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	XX
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>XX</b>

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helse relaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

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

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

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

<sup>5</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 20: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREKNINGAR

### A2.1 Budsjettkonsekvensar

Budsjettkonsekvensane delast i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetensta
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetensta

### A2.2 Estimat av tal på pasientar som er aktuelle for behandling

Budsjettberekningane tek føre seg adjuvant behandling til pasienter innanfor alle dei stadia som nivolumab har marknadsføringsløyve for, det vil seie stadia III a,b og c og IV. BMS har tatt utgangspunkt i insidensen av malingt melanom i det norske kreftregisteret i 2016 (1, 2) . Legemiddelverket tar utgangspunkt i det same tallet. Insidensen av melanom har vore aukande dei siste åra, og har auka med ca 2,8 % årleg frå 2012 til 2016. Legemiddelverket justerer difor insidensen frå 2016 opp med 2,8 % årleg til 2019. Insidensen frå Kreftregisteret i 2016 var på 2114 pasienter. Dette tilsvarer da 2297 pasienter i 2019 og 2565 pasientar i år 5. I følge Kreftregisteret er ca 8,8% av desse i stadium III a,b,c og IV. I følge norske klinikarar er 90 % av pasientane i utgangspunktet eigna for adjuvant behandling. Det er inga anna legemiddelbehandling for adjuvant melanom i bruk i norsk klinisk praksis, så komparator er observasjon, også kalla «watchful waiting». Dermed er det ikkje noko direkte fortrenning av anna behandling ved innføring av nivolumab i adjuvant setting.

Tabell 21 under viser tal på pasientar Legemiddelverket har estimert vil bli behandla med nivolumab om legemiddelet blir tatt i bruk; Tabell 22 viser tal på pasientar som vil bli behandla med nivolumab om legemiddelet ikkje blir tatt i bruk.

Tabell 21: Forventa tal på pasienter som vil bli behandla med Opdivo i den neste femårs-perioden – dersom Opdivo takast i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	182	187	192	198	203

Tabell 22: Forventa tal på pasienter som vil bli behandla med Opdivo i den neste femårs-perioden – dersom Opdivo ikkje takast i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	0	0	0	0	0

### A2.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene per pasient er berekna med utgangspunkt i bruken av nivolumab i den kliniske studien CheckMate 238. Dette samsvarer med det som er brukt i den økonomiske modellen. Pasientane fekk 3 mg/kg kvar andre veke administrert intravenøst. I snitt fekk pasientane ■■■ dosar med nivolumab.



Dette gjer ein årleg kostnad per pasient på 661 552 inkl mva med maks. AUP –prisar. Komparator er observasjon, og er følgeleg ikkje knytt til nokon standard legemiddelkostnadar.

Med tala for insidens over tid og gjennomsnittskostnad per pasient, er den estimerte salsutviklinga for nivolumab i adjuvant behandling over tid som vist i Tabell 23 under. Tabell 24 viser estimert salsutvikling om nivolumab ikkje blir tilrådd for bruk.

Tabell 23: Legemiddelutgifter per år dersom nivolumab blir tatt i bruk. Oppgitt i maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	120 329 895	123 699 132	127 162 707	130 723 263	134 383 515

Tabell 24: Legemiddelutgifter per år dersom nivolumab ikkje blir tatt i bruk. Oppgitt i maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	0	0	0	0	0

Legemiddelverket har òg sett på eit scenario med rabatterte LIS prisar, sjå Tabell 25.

Tabell 25: Legemiddelutgifter per år dersom nivolumab blir tatt i bruk. Prisar oppgitt i LIS –AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

#### A2.4 Budsjettkonsekvensar legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta

Dei estimerte budsjettverknadene ved innføring av Opdivo (nivolumab) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV, er presentert i Tabell 26.

Tabell 26: Forventa budsjettverknad på spesialisthelsetenesta sitt legemiddelbudsjett av Opdivo ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	120 329 895	123 699 132	127 162 707	130 723 263	134 383 515
Observasjon	0	0	0	0	0
<b>Budsjettverknad av tilråding</b>	120 329 895	123 699 132	127 162 707	130 723 263	134 383 515

- Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenesta sitt legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnader over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med nivolumab vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 134 millionar NOK inkl mva i det femte budsjettåret med maks AUP prisar. Budsjettberekningane er usikre og forenkla. Tilsvarende berekning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører ein budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] det femte budsjettåret.

#### **A2.5 Budsjettkonsekvensar totalt for spesialisthelsetenesta**

Budsjettkonsekvensane totalt for spesialisthelsetenesta inkluderer konsekvensane for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett, som vart berekna i avsnittet over. I tillegg kan det leggest inn andre forhold/kostnader som kan verke inn på spesialisthelsetenestas totale budsjett ved ei eventuell innføring av adjuvant behandling med nivolumab til pasientar etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV. BMS har sett opp eit slikt budsjett med kostnadar for administrering av legemiddel, monotorering av sjukdommen, behandling av tilbakefall, handtering av uønska hendingar (AE) og kostnadar ved livets slutt. BMS har laga eit scenario der dei har sett på alle desse kostnadene og utviklinga av desse dei neste fem åra om nivolumab blir tatt i bruk, samanlikna med ein situasjon der det ikkje blir tatt i bruk. Legemiddelverket kan ikkje validere desse berekningane ettersom dei er basert på tall for til dømes førekomst av tilbakefall og død frå modellen, og Legemiddelverket har ikkje kunne bestemme eit truverdig scenario basert på modellen.

Om ein tek utgangspunkt i at forlenga RFS inneber at færre pasientar får tilbakefall, kan det forventast innsparingar i form av reduserte behandlingarkostnadar for pasientar som ved hjelp av den adjuvante behandlinga unngår tilbakefall og tidleg død. Dette vil redusere dei totale budsjettkonsekvensane for spesialisthelsetenesta som vart berekna i førre avsnitt. Legemiddelverket meiner at ei slik innsparing er sannsynleg, men storleiken på den er vanskeleg å estimere.

Kostnadene for handtering av uønska hendingar vil vere høgare ved innføring av adjuvant behandling. Sjølv om biverknadsfrekvensen er relativt låg, vil det alltid vere fleire uønska hendingar knytt til legemiddelbehandling enn utan (observasjon). Dette vil kunne gje ei lita auke i budsjettkonsekvensar totalt for spesialisthelsetenesta om nivolumab blir tatt i bruk i adjuvant behandling, men dette er svært små tall som truleg vil påverke budsjettet i svært liten grad.

Monitoreringskostnadane vil i følge BMS vera noko høgare for pasientana som får aktiv adjuvant behandling enn dei som kun observerast, og dette vil trekke budsjettkonsekvensar totalt for spesialisthelsetjenesta noko oppover, men truleg svært lite då det er små skilnader i monitoreringskostnadene for dei to pasientgruppene. Det kliniske fagmiljøet påpeikar at ved adjuvant behandling vil oppfølging i større grad skje hos onkolog enn som i dag hos dermatolog.

Legemiddelverket meiner det er sannsynleg at adjuvant behandling med immunterapi til pasientar etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV, vil føre til endra bruk av immunterapi i seinare behandlinglinjer av sjukdommen. Pasientar som får eit tilbakefall under adjuvant behandling med nivolumab eller anna immunterapi, vil, avhengig av kor tidleg eller seint tilbakefallet blir oppdaga, truleg

ikkje få dette som behandling av sjøve tilbakefallet. I dag er det immunterapi som er foretrekt behandling ved tilbakefall/avansert melanom. I CheckMate 238-studien var det 29,5 % av pasientane som fekk eit tilbakefall ved pågåande adjuvant behandling (ved 18 månaders oppfølging var 12 månaders rate for RFS 70,5%) . Ein kan tenkje seg at nokon av desse pasientane vil vere BRAF-positive, om lag 50 %, og vil kunne få dabrafenib som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib som behandling av tilbakefallet. Dette er med dagens legemiddelpris noko dyrare enn nivolumab, og vil ikkje gje noko innsparing for spesialisthelsetenesta. Men mange av pasientane vil òg få tilbod om anna behandling, til dømes cellegift og/eller ny reseksjon, og dette vil kunne gje ei innsparing versus behandling av tilbakefall med immunterapi. Det er usikkert kor mange pasientar dette gjeld, og dermed usikkert kor stor ei eventuell innsparing vil være.

Legemiddelverket meiner det er truleg at det totalt sett vil gje auka budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenesta å ta i bruk nivolumab som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV, grunna legemiddelkostnadane for den adjuvante behandlinga. Likevel kan det tilkomme ein reduksjon i dei auka budsjettkonsekvensane for spesialisthelsetenesta om ein opplever at bruk av adjuvant behandling fører til unngåtte tilbakefall. Det fins ikkje tilgjengelege data som stadfestar ei slik innsparing, og det er ikkje mogleg å talfeste kva storleik ein slik eventuell reduksjon i behandlingutgifter vil ha.

## APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG OMGREP I RAPPORTEN

---

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

Følgande faglege kriterium blir vurdert:

- Om legemidlet skal brukast til behandling av alvorlege sjukdommar eller av risikofaktorar som med stort sannsyn vil medføre eller forverre alvorleg sjukdom
- Om sjukdommen eller risiko for sjukdom som nemnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over ein lengre periode
- Om legemidlet har vitskapeleg godt dokumentert og klinisk relevant verknad i ein definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i eit rimeleg forhold til verdien av behandlinga og til kostnader knytt til alternativ behandling.

Produsenten av legemidlet utarbeider ein legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at desse kriteria er oppfylt, og Legemiddelverket vurderer så den innsendte analysen med tilhøyrande dokumentasjon kritisk.

Legemiddelverket har frå 2013 fått i oppdrag frå Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemiddel som vurderast innført i spesialisthelsetenesta. Vurderinga baserar seg i hovudsak på legemiddeløkonomiske analysar utarbeida av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velje dei tiltaka som maksimerer nytte gitt omsyn til fordeling m.m.

For lettare å forstå innhaldet i rapporten er det under ei kort innføring i helseøkonomiske omgrep som kan førekomme i denne metodevurderinga.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er ei helseøkonomisk evaluering der intervensjonane som blir evaluert er legemiddel

**Intervensjon** – er det behandlingalternativet/legemidlet som blir vurdert og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis blir foretrekt dersom intervensjonen blir tatt i bruk.

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

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

Dette tyder at IKER blir påverka av både kostnader og effektar. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for IKER. I analysane inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sjukehusinnleggingar, primærhelsetenesta m.m. knytt til dei to behandlingane (intervensjon og komparator). IKER er difor eit mål på netto meirkostnad per vunne eining helseeffekt for den nye behandlinga samanlikna med komparator, til dømes meirkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – ein intervensjon kan seiast å vere kostnadseffektiv (samanlikna med komparator) dersom IKER er lågare enn det vi er villig til å betale for helseeffekten som vi får. Betalingsviljen kan variere med grad av sjukdomsalvor, effektstørrelse m.m.

**Modellar** – For vurdering av kostnadseffektivitet bruker vi ofte helseøkonomiske berekningsmodellar. Dette fordi datagrunnlaget frå kliniske studiar ofte er for avgrensa til å vurdere alle relevante helseeffektar og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellane kombinerer vi best mogleg informasjon frå ulike kjelder matematisk for å seie noko om forventa effektar på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlingar.

**QALY** – er eit mål på størrelsen av helsegevinstar. QALY står for quality adjusted life year, og er eit mål for effekt både på levetid og helsereelatert livskvalitet. Til utrekningane bruker vi QALY-vekter (også kalla nyttevekter) for ulike helsetilstandar, frå 0 ved død til 1 ved full helse. Eitt år med perfekt helse tilsvarar 1 QALY. Dersom eit tiltak auker levetida til ein pasient med 1 år, men kvaliteten på dette året blir vurdert som lågare enn perfekt helse, vil denne gevinsten få ein lågare verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikkje er livsforlengande kan målast i QALY, ettersom tiltaket kan betre helsetilstanden til pasienten i ein gitt periode.

**LYG** – er ei måleining som gir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleininga koplpar vi ofte opp mot kostnaden for ein behandling og blir uttrykt som meirkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikkje omsyn til livskvaliteten i dei vunne leveåra.

**TTO** – er ein måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at vi anten skildrar ein helsetilstand for ein person, eller spør ein pasient med tilstanden vi vil undersøke, om korleis han verdsetter tilstanden. Dette gjer vi ved at personen blir bedt om å angi kor mykje tid i perfekt helse, av ein framtidig periode på 10 år, personen er villig til å gje opp for å unngå 10 år i tilstanden vi vil verdsette.

**SG** – er ein måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at vi anten skildrar ein helsetilstand for ein person, eller spør ein pasient med tilstanden vi vil undersøke, om korleis han verdsetter tilstanden. Dette gjer vi ved å presentere to alternativ for personen: alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden vi vil verdsette, alternativ 2 er ein fiktiv intervensjon som anten vil gjere personen heilt frisk frå tilstanden for resten av personens levetid eller ta livet av personen. Personen blir så spurt om kor lite sannsyn for å overleve ved intervensjonen han vil vere villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorleg og lite ønskeleg, vil pasienten vere villig til å risikere livet i større grad og akseptere eit lågare sannsyn for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – seier noko om kva analysen har. Her skil vi gjerne mellom helsetenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Der helsetenesteperspektivet berre tar omsyn til effektar og kostnader i helsetenesta, inkluderer vi med eit samfunnsperspektiv i tillegg også andre vinstar/kostnader utanom spesialisthelsetenesta, slik som endringar i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – inneber framskriving av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette er ei form for modellering av sannsynet for framtidige hendingar basert på tilgjengelige data. Dette gjer vi til dømes i analysar der det berre finst studiedata for ein kortare periode. Sannsynet for å overleve blir då vurdert utover den tidsperioden som er dekkja av tilgjengelege studiedata, og vi lager ein prognose på bakgrunn av dette. Ei slik ekstrapolering kan vi bruke som grunnlag for eit tidsperspektiv som er lengre enn det finst studiedata for.

**Diskontering** – er ein metode vi bruker for å kunne samanlikne og summere helseeffektar og kostnader som oppstår i ulike år. Dei årlige helse- og kostnadsverknadene blir omrekna til ein noverdi, og både helseeffektar og kostnader blir diskontert med ein rate som i skrivande stund er 4 prosent per år. Dette gjeld dei fleste tiltaka i helsesektoren. Noverdien reknast ut etter følgjande formel der P er noverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tida og r er diskonteringsraten:

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

**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er ei usikkerheitsmåling vi bruker for å undersøke kor robust analysen er. DSA tar utgangspunkt i ein deterministisk hovudanalyse. I den deterministiske hovudanalysen bruker vi ein fastsatt verdi for kvar parameter utan å ta omsyn til usikkerheiten rundt parameteren. I ein deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer vi ein og ein, eller berre eit par, parameter om gangen. Slik kan vi sjå effekten ein bestemt variable har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er ei usikkerheitsmåling vi bruker for å undersøke kor robust analysen er. Kvar parameter i den økonomiske berekningsmodellen blir tilordna ei sannsynsfordeling. I ein probabilistisk sensitivetsanalyse blir ei rekke (f.eks. 2000) simuleringar utført i modellen. I kvar simulering blir ein verdi for kvar parameter trekt ut ifrå sannsynsfordelingane. Modellen blir så simulert med desse parameterverdiane. Kvar simulering gir eit anslag på kostnader og effekt. I ein PSA endrer vi

derfor ei rekke gitte variablar innafor eit førehandsbestemt intervall samtidig i kvar simulering. Simuleringsresultata presenterer vi gjerne som ei «sky» i eit diagram med meirkostnader og meireffekt på kvar sin akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er ei kurve som viser samanhengen mellom kva ein er villig til å betale og sannsynet kostnadseffektivitet (dvs. at IKER er lågare enn ulike nivåa for kva ein er villig til å betale). Kurva er basert på probabilistiske simuleringa og blir brukt for å vurdere om eit tiltak er kostnadseffektivt eller ikkje avhengig av kvar tiltaket kan plasserast, over eller under CEAC.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

---

Lysaker, 21.05.2019



### **Kommentarer til hurtig metodevurdering av Opdivo (nivolumab) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV.**

Legemiddelverket fikk tilsendt en helseøkonomisk modell med stor fleksibilitet, både med hensyn til valg av metode for indirekte sammenligning og ulike scenarier for effekt på totaloverlevelse. Det ble også sendt inn upubliserte data med lengre oppfølgingstid og det ble gjort særegne norske modelltilpasninger som ingen andre europeiske markeder etterspurte. Følgelig ble de underliggende statistiske analysene og den helseøkonomiske modellen svært kompleks, med en del oppdatering av materialet underveis i prosessen. Vi beklager at Legemiddelverket oppfatter dokumentasjonen som unødvendig komplisert, men vi mener dette også må ses i sammenheng med krav i retningslinjer og formøtedialog. Det ble gjennomført to formøter med Legemiddelverket våren 2018.

Opdivo har vært offentlig finansiert for denne indikasjonen både i Danmark og Sverige fra november 2018. Metodevurderingsprosessene i våre naboland fokuserte i stor grad på de samme aspektene ved dokumentasjonen, men ble altså ferdig konkludert mye tidligere. Dokumentasjonsgrunnlaget er identisk, men håndteringen av det er forskjellig. Vi finner denne store diskrepansen i tid til konklusjon svært foruroligende for norske pasienter. Ingen avgjørende ny informasjon foreligger i perioden november 2018 til i dag.

Legemiddelverket gir i et samlenotat uttrykk for at det er gjort parallelle vurderinger av Keytruda og Opdivo. I mars 2019 påpekte imidlertid Bristol-Myers Squibb alvorlig mangel på konsistens i sentrale forutsetninger i metodevurderingene av Opdivo og Keytruda for tilsvarende indikasjon<sup>6</sup>.

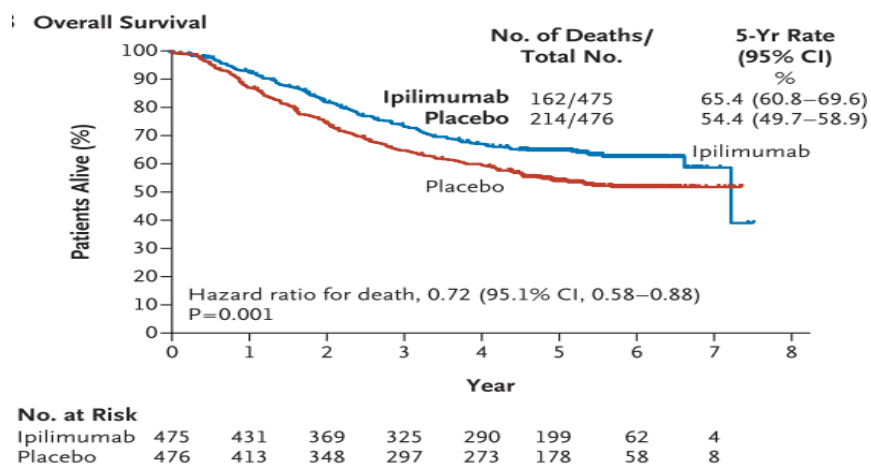
### **Effekt på totaloverlevelse**

Legemiddelverket indikerer sannsynlighetsovervekt for en effekt på totaloverlevelse av Opdivo i adjuvant setting, men det er problematisk å tallfeste størrelsen på effekten grunnet manglende data. Det er i denne sammenhengen verdt å minne om effekten på totaloverlevelse som ble dokumentert gjennom CA184029, som sammenligner Yervoy (ipilimumab) med placebo. Opdivo er kostnadseffektivt dersom man legger samme størrelsesorden på effekt på totaloverlevelse til grunn.

---

<sup>6</sup> Brev fra Bristol-Myers Squibb til Legemiddelverket den 06.03.2019. «Behov for konsistens i sentrale forutsetninger mellom metodevurderinger innenfor samme indikasjon: Adjuvant behandling med PD-1 hemmere etter fullstendig reseksjon av malignt melanom».





Figur 1 i Eggermont, A. M. M., et al. (2017). "Ipilimumab Adjuvant Therapy in Melanoma." *N Engl J Med* **376**(4): 399.

### Effekt på tilbakefallsfri overlevelse

I rapporten kritiserer Legemiddelverket den indirekte sammenligningen. CheckMate 238 ble imidlertid planlagt på et tidspunkt hvor Yervoy hadde påvist signifikant effekt sammenlignet med placebo. Av denne grunn var Yervoy den etisk korrekte komparator i CheckMate 238. Legemiddelverket kritiserer videre at de to studiene CheckMate 238 og CA184029 har ulikheter i definisjon av tilbakefallsfri overlevelse, pasientpopulasjon og behandlingstid. Bristol-Myers Squibb leverte flere analyser for å vise at disse forskjellene ikke har avgjørende betydning for resultatet. Analysene viste også at Opdivo og Keytruda har tilsvarende effekt på tilbakefallsfri overlevelse.

### Kostnadseffektivitet og konklusjon

Bristol-Myers Squibb har i innsendte analyser tatt høyde for manglede data på totaloverlevelse. Det tar lang tid å dokumentere effekt på totaloverlevelse i adjuvant setting. Den innsendte hovedanalysen var basert på en statistisk sammenheng mellom tilbakefallsfri overlevelse og totaloverlevelse, og resulterte i en inkrementell kostnadseffektivitetsratio på 204,718 NOK/QALY (pris uten rabatt). Videre ble det presentert et konservativt scenario som baserte seg på effekten på totaloverlevelse fra CA184029, som resulterte i en inkrementell kostnadseffektivitetsratio på 470,303 NOK/QALY. Opdivo har over tid vist seg å ha bedre effekt på totaloverlevelse enn Yervoy for føflekkreftpasienter i metastatisk setting. Både i hovedanalysen og i det konservative scenarioet er Opdivo kostnadseffektivt i denne pasientpopulasjonen.