

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017\_115

Oppdatert vurdering av nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28.06.2023

Statens legemiddelverk

## Forord

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

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

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

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

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

## Oppsummering

### Formål

Oppdatert metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har oppsummert nye effektdata fra hovedstudien som dannet grunnlag for den tidligere metodevurderingen av nivolumab til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.08.2019):

1. Nivolumab (Opdivo) kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.
4. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.
5. Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

Revurderingen tar utgangspunkt i oppdatert dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb (BMS). Den opprinnelige vurderingen var i hovedsak basert på data fra den kliniske studien CheckMate 238 (CM238) med minimum 24 måneders oppfølging (datakutt desember 2017). Denne revurderingen baserer seg på effektdata fra CM238 med datakutt i mars 2021, som inkluderer omtrent 5 års median oppfølgingstid. Firma har også sendt inn oppdatert helseøkonomisk analyse med utgangspunkt i oppdaterte effektdata for nivolumab, men i henhold til bestillingsordlyden, som betinger innsendelse av oppdatert *effektdokumentasjon*, er denne ikke vurdert. Ifølge Sykehusinnkjøp HF er det ikke inngått avtale mellom BMS og RHFene som spesifiserer hvilke data som skal leveres.

### Bakgrunn

Denne revurderingen omhandler Opdivo til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år. Den generelle kliniske effekten av Opdivo ved adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Indikasjonsutvidelse til også å gjelde barn over 12 år fikk markedsføringstillatelse i Norge 31. mai 2023. Metoden ble innført i 2019 under forutsetning av at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Legemiddelverket senest tre år etter innføring.

### Om sykdom/tilstand

Melanom (føflekkreft) er en av de raskest økende kreftformene i Norge, og blant de vanligste kreftformene for både menn og kvinner. I 2022 ble det registrert 2 911 nye tilfeller, som var en økning fra

2 222 tilfeller i 2017 og nær en 20-dobling siden Kreftregisteret startet registreringen i 1952. Melanom er en svært sjelden sykdom hos barn. Medianalderen ved diagnosetidspunktet (uansett stadium) var 67 år i perioden 2018–2022.

Prognosen ved melanom er i stor grad avhengig av kreftens stadium ved diagnosetidspunktet. Generelt tilsier høyere stadium økt risiko for residiv (tilbakefall) og metastaser. Det ble anslått at omtrent halvparten av alle pasienter som behandles for melanom får tilbakefall, og for pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III) vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2–3 år. Av tilbakefallene er omtrent 20 % lokale (dvs. tilbakefall i operasjonssåret etter tidligere fjernet melanom), 50 % i regionale lymfeknuter og 30 % som fjerne metastaser. Ifølge nye tall fra Kreftregisteret hadde menn med melanom stadium III en relativ 5-årsoverlevelse på mellom 86 % og 61 % avhengig av substadium, og tilsvarende mellom 100 % og 62 % for kvinner. Ved fjerne metastatisk sykdom var relativ 5-årsoverlevelse henholdsvis 41 % og 50 % for menn og kvinner.

### Pasientgrunnlag

Det ble anslått at om lag 200 pasienter årlig er aktuelle for adjuvant behandling med Opdivo i Norge.

### Behandling av malignt melanom stadium III og IV i norsk klinisk praksis

Inntil 2019 var det ikke anbefalt adjuvant legemiddelbehandling, men heller tett oppfølging av pasienter med melanom stadium III og IV som har utført reseksjon for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen. Etter at nivolumab og pembrolizumab ble besluttet innført i 2019, er adjuvant behandling med PD-1 hemmer generelt anbefalt til disse pasientene.

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at malignt melanom stadium III og IV er en alvorlig sykdom. Ved den opprinnelige metodevurderingen mente Legemiddelverket at det absolutte prognosetapet for de aktuelle pasientene trolig lå rundt/rett over 11 QALY.

### Effektdokumentasjon

Oppdaterte effektresultater fra hovedstudien CM238 med minimum 5 års oppfølgingstid bekrefter i hovedsak de tidligere resultatene, og viser fortsatt gevinst av nivolumab over ipilimumab for endepunktene tilbakefallsfri overlevelse (RFS) og fjerne metastasefri overlevelse (DMFS); Hazardratio (HR) for RFS var 0,72 (95% KI: 0,60 – 0,86) og for DMFS 0,79 (95% KI 0,63 – 0,99). Overlevelsesdata fra CM238 er fortsatt umodne (median ikke nådd), men foreløpig er ingen overlevelsesgevinst av nivolumab over ipilimumab vist (HR (95%KI): 0,86 (0,66 – 1,12)).

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

### Legemiddelverkets vurdering

De oppdaterte resultatene fra den kliniske studien CM238 som undersøker effekten av nivolumab til adjuvant behandling av fullstendig resekert melanom stadium III og IV bekrefter i all hovedsak effektdataene som dannet grunnlaget for Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019. Den gangen ble det konkludert med at det ikke fantes tilstrekkelige kliniske data til å beregne kostnadseffektiviteten av behandlingen, men at den gode effekten som er vist på RFS i denne og andre studier, kan tyde på at

forlengt tid til tilbakefall kan gi forlengt overlevelse. Ved revurderingen viser oppdaterte RFS og DMFS data fortsatt fordel av nivolumab over ipilimumab, mens overlevelsedata fortsatt er umodne (median overlevelse er ikke nådd). Tilgjengelige data med minimum 5 års oppfølging viser ikke forlengt overlevelse av adjuvant nivolumab sammenlignet med ipilimumab.

Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering av forutsetningene som firma har lagt til grunn i oppdaterte indirekte sammenligninger, hvor estimater for RFS og OS hasardratioer for nivolumab mot placebo nå er basert på data fra lengere oppfølgingstid i CM238-studien. Når det gjelder spørsmålet om det er en overlevelsesevinst ved adjuvant behandling med nivolumab i melanom sammenlignet med observasjon, og evt. størrelsen på denne, gir ikke de oppdaterte indirekte sammenlikningene noe robust svar på dette. Det ligger en grunnleggende usikkerhet i at CM238 studien er gjort med en komparator som ikke er relevant for norske forhold og i fortsatt umodne OS-data som grunnlag for å estimere relativ effekt i et livstidsperspektiv.

Størrelsen på en eventuell overlevelsesevinst ved å behandle med adjuvant nivolumab, sammenlignet med å reservere behandling til de som eventuelt utvikler avansert/metastatisk sykdom, er fortsatt uavklart. Kreftregisterets årsrapport fra 2022 for Nasjonalt kvalitetsregister for melanom peker på gode resultater i norsk klinisk praksis: *«Vi ser tydelige tendenser til at den fem års relative overlevelsen stiger markant i stadium III og IV i forhold til tidligere år. Oppstarten av adjuvant behandling har allerede begynt å gi resultater!»*

Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at en ny kost-nytte-analyse basert på siste tilgjengelige resultater fra de kliniske studiene som ligger til grunn for innføring av nivolumab, men med samme forutsetninger som ved forrige metodevurdering for øvrig, vil belyse merkostnad per vunnet QALY ytterligere, all den tid tilstrekkelige overlevelsedata fortsatt ikke foreligger.

## Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHALDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>6</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>7</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>9</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>10</b>
<b>Problemstilling</b> .....	<b>10</b>
<b>2 OPPSUMMERING AV LEGEMIDDELVERKETS TIDLIGERE METODEVURDERING AV NIVOLUMAB TIL ADJUVANT BEHANDLING ETTER FULLSTENDIG RESEKSJON AV MELANOM STADIUM III OG IV</b> .....	<b>11</b>
<b>3 OPPDATERTE EFFEKTDATA FRA CHECKMATE 238</b> .....	<b>15</b>
<b>4 OPPDATERTE INDIREKTE SAMMENLIGNINGER</b> .....	<b>20</b>
<b>5 KONKLUSJON</b> .....	<b>22</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>23</b>
<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT</b> .....	<b>25</b>

## Logg

<b>Bestilling:</b>	Oppdatert vurdering av ID2017_115: nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år
<b>Bestillingsordlyd:</b>	Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.
<b>Forslagstiller:</b>	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Bristol-Myers Squibb (BMS)
<b>Preparat:</b>	Opdivo
<b>Virkestoff:</b>	Nivolumab
<b>Indikasjon:</b>	Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre, med melanom med involvering av lymfeknuter eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon.
<b>ATC-nr:</b>	L01F F01
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	30-07-2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	ikke relevant
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-08-2022
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	-

Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	28-06-2023
Saksbehandlingstid:	306 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 306 dager.
Saksutredere:	Maria Almlöf
Kliniske eksperter:	-



## Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
DMFS	Fjernmetastasefri overlevelse
EMA	European Medicines Agency
HR	Hasardratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	Indirect treatment comparison, indirekte sammenligning
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmed cell death protein-1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RFS	Tilbakefallsfri overlevelse
RHF	Regionalt helseforetak

# 1 Bakgrunn

## Problemstilling

Oppdatert metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har oppsummert nye effektdata fra kliniske studier av nivolumab til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV i henhold til beslutning i sak ID2017\_115 26.08.2019.

Legemiddelverket utførte i 2019 en hurtig metodevurdering av nivolumab til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV (1). Det ble konkludert med svært stor usikkerhet knyttet til beregning av inkrementell kostnadseffektivitetsratio. Inntil OS-data fra CheckMate 238 (CM238) eller andre relevante data for adjuvant behandling med immunterapi er tilgjengelig, kunne ikke Legemiddelverket beregne en troverdig IKER. For utfyllende informasjon henvises det til Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering (2). Beslutningsforum besluttet å innføre nivolumab til denne indikasjonen i august 2019, betinget blant annet av at firma sender inn oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring (3).

Denne oppdaterte metodevurderingen tar utgangspunkt i oppdatert effektdokumentasjon innsendt av BMS. Den opprinnelige vurderingen var i hovedsak basert på data fra den kliniske studien CM238 (datakutt desember 2017), som sammenligner adjuvant behandling med nivolumab med ipilimumab, samt en indirekte sammenligning (ITC) for å estimere nivolumabs effekt mot relevant komparator i Norge (observasjon). Revurderingen baserer seg på oppdaterte effektdata fra CM238 med datakutt i mars 2021, (omtrent 5 års minimum oppfølgingstid), i tillegg til en ny indirekte sammenligning.

BMS har også sendt inn en oppdatert helseøkonomisk analyse. I møte med Legemiddelverket (mai 2022) ble det avtalt å levere oppdaterte kliniske data og en ny indirekte sammenligning basert på nyere kliniske data fra CM238, og Legemiddelverket mente at det ikke var nødvendig med en oppdatert økonomisk analyse på nåværende tidspunkt. I henhold til bestillingen om å sende inn oppdatert effektdokumentasjon, har ikke Legemiddelverket vurdert den nye helseøkonomiske analysen.

Selv om beslutning om innføring av metoden også omfattet barn over 12 år, var ikke denne aldersgruppen inkludert i godkjent indikasjon for Opdivo ved tidspunkt for beslutningen i Nye Metoder. Denne aldersutvidelsen fikk imidlertid nylig markedsføringstillatelse i Norge (4), og anses derfor å omfattes av denne revurderingen. Det er imidlertid ikke publisert noen vurdering hos EMA for denne aldersutvidelsen og Legemiddelverket kjenner derfor ikke til datagrunnlaget som ligger bak indikasjonsendringen. Siden melanom er en svært sjelden sykdom hos barn, antas det at aldersutvidelsen vil ha minimale budsjettkonsekvenser. Aldersutvidelsen er ikke videre vurdert i denne revurderingen.

## 2 Oppsummering av Legemiddelverkets tidligere metodevurdering av nivolumab til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV

### Melanom

Melanom (føflekkreft) er en av de raskest økende kreftformene i Norge, og blant de vanligste kreftformene for både menn og kvinner. I 2017 ble det registrert 2 222 nye tilfeller, som var en økning fra 2 114 tilfeller i 2016 og nær en 20-dobling siden Kreftregisteret startet registreringen i 1952. Forekomsten var stabil i yngre aldersgrupper, og økningen kom hovedsakelig av flere tilfeller hos menn over 70 år. Medianalderen ved diagnosetidspunktet (uansett stadium) var i perioden 2013–2017 65 år (5).

Prognosen ved melanom er i stor grad avhengig av kreftens stadium ved diagnosetidspunktet. Høyere stadium tilsier økt risiko for residiv (tilbakefall) og metastaser. Det ble anslått at omtrent halvparten av alle pasienter som behandles for melanom får tilbakefall, og for pasienter hvor sykdommen har spredd seg til regionale lymfeknuter (stadium III) vil de fleste tilbakefall skje i løpet av de første 2–3 år. Av tilbakefallene er omtrent 20 % lokale (dvs. tilbakefall i operasjonssåret etter tidligere fjernet melanom), 50 % i regionale lymfeknuter og 30 % som fjernmetastaser (6). Ifølge tall fra Kreftregisteret hadde pasienter med melanom stadium III en relativ 5-årsoverlevelse på 60,9 % og 65 % for henholdsvis menn og kvinner, mens ved fjernmetastatisk sykdom var tilsvarende 5-årsoverlevelse henholdsvis 22,7 % og 39,4 % (5).

### Pasientgrunnlag for adjuvant behandling av pasienter med melanom stadium III etter reseksjon

I Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering fra 2019 ble det estimert at om lag 200 nye melanompasienter årlig kunne være aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab.

### Behandlingsretningslinjer

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer, oppdatert i 2018, ble lagt til grunn i den opprinnelige metodevurderingen (3).

Primærbehandling ved melanom var kirurgisk fjerning av tumor. Høydose IFN-alpha2b var registrert i Norge som adjuvant behandling ved malignt melanom og kan, ifølge de nasjonale retningslinjene, forlenge tid til tilbakefall, men behandlingen er ikke livsforlengende og bivirkningene er til dels alvorlige. Behandling med interferon var ikke anbefalt i de nasjonale retningslinjene (3). Deltakelse i kliniske studier var anbefalt for pasienter som ønsket det. På tidspunkt for opprinnelig metodevurdering anbefalte norske retningslinjer ingen adjuvant legemiddelbehandling, men heller tett oppfølging av pasienter med melanom stadium III og IV som har utført reseksjon for å tidligst mulig kunne oppdage eventuelle tilbakefall av sykdommen.

### Nivolumab

Nivolumab fikk markedsføringstillatelse i Norge 30. juli 2018 for indikasjonen som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med melanom med involvering av lymfeknuter eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

Nivolumab er et monoklonalt antistoff som blokkerer programmert celledød 1 (PD-1) reseptoren, et transmembranprotein på T-celler og en negativ regulator av immunresponsen. Under normale forhold reduserer PD-1 risikoen for autoimmune reaksjoner gjennom å undertrykke uønskede og overdrevne immunresponser. PD-1 har to potensielle ligander, PD-L1, som uttrykkes av de fleste hematopoietiske celler og noen parenkyme celler, og PD-L2, som uttrykkes av makrofager og dendrittiske celler. Lignende finnes også på flere typer tumorceller men sørger gjennom konstant stimulering av reseptoren for utmattelse og tap av normal T-cellefunksjon, slik at tumorcellene effektivt unngår immunforsvaret. Nivolumab binder til PD-1, hindrer overstimulering og gjenoppretter effektorfunksjonene slik som tumorcytotoksitet.

Ved tidspunkt for den opprinnelige metodevurderingen ble nivolumab som adjuvant behandling dosert 3 mg/kg annenhver uke. Nivolumab gis som i.v. infusjon over 60 minutter. Ved adjuvant behandling av melanom er maksimal behandlingstid 12 måneder, eller til behandlingen ikke tolereres av pasienten lenger. En må spesielt være oppmerksom på alvorlige immunrelaterte bivirkninger.

### Alvorlighetsgrad og prognosetap

I den opprinnelige metodevurderingen beregnet ikke Legemiddelverket et absolutt prognosetap for voksne pasienter med komplett reseksjon av melanom stadium III eller IV. Imidlertid fant Legemiddelverket det sannsynlig at det absolutte prognosetapet for de aktuelle pasientene lå rundt/rett over 11 QALY. Dette var basert på en tidligere metodevurdering for adjuvant behandling av BRAF positive pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med Tafinlar i kombinasjon med Mekinist, hvor det ble beregnet absolutt prognosetap. I BMS' hovedanalyse ble det beregnet et absolutt prognosetap på ca 12 QALY.

### Helseøkonomisk analyse

I den økonomiske analysen som lå til grunn for Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019, ble behandling med nivolumab sammenlignet med observasjon (ingen aktiv behandling) i en kostnad-per-QALY-analyse. Modelltypen var i utgangspunktet en vanlig Markov-modell som modellerer ulike tilstander med eksplisitte overgangssannsynligheter for pasientenes bevegelser mellom disse. Siden CheckMate 238 manglet OS-data, var det ønskelig med en modell med stor grad av frihet til å variere ekstrapolering av langtidseffekter (RFS, OS) for å undersøke ulike scenario. Legemiddelverket mente Markov-strukturen var godt egnet til dette og aksepterte valget av modellstruktur.

Siden direkte sammenlignende data mellom nivolumab og aktuell komparator (observasjon) ikke var tilgjengelig, var det nødvendig med indirekte sammenligninger. Indirekte sammenligninger er generelt heftet med flere usikkerhetsmomenter enn direkte sammenligninger. I de innleverte indirekte sammenligningene i den aktuelle metodevurderingen var det grunnleggende forskjeller mellom studiene som var inkludert. Selv om det ble gjort flere forsøk på å justere for disse ubalansene i datagrunnlaget, mente Legemiddelverket at resultatene av BMS' ITC ikke var pålitelige nok til at resultatene kan generaliseres. Uavhengig av hvilken av de foreslåtte indirekte sammenligningene man la til grunn for å estimere relativ effekt for RFS for nivolumab sammenlignet med observasjon (placebo brukt som proxy), ble derfor resultatene fra den helseøkonomiske analysen for usikre.

For OS var datagrunnlaget enda mer usikkert. Til tross for ulike metoder for å estimere OS, mente Legemiddelverket at en ikke kunne se bort fra det grunnleggende problemet at data for OS ikke var

tilgjengelig. Framskrivning av OS ble svært usikker, ettersom det ikke fantes kliniske data for nivolumab å ta utgangspunkt i.

I firmaets basecase ble det estimert en IKER på omtrent 205 000 NOK (AUP pris, uten mva.; se tabell under). I dette scenarioet ble RFS forholdet etablert på bakgrunn av Bucher ITC (HR 0,53) og en modifisert ligning fra Suicu (7) ble brukt for å fremskrive OS.

Tabell 1. Kostnad per pasient i hver arm per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. BMS' basecase med maks. AU eks mva. ved opprinnelig metodevurdering

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

Legemiddelverket mente at ovennevnte scenario ikke var troverdig nok til å trekke slutninger fra. Hvis man endret en del sentrale parametre for klinisk effekt i modellen, og dermed modellering og fremskriving av klinisk effekt, endret IKER seg mye. Legemiddelverket så på flere ulike scenarioer i modellen, og fikk IKER-verdier fra 200 000 NOK per QALY og til omtrent 900 000 NOK per QALY, uten at det var mulig å avgjøre hva som var det mest troverdige scenarioet gitt tilgjengelige kliniske data.

Ettersom de kliniske dataene som modellen baserte seg på var så usikre, vurderte Legemiddelverket at det ikke var mulig å etablere en troverdig IKER. Til det var usikkerheten for høy. Legemiddelverket validerte eller godkjente derfor ikke de andre dataene som inngikk i modellen, slik som kostnader og verdier for helsenytte og helsetap.

Legemiddelverket valgte derfor å ikke etablere noen hovedanalyse med tilhørende IKER. Det ble vurdert at det ikke var tilstrekkelige kliniske data til å beregne kostnadseffektiviteten av den adjuvante behandlingen med nivolumab. Legemiddelverket mente likevel at det innleverte datagrunnlaget viste at adjuvant behandling ved stadium III og IV melanom har en positiv effekt på RFS. Historiske data og foreløpige data fra CM238 og andre studier, pekte mot at forlenget tid til tilbakefall også betyr forlenget OS. En sannsynlig størrelse på denne effekten var derimot svært vanskelig å estimere med dokumentasjonen som Legemiddelverket fikk tilgang til.

### Bruk av nivolumab i Norge etter innføring

Positiv beslutning om innføring av nivolumab forelå august 2019. Samtidig ble også pembrolizumab og dabrafenib/trametinib (BRAF-/MEK-hemmer) innført til delvis overlappende indikasjoner. Beslutningen

for nivolumab og pembrolizumab var betinget av at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. (3)

Gjeldende handlingsprogram for maligne melanomer anbefaler behandling med PD1-hemmer som adjuvant behandling til voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av stadium III eller IV melanom. Til pasienter med solitær lymfeknutemetastase < 1 mm kan man vurdere å ikke anbefale adjuvant behandling. I slike tilfeller bør pasienten diskuteres på MDT-møtet der også prognostiske markører fra primærtumor (Breslow, Ulcerasjon etc.) inngår i vurderingsgrunnlaget. Dabrafenib/trametinib benyttes til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon der PD-1 hemmer er uegnet. Ved overlappende indikasjon avgjøres valg mellom pembrolizumab og nivolumab på bakgrunn av LIS-anbud. (8) Siden innføring i 2019, har nivolumab vært førstevalg for denne indikasjonen (9-11). Dagens anbefalte dosering av nivolumab ved adjuvant behandling av melanom er endret fra tidligere vektbasert dosering, til enten 240 mg annenhver uke eller 480 mg hver 4. uke som fast dose i løpet av 60 minutter.

I 2022 ble 346 pasienter diagnostisert med melanom i stadium III/IV i Norge (12). I henhold til ovennevnte forutsetninger ble antakelig de fleste av disse behandlet med adjuvant PD1-hemmer, og da fortrinnsvis nivolumab. Den nøyaktige fordelingen mellom bruk av pembrolizumab, nivolumab og dabrafenib/trametinib i gjeldende indikasjon, er imidlertid ikke kjent. Nye tall fra Kreftregisteret viser at 746 pasienter har fått adjuvant behandling med immunterapi eller BRAF-/MEK-hemmer etter metastasekirurgi i 2020-2022 (12). Dette tilsvarer omtrent 250 pasienter årlig. Firma anslår at omtrent 200 pasienter med avansert melanom er aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab årlig.

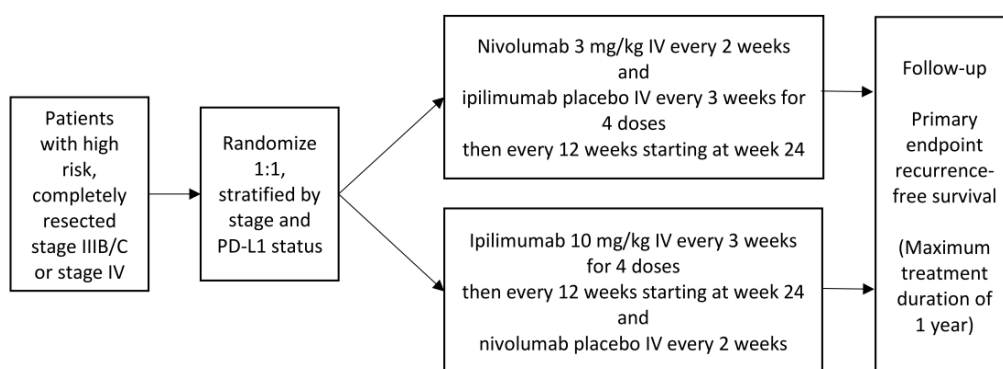
### 3 Oppdaterte effektdata fra CheckMate 238

I henhold til Beslutningsforums betingede beslutning fra august 2019 har BMS levert oppdatert effektdokumentasjon innen fristen på tre år etter innføring. Under følger en oppsummering av hovedfunnene fra den pivotale kliniske studien CheckMate 238 (CM238) som forelå på tidspunktet for Legemiddelverkets metodevurdering i 2019, samt nylig publiserte oppdaterte resultater med minimum 5 års oppfølging (13).

#### CHECKMATE 238

CM238 er en internasjonal, dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase III-studie, som undersøker effekten av adjuvant behandling med nivolumab sammenlignet med ipilimumab for pasienter med høyrisiko stadium IIIB-C eller stadium IV melanom, som har gjennomgått fullstendig reseksjon. 906 pasienter 15 år eller eldre ble randomisert 1:1 til å motta enten nivolumab (3 mg/kg annenhver uke) eller ipilimumab (10 mg/kg hver tredje uke 4 ganger, og deretter hver 12. uke). Pasientene ble stratifisert etter AJCC 7.ed. sykdomsstadium (IIIB/C, eller IV M1a/M1b, eller IV M1c), og PD-L1 status (negativ basert på 5% cutoff eller middels eller positiv). Det forhåndsdefinerte primære endepunktet i studien var utprøvervurdert RFS, definert som tid fra randomisering til første tilbakefall, nytt primærmelanom eller død. OS (tid fra randomisering til død uansett årsak), sikkerhet og helserelatert livskvalitet var sekundære endepunkter. DMFS (fjernmetastase-fri overlevelse) var et eksplorativt endepunkt.

Pasienter kunne motta behandling i maks ett år, eller til tilbakefall av sykdommen, uakseptabel toksisitet, eller trekking av samtykke. Studiedesignet er vist i figuren under.



Figur 1. Studiedesign CheckMate 238 (kilde: innsendt dokumentasjon)

Den helseøkonomiske modellen fra den opprinnelige innsendelsen i 2019 var basert på effekt og sikkerhetsdata med minimum 24 måneders oppfølging. Ved innsendelse av oppdaterte resultater, var data med minimum oppfølgingstid 5 år tilgjengelig. I det følgende beskrives data fra den opprinnelige innsendelsen samt de nyeste dataene basert på datakutt 12. mars 2021 (13).

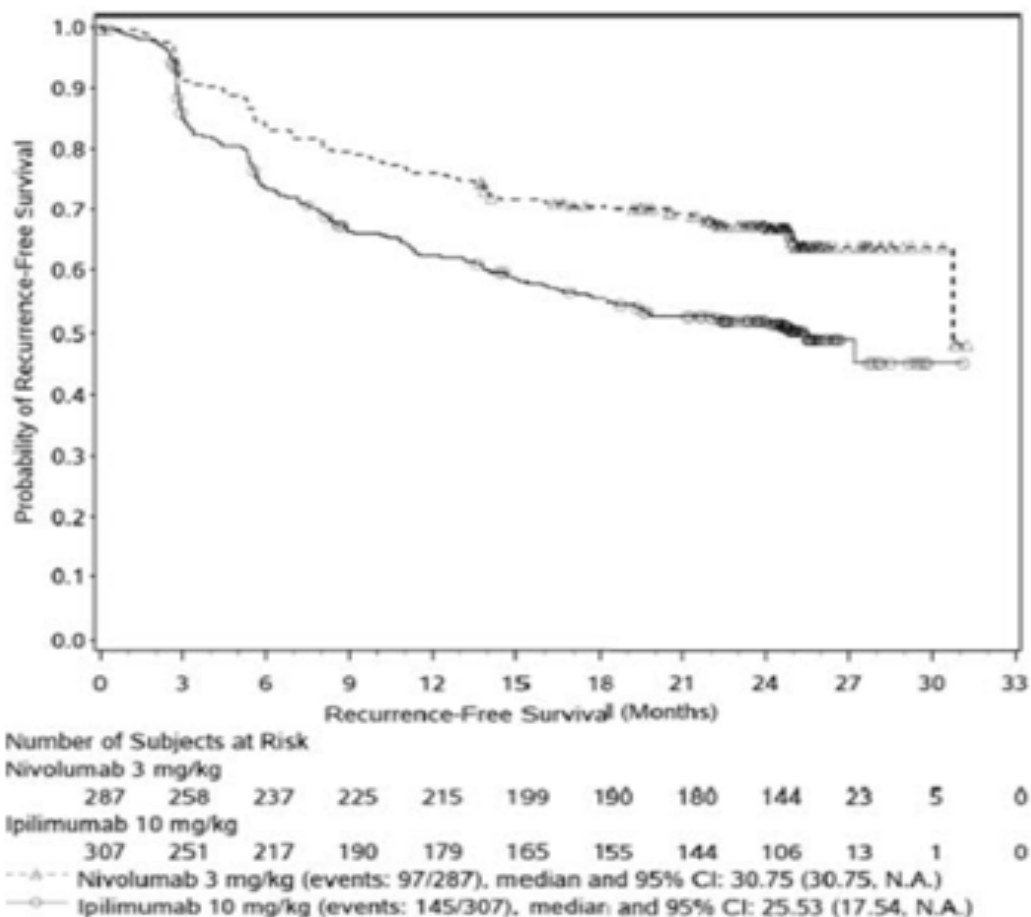
#### RFS resultater

Ved 24 måneders datakutt viste pasientene i nivolumab-armen forbedret RFS sammenlignet med pasientene i ipilimumab-armen (HR=0,66; 95% KI=0,54-0,81). Data var umodne, og det var over 50 %

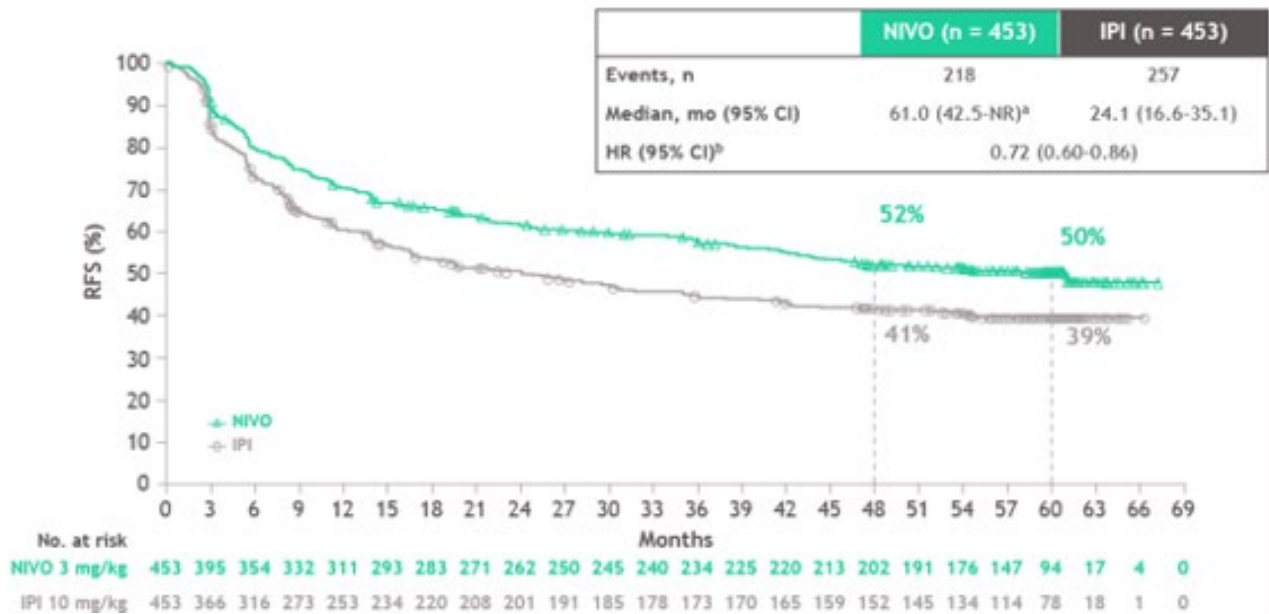
sensurering i begge armer. Median RFS ble vurdert til 30,75 måneder for nivolumab, og 24,08 måneder for ipilimumab.

Oppdaterte data med minimum fem års oppfølging viste fortsatt RFS-fordel for nivolumab over ipilimumab; HR var 0,72 (95% KI: 0,60 – 0,86). Median RFS var 61.0 (42,5 - NR) måneder for nivolumab og 24.1 (16,6 – 35,1) måneder for ipilimumab. Etter fem års oppfølging var 50% i nivolumab-armen og 39 % i ipilimumab-armen tilbakefallsfrie og i live. Kaplan-Meier kurver over RFS fra de to forskjellige datakuttene er vist i figuren under.

# A





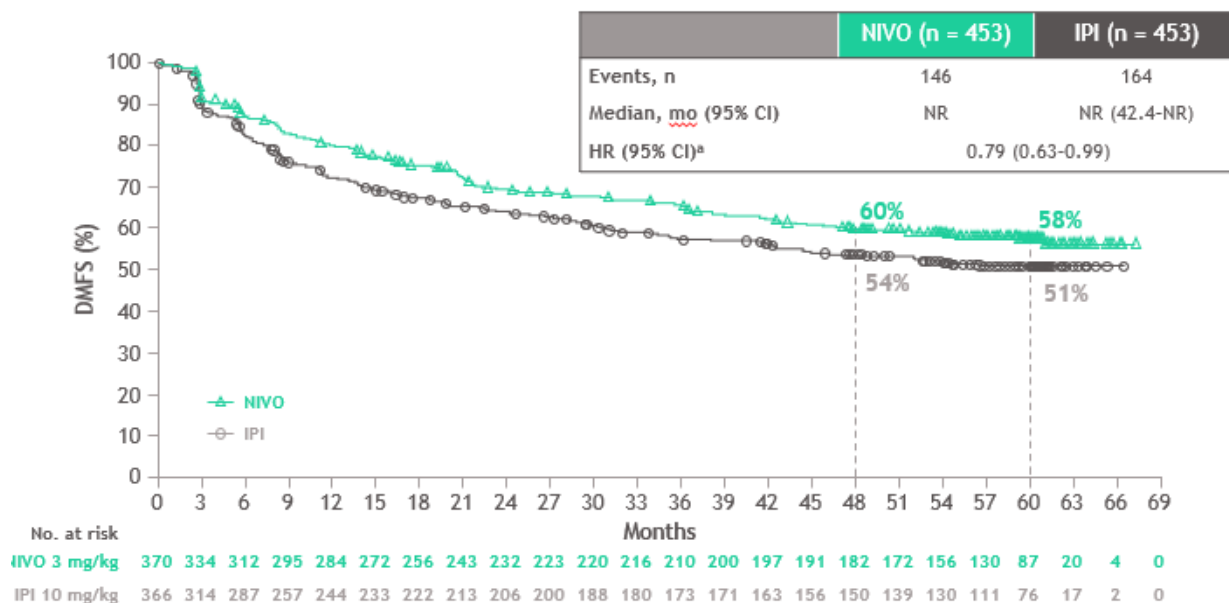
**B**

Figur 2. Kaplan-Meier estimat for tilbakefallsfri overlevelse (RFS; ITT-populasjonen) i CheckMate 238 etter A) 2 år (14) og B) 5 år med oppfølging. Kilde:(15) og innsendt dokumentasjon.

### DMFS resultater

Fjernmetastasefri overlevelse (DMFS) for pasienter i stadium IIIB-C ved inklusjon var et eksplorativt endepunkt i CM238. Ved 24 måneders oppfølging var nivolumab statistisk signifikant bedre for dette endepunktet sammenlignet med ipilimumab, HR 0,76 (95 % KI 0,59-0,98).

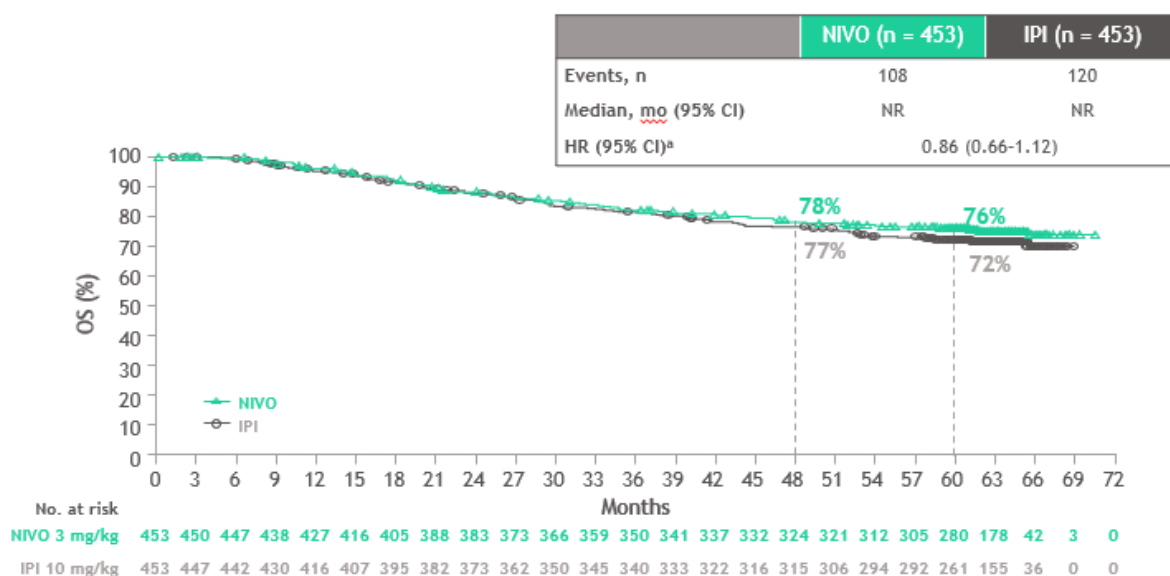
Ved 5 års oppfølging var HR for DMFS 0,79 (95% KI 0,63 – 0,99). Median DMFS var ikke nådd i noen av armene. 58% var fjernmetastase-fri i nivolumab-armen, mot 51% i ipilimumab-armen. Kaplan-Meier kurve for DMFS er etter 5 år er vist i figuren under.



Figur 3. Kaplan-Meier estimat for fjernmetastasefri overlevelse (DMF); stadium IIIB-C pasienter i CheckMate 238 etter 5 år (kilde: innsendt dokumentasjon).

### OS resultater

Ved tidspunkt for den opprinnelige vurderingen var OS data ikke tilgjengelige. Ved 5 års oppfølging, er OS data fremdeles umodne. 76 % av pasientene i nivolumab-armen og 72 % i ipilimumab-armen var i live ved tidspunkt for datakutt. Ingen overlevelsesfordel for nivolumab over ipilimumab er vist, HR (95%KI) 0,86 (0,66 – 1,12). OS-kurver for 5-års oppfølging i CM238 er vist i figuren under.



<sup>a</sup>Unstratified.

Figur 4. Kaplan-Meier estimat for totaloverlevelse OS (ITT populasjonen) i CheckMate 238 etter 5 år (kilde: innsendt dokumentasjon).

**Legemiddelverkets vurdering**

Oppdaterte resultater for RFS og DMFS med minimum 5 års oppfølgingstid bekrefter de tidligere resultatene som viser en gevinst av nivolumab for disse endepunktene over ipilimumab. Foreløpige OS data fra CM238 viser ikke overlevelsesgevinst over ipilimumab.

Siden ipilimumab, som ble brukt som komparator i CM238, ikke var relevant komparator for norske forhold ved tidspunkt for den opprinnelige metodevurderingen, gjorde BMS indirekte sammenligninger for å estimere relativ effekt av nivolumab sammenlignet med observasjon (relevant komparator). Disse beskrives i kapittel 4 under.

## 4 Oppdaterte indirekte sammenligninger

I BMS' helseøkonomiske modell brukes relativ effekt av nivolumab sammenlignet med placebo til å modellere RFS og OS for å beregne kostnadseffektiviteten til nivolumab for adjuvant behandling av melanom. I mangel på studier som direkte sammenligner nivolumab og relevant komparator (observasjon), ble studien CA184-029 av ipilimumab mot placebo brukt som grunnlag for indirekte sammenligninger (ITC), i tillegg til CM238, som sammenligner nivolumab med ipilimumab. CA184-029 er en fase III studie mellom ipilimumab og placebo som adjuvant behandling av pasienter med resektert stadium III melanom (16).

### ITC ved opprinnelig innsendelse

Den opprinnelige metodevurderingen var basert på indirekte sammenligninger mellom nivolumab og placebo med 24 måneders data fra CM238, og data fra CA184-029. Relative effektestimater for RFS for nivolumab vs. placebo ble estimert med ulike metoder for ITC, og HR ble av BMS beregnet til å ligge mellom 0,51 og 0,53, avhengig av metode. OS-data for nivolumab fra CM238 forelå ikke ved den opprinnelige metodevurderingen, og en surrogatligning ble derfor utviklet for å estimere OS fra RFS data beregnet i den indirekte sammenligningen. Hasardratio for OS for nivolumab vs. placebo ble beregnet til 0,602. Dette resultatet var basert på RFS fra Bucher ITC (HR 0,53), og ble brukt i den opprinnelige helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket mente at det relative effektestimateret for RFS mellom nivolumab og placebo var svært usikkert, blant annet på grunn av grunnleggende forskjeller mellom de to studiene CM238 og CA184-029. Videre, at bruk av surrogatligning for modellering av OS ikke kunne godtas som grunnlag for å etablere relativ effekt. Størrelsen på en overlevelsesevinst av nivolumab over placebo kunne ikke fastslås, og selv om Legemiddelverket mente at en slik sammenheng var sannsynlig, gitt de positive RFS-dataene fra CM238, så var det ikke tilstrekkelig sikkerhet i datagrunnlaget for å kunne beregne kostnadseffektivitet av behandlingen.

### ITC ved revurdering

For å beregne relativ effekt av nivolumab sammenlignet med placebo i den oppdaterte metodevurderingen, har BMS levert en annen indirekte sammenligning som er basert på oppdaterte effektdata for nivolumab fra CM238 med minimum 5 års oppfølging (se punkt 3 over), samt data fra CA184-029. Fremgangsmåten var en totrinns prosess hvor data fra CM238 og CA184-029 ble kombinert for å gjøre en indirekte sammenligning mellom nivolumab i CM238 og placebo i CA184-029. Denne ITCen ble gjennomført i form av en parametriske modell tilpasset sammenslåtte individuelle pasientdata fra CM238 og CA184-029 for å fremskaffe RFS- og OS-kurver for placebo. OS kurven for placebo ble videre justert for å hensynta at pasientpopulasjonen i CA184-029 var annerledes enn i CM238 samt at behandlingsanbefalinger for første linje melanom har endret seg over tid. For å estimere RFS og OS HR for nivolumab mot placebo, ble en Bucher ITC sammenligning så applisert til henholdsvis RFS og OS-kurvene for placebo. Med disse forutsetningene, ble RFS HR (95% KI) for nivolumab mot placebo beregnet til 0,5869 (0,4454 – 0,7265), og OS HR (95% KI) ble beregnet til 0,6761 (0,4788 – 0,9471).

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering av forutsetningene som firma har gjort i sine indirekte sammenligninger for beregning av oppdaterte estimater for RFS og OS hasardratioer for

nivolumab mot placebo. Det noteres at punkttestimatet for RFS og OS HR for nivolumab mot placebo ble beregnet til å være noe dårligere sammenlignet med opprinnelig innsendelse. Når det gjelder spørsmålet om det er en overlevelsesgevinst ved adjuvant behandling med nivolumab i melanom sammenlignet med observasjon, og evt. størrelsen på denne, gir ikke de oppdaterte dataene noe robust svar på dette. Det ligger en grunnleggende usikkerhet i at CM238 studien er gjort med en komparator som ikke er relevant for norske forhold. I tillegg er umodne OS-data fortsatt et vesentlig usikkerhetsmoment i estimeringen av relativ effekt i et livstidsperspektiv.

Studien Keynote-054, som gjøres med en annen PD-(L)1 hemmer (pembrolizumab) mot riktig komparator (observasjon) i stadium III melanom forventes å kunne gi svar på blant annet om det er en overlevelsesgevinst av å behandle med adjuvant PD-(L)1 hemmer, sammenlignet med å avvente behandling for de som eventuelt opplever tilbakefall eller fjernmetastaser, men OS-resultatene fra denne studien forventes ikke å foreligge før om flere år.

Kreftregisterets årsrapport fra 2022 for Nasjonalt kvalitetsregister for melanom peker på gode resultater i norsk klinisk praksis: *«Vi ser tydelige tendenser til at den fem års relative overlevelsen stiger markant i stadium III og IV i forhold til tidligere år. Oppstarten av adjuvant behandling har allerede begynt å gi resultater!»*

## 5 Konklusjon

De oppdaterte resultatene fra den kliniske studien CM238 som undersøker effekten av nivolumab til adjuvant behandling av fullstendig resektert melanom stadium III og IV bekrefter i all hovedsak effektdataene som dannet grunnlaget for Legemiddelverkets metodevurdering fra 2019. Den gangen ble det konkludert med at det ikke fantes tilstrekkelige kliniske data til å beregne kostnadseffektiviteten av behandlingen, men at den gode effekten som er vist på RFS i denne og andre studier, kan tyde på at forlenget tid til tilbakefall kan gi forlenget overlevelse. Ved revurderingen viser oppdaterte RFS-data fortsatt fordel av nivolumab over ipilimumab, mens overlevelsedata fortsatt er umodne (median OS er ikke nådd). Foreløpige data med minimum 5 års oppfølging viser ikke forlenget overlevelse av adjuvant nivolumab sammenlignet med ipilimumab. Firmas egne beregninger av overlevelsesevinst av nivolumab sammenlignet med relevant komparator for norske forhold (observasjon) er basert på indirekte sammenligninger. Disse er alltid heftet med usikkerheter. Derfor er det fortsatt uavklart om, og i så fall i hvor stor grad, det er en overlevelsesevinst ved å behandle med adjuvant nivolumab, sammenlignet med å reservere behandling til de som eventuelt utvikler avansert/metastatisk sykdom.

Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at en ny kost-nytte-analyse basert på siste tilgjengelige resultater fra den kliniske studien av nivolumab, vil belyse merkostnad per vunnet QALY ytterligere.

Statens legemiddelverk, 28-06-2023

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Maria Almlöf  
Saksutreder

## Referanser

1. Statens legemiddelverk. ID2017\_115 Hurtig metodevurdering for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV. 2019.
2. Statens legemiddelverk. ID2018\_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av melanom stadium III. 2019(Versjon 2 oppdatert 30-05-2019).
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. 2018 [
4. European Commission. Union Register of medicinal products for human use 2023 [Opdivo (nivolumab)]. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1014.htm>.
5. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2017 2018.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer 2016.
7. Suci S EA, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al., 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).
8. Helsedirektoratet. Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Oslo2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram>.
9. LIS onkologi spesialistgruppe pvaHS-ØR, Helse Vest RHF, Helse Midt-Norge RHF, Helse Nord RHF. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 01.04.2019-31.03.2020.
10. LIS onkologi spesialistgruppe på vegne av Helse Sør-Øst RHF Helse Vest RHF Helse Midt-Norge RHF Helse Nord RHF. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 01.04.2020-31.03.2021.
11. LIS onkologi spesialistgruppe pvaHS-ØR, Helse Vest RHF, Helse Midt-Norge RHF, Helse Nord RHF. Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler. .
12. Kreftregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom 2023.
13. Larkin J DVM, Mandala M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, Cowey CL, Schenker M, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Butler MO, Di Giacomo AM, Middleton MR, Lutzky J, de la Cruz-Merino L, Arenberger P, Atkinson V, Hill AG, Fecher LA, Millward M, Nathan PD, Khushalani NI, Queirolo P, Ritchings C, Lobo M, Askelson M, Tang H, Dolfi S, Ascierto PA, Weber J., Adjuvant Nivolumab Versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results From CheckMate 238. Clin Cancer Res. 2023;Apr 14:CCR-22-3145.
14. Eggermont Alexander MM BCU, Mandala Mario, Long Georgina, Atkinson Viktoria., Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. The New England Journal of Medicine. 2018;378(6):1789-801
15. European Medicines Agency. Variation assessment report. Opdivo. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0041. 2018.

16. Eggermont AM, Chiarion-Sileni, V., et al., Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845-55.



## Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent



Bristol Myers Squibb, Lysaker Torg 35  
Kontakt: Einar Torkilseng  
Einar.torkilseng@bms.com

### Kommentarer til Legemiddelverkets revurdering av hurtig metodevurdering av nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV (ID2017\_117)

Den 26. august 2023 markeres fire års dagen for godkjenningen av nivolumab til adjuvant behandling av pasienter etter fullstendig reseksjon av malignt melanom stadium III og IV. Anslagsvis har over 800 pasienter blitt behandlet for denne tilstanden i Norge i løpet av denne 4-års perioden. Behandlingen har i flere år vært anbefalt i handlingsprogrammet for føflekkreft<sup>1</sup> med høyeste evidensgrad på kunnskapsgrunnlag (A) basert på CheckMate 238, en randomisert dobbeltblindet fase-III studie med ipilimumab (Yervoy) som komparator. Ipilimumab hadde ved oppstart av CheckMate 238 dokumentert effekt på tilbakefallsfri overlevelse for stadium III pasienter etter komplett reseksjon sammenlignet med placebo (observasjon) fra EORTC 18071/CA184-029 studien. Ipilimumab var derfor den etisk korrekte komparatoren i CheckMate 238. Revurderingen er basert på data med om lag 5 års oppfølging fra CheckMate 238<sup>2</sup> og CA184-029<sup>3</sup>.

Bakgrunnen for revurderingen var at Legemiddelverket i 2019 ikke klarte å konkludere med hensyn til effekt på totaloverlevelse (OS) og kostnadseffektivitet. Det ble gjennomført formøter med Legemiddelverket i oktober 2020 og mai 2022 for å diskutere oppdaterte data og detaljer i revurderingen. Legemiddelverket fikk en full dokumentasjonspakke med oppdatert effektdokumentasjon og helseøkonomisk modell innen fristen den 26. august 2022, i henhold til kontrakten med de Regionale Helseforetakene.

#### Komparator og indirekte sammenligninger

Siden klinisk praksis ikke var i henhold til komparatoren i CheckMate 238 var det nødvendig å beregne effekt på tilbakefallsfri overlevelse og OS ved hjelp av indirekte sammenligning med CA184-029. Indirekte sammenligninger tilfører beslutningsgrunnlaget noe mer usikkerhet, men vi er uenige i Legemiddelverkets vurderinger av robustheten til slike analyser, som også foreligger i publisert form for aktuell sammenligning<sup>4</sup>. Både tidligere og oppdaterte analyser inkluderte ulike indirekte sammenligninger som viste sannsynlighetsovervekt for en OS effekt i målgruppen, og av disse ble den mest konservative hazardratioen (HR) for OS på 0.68 (95% Konfidensintervall 0.48 - 0.95) valgt i den oppdaterte hovedanalysen.

#### Validering mot norske registerdata og konservativ beregning av overlevelsesgevinst

Oppdatert modell ble validert mot nylig publiserte registerdataanalyser av resekterte melanompasienter diagnostisert i perioden 2008-2018, før introduksjonen av immunterapi i adjuvant setting (Winge-Main et al 2023<sup>5</sup>). Registerdataene ble vektet for å matche stadielinndelingen i CheckMate 238. Dessverre valgte Legemiddelverket å ikke omtale oppdaterte analyser i sin metodevurderingsrapport og vi må gjøre det her.

Figuren viser at estimert OS i modellen for observasjon (rød linje) matcher godt den OS som er observert for norske pasienter før introduksjonen av immunterapi i adjuvant setting basert på registerdata (blå linje). Den grønne linjen viser OS for observasjon etter justering for etterfølgende behandling med immunterapi i metastatisk setting, som skal tilsvare forventet OS for pasienter som ikke får adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon (observasjon), men som får tilbud om immunterapi ved tilbakefall. For pasienter som får nivolumab som adjuvant behandling viser figuren at estimert OS (sort linje) er konservativ fra år 3 og fremover sammenlignet med observert OS fra CheckMate 238 (grå linje). Estimert OS gevinst for pasienter behandlet med nivolumab i adjuvant setting er differansen i arealet under den sorte og grønne linjen i figuren.

<sup>1</sup> Helsedirektoratet (2011). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 22. mai 2020, lest 19. juni 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram>

<sup>2</sup> Larkin, J., et al. (2023). "Adjuvant Nivolumab Versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results From CheckMate 238." *Clin Cancer Res.*

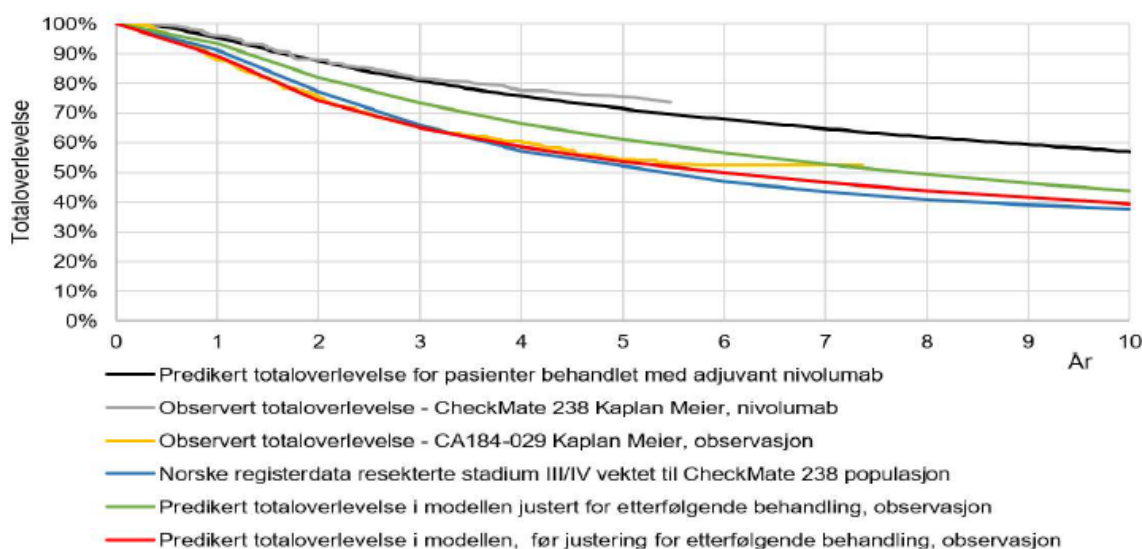
<sup>3</sup> Eggermont, A. M., Chiarion-Sileni, V., et al. (2016). "Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy." *N Engl J Med* 375(19): 1845-1855.

<sup>4</sup> Weber, J. S., et al. (2021). "Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment for resected melanoma." *Eur J Cancer* 158: 225-233.

<sup>5</sup> Winge-Main, A., et al. (2023). "Long-term outcomes of stage IIB-IV melanoma patients: nationwide data from Norway." *Future Oncol* 19(3): 205-215.



Bristol Myers Squibb, Lysaker Torg 35  
Kontakt: Einar Torkilseng  
Einar.torkilseng@bms.com



#### Data fra Kreftregisteret bekrefter betydningen av immunterapi

Kreftregisteret konkluderte i seneste årsrapport med betydelig økning i 5 års relativ overlevelse for pasienter med melanom stadium III og IV<sup>6</sup> (s. 71):

*Vi ser tydelige tendenser til at den fem års relative overlevelsen stiger markant i stadium III og IV i forhold til tidligere år. Oppstarten av adjuvant behandling har allerede begynt å gi resultater!*

Videre viser seneste tall at 5-års relativ overlevelse i prosent for pasienter diagnostisert med regional sykdom (tilsvarende resektabelt stadium III/IV) har økt betydelig både for menn og kvinner, se tabell<sup>7</sup>.

Regional sykdom	2008-2012	2013-2017	2018-2022
Menn	42.6	68.5	73.9
Kvinner	54.7	73.4	83.2

#### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverkets revurderingsrapport omtaler tidligere innsendte analyser av kostnadseffektivitet, som viste en kostnad per vunnet gode leveår på 204 718 med maksimalpriser uten MVA. Oppdaterte analyser ga en kostnad per vunnet gode leveår på 273 412 med maksimalpriser uten MVA, og i likhet med tidligere analyser lå deterministiske sensitivetsanalyser i området 170 000 til 910 000, hvorav den øverste verdien var basert på en høyst urealistisk antakelse om ingen OS gevinst (OS HR 0.95 som tilsvarer at svart linje overlapper med grønn linje i figuren), til tross for en godt dokumentert effekt på tilbakefallsfri overlevelse. Nivolumab er kostnadseffektivt selv i dette usannsynlige scenarioet gitt rabatterte priser. Legemiddelverkets rapport har ikke vurdert oppdaterte analyser, beskrevet eller tallfestet betydningen av denne usikkerheten for beslutningstaker.

#### Konklusjon

Nivolumab til behandling av resekterte pasienter stadium III og IV er en effektiv og kostnadseffektiv behandling som oppfyller prioriteringskriteriene i Norge. Konklusjonen er basert på oppdaterte analyser på data fra CheckMate 238 og CA184-029, validert ved hjelp av unike norske registerdata. Bildet forsterkes ytterligere av Kreftregisterets egne tall som viser en betydelig økning i 5-års relativ overlevelse. Gitt at Legemiddelverket fremdeles aksepterer en effekt på tilbakefallsfri overlevelse er behandlingen kostnadseffektiv også i det usannsynlige tilfellet at det ikke er en overlevelsesgevinst ved i å gi nivolumab i adjuvant setting. Det foreligger ingen rasjonale for at klinisk praksis eller anbefalinger trenger å endres. Flere andre adjuvante behandlinger har blitt akseptert og introdusert de senere årene uten tilsvarende krav til etterinnsendelse av dokumentasjon.

<sup>6</sup> Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom. Oslo: Kreftregisteret, 2023. (Denne trenden ble også påpekt i årsrapporten fra 2022)

<sup>7</sup> Kreftregisteret. Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2023. (Tall fra tabell 8.1 og 8.2)