

# Hurtig metodevurdering

Nivolumab til  
andrelinjebehandling av  
avansert ikke-småcellet  
lungekreft av typen ikke-  
plateepitelkarsinom

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

15-09-2016

## FORORD

---

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

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

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

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

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

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

## OPPSUMMERING

---

### Bakgrunn

Opdivo (nivolumab) er et legemiddel til behandling av flere kreftformer, her ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom (NSQ). Klinisk effekt av behandling av NSCLC ikke-plateepitelkarsinom med nivolumab er tidligere dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Relativ effekt av behandling med nivolumab, sammenlignet med dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis, blir vurdert i Legemiddelverkets metodevurdering presentert i denne rapporten.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert multisenter studie (CheckMate 057) som inkluderte pasienter med NSCLC av typen NSQ. I CheckMate 057 sammenlignes nivolumab direkte mot docetaxel. Legemiddelverket og kliniske eksperter mener at riktig komparator for aktuell pasientpopulasjon i Norge er pemetreksed. Det er antatt effektivitet mellom docetaxel og pemetreksed, men forskjell i bivirkninger. CheckMate 057 viste at median totaloverlevelse var signifikant bedre med nivolumab. Dataene for totaloverlevelse er å anses som umodne.

### Alvorlighet og helsetap

NSCLC av typen NSQ vil medføre redusert livskvalitet og redusert levetid. Alvorlighetsberegninger på gruppenivå av pasienter på dagens standardbehandling tilsier at NSCLC av typen NSQ en meget alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden vil påvirke betalingsvillighet for legemiddelet, dvs. om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Opdivo står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for nivolumab sammenlignet med pemetreksed 1,48 millioner NOK med dagens maksimalpris. Med dagens tilbudt LIS-pris er merkostnad per kvalitetsjusterte leveår på [REDACTED] [REDACTED] Merkostnad per vunnet leveår er 885 000 NOK.

Legemiddelverket har anslått omtrent 900 aktuelle pasienter årlig til en merkostnad på om lag 400 millioner NOK gitt 100% markedsandel. Flere konkurrerende preparater er under vurdering og det er usikkert hvordan markedsandelene vil utspille seg.

Legemiddelverket har vurdert at merkostnaden per vunnet QALY innebærer at behandling med nivolumab ikke er kostnadseffektiv for pasienter med NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom.

## 2-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av nivolumab til andrelinjebehandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom (NSQ) i henhold til bestilling ID-nr 2015\_006: Legemiddel til andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har anslått om lag 900 aktuelle pasienter i andrelinjebehandling årlig for gjeldende indikasjon.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har gjort et tentativ anslag på prognosetapet. NSCLC av typen NSQ vil medføre redusert livskvalitet og redusert levetid. Alvorlighetsberegninger på gruppenivå tilsier at NSCLC av typen NSQ er en meget alvorlig sykdom selv når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Retningslinjene anbefaler pemetreksed monoterapi (500 mg/m<sup>2</sup>) hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand med ikke-plateepitel histologi. Både docetaxel og pemetreksed er godkjent som annenlinje kjemoterapi ved progresjon eller residiv NSCLC.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt av nivolumab er i hovedsak dokumentert gjennom en randomisert, åpen multisenter studie med 582 pasienter med residiverende NSCLC av typen NSQ (CheckMate 057). I denne studien ble nivolumab sammenlignet med docetaxel og median overlevelse var henholdsvis på 12,2 måneder og 9,4 måneder for pasienter behandlet med nivolumab og docetaxel. Uttrykk av PD-L1 i tumor har vist å ha en sammenheng med bedre respons blant pasientene behandlet med nivolumab.

Legemiddelverket har etter en vurdering av tilgjengelig dokumentasjon konkludert med at effekten av pemetreksed og docetaxel er omtrent lik for pasienter med NSQ. Legemiddelverket har videre lagt effektdata fra CheckMate 057 til grunn for vår helseøkonomiske analyse.

### Sikkerhet

Nivolumab er generelt godt tolerert. De viktigste bivirkningene av nivolumab som skiller seg fra kjemoterapi er knyttet til autoimmune reaksjoner som hypo- og hypertyreose og pneumonitt. Det er imidlertid de hyppigste bivirkningene av lavere alvorlighetsgrad som er inkludert i modellen.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men langtidsdata foreligger ikke.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har gjort egne analyser med utgangspunkt i innsendte modell, men har gjort følgende sentrale endringer i forutsetningene sammenlignet med firmaets innsendte hovedanalyse:

- Komparator pemetreksed
- Parametrisering av effektdata
- Tidshorison 15 år
- Felles nyttevekter for begge behandlingsarmer
- LIS-priser for kjemoterapi

Resultater Legemiddelverkets analyse

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse

	Nivolumab	Pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	1 033 332	286 714	746 617
Totale QALYs	1,247	0,74	0,51
Totale leveår	1,93	1,08	0,84
Merkostnad per vunnet QALY	<b>1 476 720</b>		
Merkostnad per vunnet leveår	885 273		

Resultatene fra det scenariet Legemiddelverket anser som mest relevant med den informasjonen vi har i for nivolumab sammenlignet med pemetreksed gir en kostnad per kvalitetsjusterte leveår på i underkant av 1,5 millioner NOK med dagens maksimalpris for nivolumab. Med dagens tilbudt LIS- pris for nivolumab er kostnad per kvalitetsjustert leveår i underkant av [REDACTED].

Pasienter med lavt/negativt PD-L1 uttrykk ser ut til å respondere dårligere på nivolumab, dette kan bidra til å trekke ned kostnadseffektiviteten. Det foreligger også usikkerhet knyttet til behandlingsslengde i klinisk praksis og vedvarende effekt etter behandlingsstopp.

Legemiddelverket konkluderer at behandling av ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom med nivolumab gitt dagens LIS-pris, ikke kan regnes som kostnadseffektiv behandling.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk nivolumab ved behandling av NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom vil være om lag 555 millioner NOK ved år fem. Tilsvarende utgjør dette [REDACTED] NOK med dagens tilbudt LIS-pris. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
2-SIDERS SAMMENDRAG .....	4
INNHALDSFORTEGNELSE .....	6
LOGG .....	8
ORDLISTE .....	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 LUNGEKREFT .....	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	11
1.3 BEHANDLING.....	12
1.3.1 <i>Behandling med nivolumab</i> .....	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis</i> .....	12
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN .....	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	14
2.1.1 <i>Indirekte sammenligning av docetaxel og pemetrexed</i> .....	20
2.2 KVALITET AV KLINISK DOKUMENTASJON .....	21
3 ØKONOMISK ANALYSE .....	21
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	22
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	23
3.2 PICO.....	23
3.2.1 <i>Pasientpopulasjonen</i> .....	23
3.2.2 <i>Intervensjon</i> .....	24
3.2.3 <i>Komparator</i> .....	25
3.2.4 <i>Utfallsmål</i> .....	26
3.3 KOSTNADER .....	34
4 RESULTATER .....	35
4.1 FIRMAETS HOVEDANALYSE .....	35

4.2	LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE.....	35
4.3	SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER .....	36
4.4	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFektivITET .....	37
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	38
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	38
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	39
6	DISKUSJON .....	40
7	KONKLUSJON.....	42
	REFERANSER.....	43
	APPENDIKS 1 - INDIREKTE SAMMENLIGNING .....	45
	APPENDIKS 2 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	51
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	55

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr 2015_006: Nivolumab til andrelinjehandling av avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma
<b>Preparat:</b>	Opdivo
<b>Virkestoff:</b>	Nivolumab
<b>Indikasjon:</b>	<p><u>Melanom</u> OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne. Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjonen av nivolumab med ipilimumab en økning i progresjonsfri overlevelse (PFS) kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspressjon i tumor.</p> <p><u>Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)</u> OPDIVO er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi hos voksne.</p> <p><u>Nyrecellekarsinom (RCC)</u> OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.</p>
<b>ATC-nr:</b>	L01XC17

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-02-2015
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	08-04-2016
Klinikere kontaktet for første gang	24-05-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	01-09-2016
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	22-06-2016
Saksbehandlingstid:	157 dager hvorav 40 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma
Rapport ferdigstilt:	15-09-2016
Saksutredere:	Christina Sivertsen Helle Endresen Randi Krontveit



Kliniske eksperter:	Reino Heikkilä Håkon Olav Leira Nina Helbekkmo Rune Hørgård Tilseth Martin Petersen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

AIC	Akaike's Information Criterion
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
AUP	Apotekets utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
ECOG	Eastern Cooperative oncology group
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
ICER	Inkrementell kost-effektivitetsratio
KM	Kaplan-Meier
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet
NOK	Norske kroner
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
NSQ	Non-squamous cell carcinoma, ikke-plateepitelkarsinom
ORR	Objektiv responsrate
OS	Overall survival (totaloverlevelse)
PD	Progrediert sykdom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proportional Hazard
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALE	Quality adjusted life expectancy
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
SCLC	Small cell lung cancer, småcellet lungekreft
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SQ	Squamous cell carcinoma, plateepitelkarsinom
TTD	Time to treatment discontinuation

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge, mens på verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen. I 2013 ble det registrert 2856 nye tilfeller, og samme år døde 2162 pasienter av denne sykdommen (1). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2010 ble 1559 lungekrefttilfeller påvist hos menn og 1267 hos kvinner. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens for kvinner har det vært en økning. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og i Norden regner en med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene (2). En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesrelatert eksponering, selv etter korrigerings for røykevaner.

Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC), hvorav NSCLC står for omtrent 85 % av alle tilfeller av lungekreft. Det er tre hovedtyper av NSCLC, de navngis ut fra celletypen og de vanligste er: plateepitelkarsinom (squamous cell carcinoma, SQ), adenokarsinom og storcellet karsinom, hvorav de to siste typene ofte betegnes ikke-plateepitelkarsinom (non-squamous cell carcinoma, NSQ). I Norge som i andre vestlige land har andelen adenokarsinom økt og i 2007 var andelen på 29 %. Av de som ble diagnostisert med lungekreft i 2007 var det 18 % med plateepitelkarsinom, 16 % med småcellet karsinom og 2 % med storcellet karsinom.

Videre i rapporten forkortes ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom som NSQ (non-squamous).

## 1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Lungekreft hadde en samlet 5-års overlevelse på 16,1 % for menn og 20,1 % for kvinner i 2013. De fleste langtidsoverlevende er operert. Den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen er imidlertid ikke aktuelle for operasjon, og pronosen for disse er dårligere enn for hele lungekreftpopulasjonen samlet.

Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte på grunn av smerte, redusert funksjon og mobilitetstap.

Det kan være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med NSQ NSCLC. Vi utfører derfor en tentativ/eksplorativ beregning av alvorlighetsgraden.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i begrepene absolutt prognosetap (faktisk helsetap målt i udiskonterte QALYs som følge av sykdommen/tilstanden) og relativt prognosetap (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen (QALE)). I begge tilfeller er tapet beregnet ved dagens standard behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (3).

Tabell 2: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	62
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	16,25
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	0,76
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	15
Mistet som følge av sykdom i % av QALE (relativt prognosetap)	95 %

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 95 %. NSCLC ikke-plateepitelkarsinom klassifiseres som en sykdom med meget alvorlig alvorlighetsgrad på gruppenivå når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

Legemiddelverket mener at NSQ NSCLC med dagens standardbehandling er en meget alvorlig sykdom.

## 1.3 BEHANDLING

### 1.3.1 Behandling med nivolumab

*Indikasjon:* OPDIVO er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

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

*Dosering:* Anbefalt dose er 3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter hver 2. uke. Doseeskalering eller – reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig.

*Bivirkninger:* Nivolumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopater, inkludert forstyrrelser i tyreoidafunksjonen og type I diabetes mellitus. I de kliniske studiene var de hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) fatigue (34 %), utslett (19 %), kløe (14 %), diaré (13 %), kvalme (13 %) og nedsatt appetitt (10 %). De fleste av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

### 1.3.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

I 2015 oppdaterte Helsedirektoratet retningslinjene for behandling av lungekreft (2), «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom». For pasienter hvor kurativ behandling ikke er mulig anbefales platina-dublett kjemoterapi i

førstelinje ved ECOG-status<sup>1</sup> 0-2. Ved residiv anbefales kjemoterapi kun for pasienter med ECOG-status 0-1 i andrelinje. Både docetaxel og pemetreksed er godkjent som andrelinje kjemoterapi ved progresjon eller residiv NSCLC. Retningslinjene anbefaler pemetreksed monoterapi (500 mg/m<sup>2</sup>) hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand med ikke-plateepitel histologi. En mindre validert anbefaling er reinduksjon av tidligere gitt behandling hos pasienter som hadde respons i første linje og der residiv/progresjon er påvist > 3 md etter siste kur i første linje.

Ved EGFR positiv mutasjon anbefales det målrettet EGFR-TKI-behandling som førstelinje, og standard førstelinjes kjemoterapi (platina-dublett) i andrelinje. For pasienter med EGFR-mutasjon vil nivolumab kunne komme inn i tredjelinjebehandling etter målrettet behandling og platina-dublett.

Retningslinjene presiserer at dokumentasjonen ved tredje- og fjerdelinje behandling er dårlig, og ingen fase III studier er utført selektivt på tredje – eller fjerdelinje pasienter.

Ut i fra godkjent bruksområde for nivolumab, kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenlikningsalternativet til nivolumab fra og med 2. linje er pemetreksed. Kostnadseffektiviteten av pemetreksed i relevant pasientgruppe har ikke vært vurdert av Legemiddelverket.

## **2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN**

---

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til nivolumab til andrelinjebehandling av avansert metastatisk lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom (NSQ) i EU er hovedsakelig fase III studien CheckMate 057, samt fase I studien CheckMate 003. Disse studiene er vurdert tidligere av EMA med hensyn til metodisk kvalitet (intern validitet) for dokumentasjon av effekt og sikkerhet av nivolumab i forhold til docetaxel i behandling av pasienter med metastatisk lungekreft NSQ. Det er CheckMate 057 som er relevant for den helseøkonomiske analysen.

Den kliniske effektdokumentasjonen for hurtig metodevurdering skal underbygge antagelsen om at resultater fra den internasjonale studien er overførbare til norsk klinisk praksis (ekstern validitet). Dette gjelder vurderinger om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av komparator i studien (alternative behandlinger) og gitt dosering gjenspeiler norsk klinisk praksis.

---

<sup>1</sup> ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død). Nivå 2 vil si at pasienten kan ta vare på seg selv, men er ute av stand til å arbeide og er i aktivitet omtrent halvparten av tiden.

Søker har i tillegg til å benytte effektdata fra den internasjonale kliniske fase III studien (CheckMate 057), hvor nivolumab sammenlignes med docetaxel, også utført en indirekte sammenligning av docetaxel og pemetreksed. Det henvises til appendiks 1 for ytterligere beskrivelse av denne sammenligningen.

Produsent har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. CheckMate 057 er den eneste studien som undersøker den kliniske effekten av nivolumab versus docetaxel.

## 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante kliniske studier for NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
CheckMate 003	(4)	Flere ulike kreftdiagnoser, herunder 129 pasienter med ikke-plateepitelkarsinom og plateepitelkarsinom NSCLC. 54 % av pasientene hadde fått $\geq 3$ tidligere systemiske behandlinger.	Nivolumab 1 mg/kg, 3 mg/kg eller 10 mg/kg annenhver uke (Q2W)	NA
CheckMate 057	(5)	Pasienter med histologisk- eller cytologisk-dokumentert lokalavansert NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom.	Nivolumab 3 mg/kg annenhver uke	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> hver tredje uke

### CheckMate 057

I fase III studien CheckMate 057 sammenlignes andrelinjebehandling/tredjelinjebehandling med docetaxel direkte med nivolumab. Resultatet fra denne studien inngår i den helseøkonomiske analysen.

Tabell 4 Oversikt over CheckMate 057

	CheckMate 057
Design	Fase III Åpen studie Randomisert Multinasjonal Multisenter

Pasientpopulasjon	Pasienter med stadium IIIB eller IV NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom Tidligere behandlet med førstelinje platina dublett- regime Alder ≥ 18 år ECOG status ≤1 Ekskludert: Ubehandlet CNS metastaser, behandling med kortison eller andre immunosuppresiva, autoimmunsykdom
Intervensjon	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke (Q2W) N = 292
Komparator	Docetaxsel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke (Q3W) N=290
Primære utfallsmål	Total overlevelse (OS)
Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) PD-L1 uttrykk som biomarkør for effekt (OS eller PFS) Pasientrapporterte utfall Bivirkninger

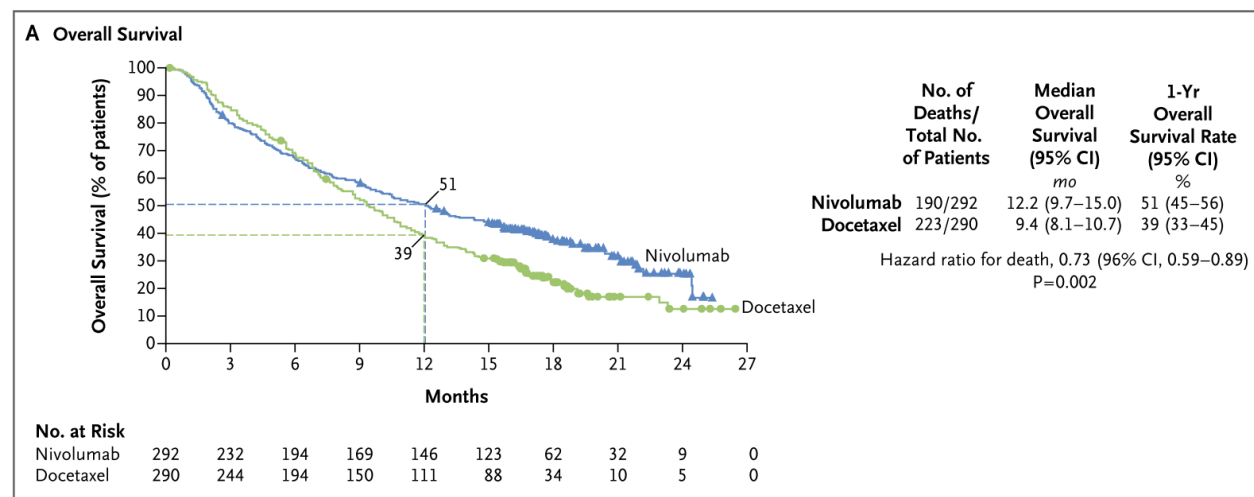
Randomiseringen var stratifisert i henhold til tidligere vedlikeholdsbehandling versus ingen vedlikeholdsbehandling og andrelinje versus tredjelinje. Tumorrespons ble vurdert ved hjelp av RECIST v1.1 kriterier ved uke 9 og deretter hver 6. uke frem til progresjon. Pasienter ble behandlet frem til progresjon, uakseptabel toksisitet eller andre protokolldefinerte grunner. Behandling utover progresjon var ikke tillatt utover RECIST v1.1-definert progresjon for pasienter som fikk docetaxsel. Pasienter behandlet med nivolumab ble tillatt behandling etter progresjon ihht pre-spesifiserte kriterier i protokollen.

#### Resultater effekt

Minimum oppfølgingstid i studien var 13,2 måneder for resultatene som foreligger ved *database lock* 18. mars 2015 (18 måneders data). På dette tidspunktet hadde firmaet nådd sitt mål for interim analyse, dvs minst 380 dødsfall. En uavhengig data-monitoreringskomité anbefalte at studien ble stoppet (april 2015) ettersom den hadde nådd sitt primære endepunkt før tiden. Som et resultat av dette var det 43 av pasientene i nivolumab-armen som fortsatte behandling, mens ingen i docetaxselarmen fortsatte behandlingen etter denne datoen. Median antall doser i studien var seks doser for nivolumab og fire doser for docetaxsel. Tabell 5, Figur 1 og Figur 2 viser resultatene fra CheckMate 057 (median OS og PFS uavhengig av PD-L1 uttrykk).

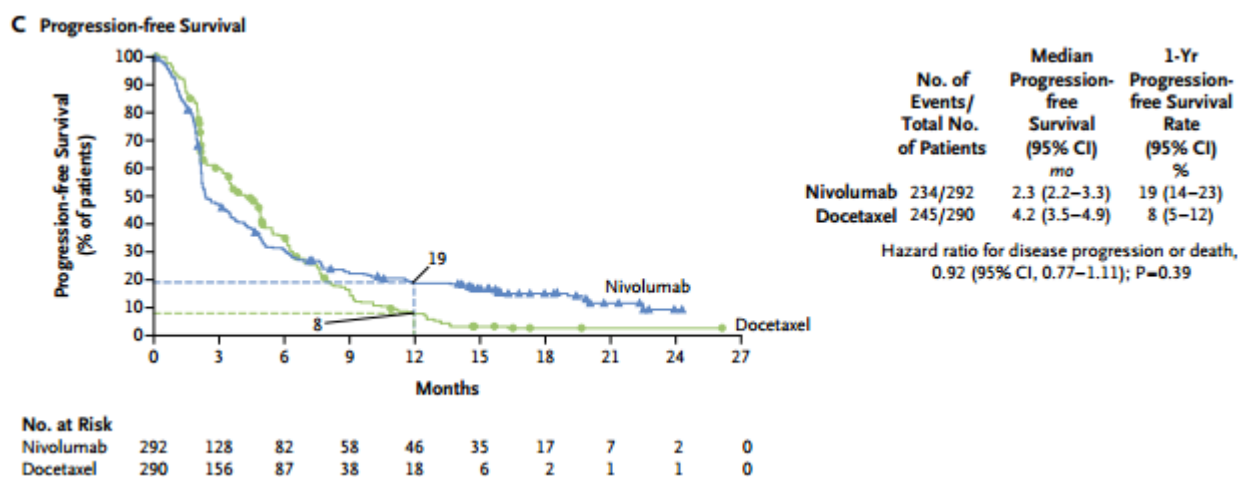
Tabell 5: Oversikt over resultater fra studien CheckMate 057

Endepunkt	Nivolumab	Docetaxsel	HR (95 % CI)
OS (median)	12,2 md	9,4 md	
Hendelser	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)	0,73 (0,59 – 0,89)
PFS (median)	2,3 md	4,2 md	
Hendelser	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)	0,92 (0,77 – 1,11)



Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse

Pasienter i docetakselarmen har noe høyere OS fram til omtrent syv måneder omtrent der Kaplan-Meier (KM) kurvene krysser. Etter syv måneder, separerer kurvene seg, og pasientene i nivolumabarmen viser deretter bedre totaloverlevelse (OS) sammenliknet med docetakselarmen. Resultatene viser konsistent bedre OS for nivolumab på tvers av subgrupper med unntak av pasienter i tredje linje, aldersgruppen som er 75 år eller eldre, region utenom USA/Canada og Europa, ikke-røykere og EGFR mutasjonspositive. Disse subgruppene er små og punkttestimatet har vide konfidensintervaller.

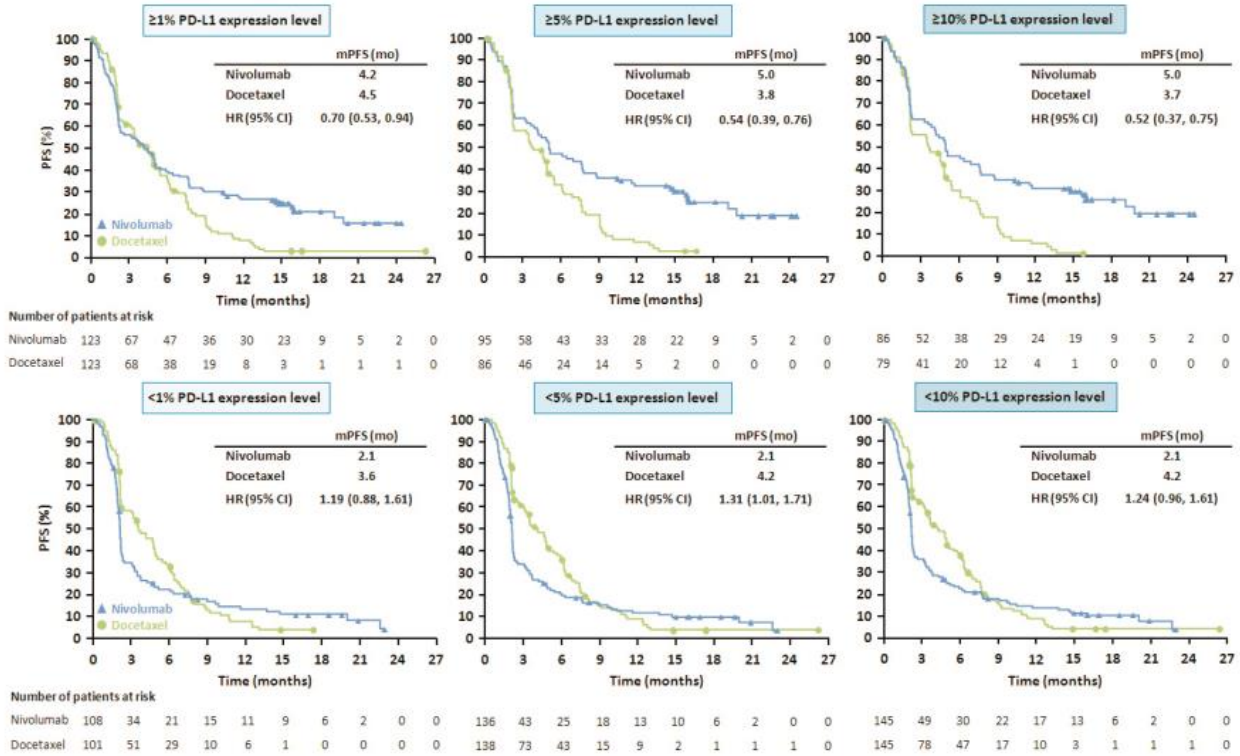


Figur 2 Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse

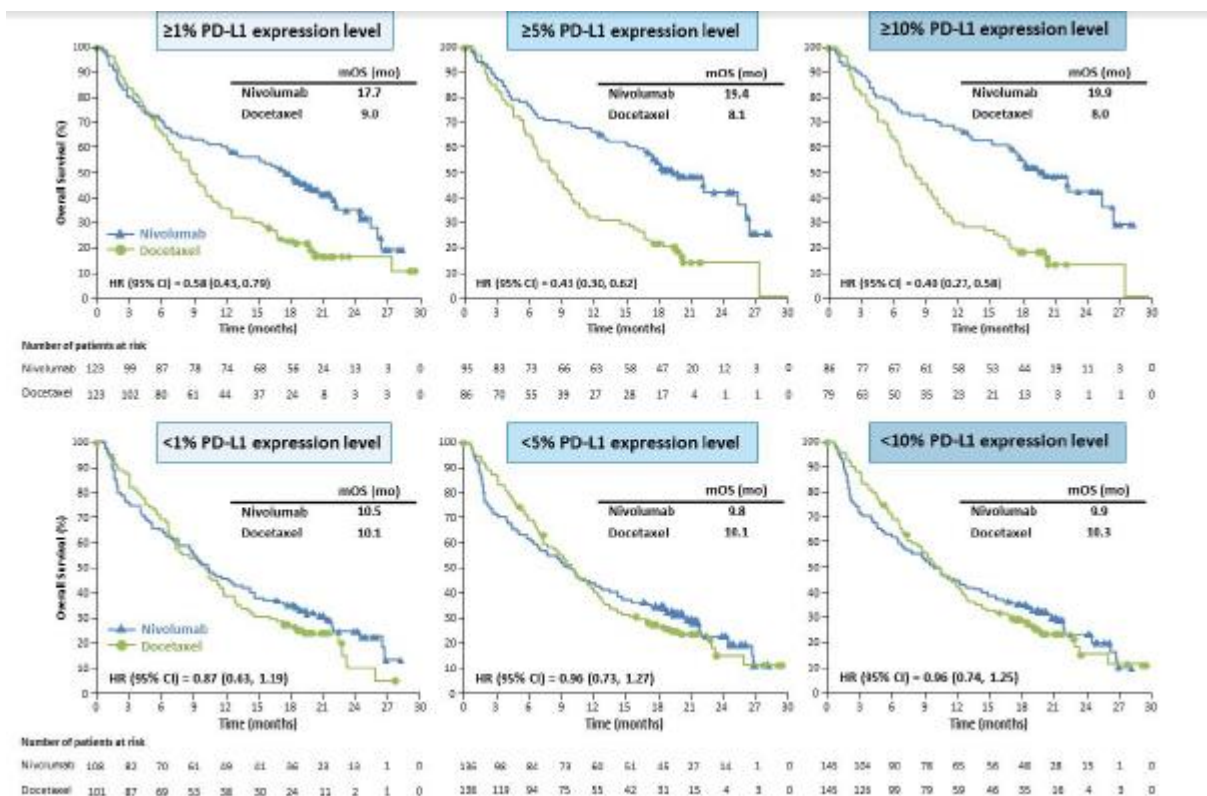
For PFS var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsarmene. Median PFS var 1,9 måneder lengre for pasienter i docetakselarmen sammenliknet med nivolumabarmen. Imidlertid var PFS rate for nivolumab ved måned 12, høyere enn for docetaksel. Analyse av subgruppene identifiserte ingen grupper hvor PFS var signifikant forskjellig mellom behandlingsarmene. Studien var imidlertid ikke designet for å vise dette (små pasientgrupper).



Effekten av nivolumab (PFS og OS) kan påvirkes av PD-L1 uttrykk i tumor. Figurene under viser KM kurver for henholdsvis PFS og OS ved ulike nivåer av PD-L1 ekspresjon.



Figur 3: Kaplan-Meier kurver for PFS separert på PD-L1 ekspresjon



Figur 4: Kaplan-Meier kurver for OS separert på PD-L1 ekspresjon

PD-L1 uttrykk i tumor ble kvantifisert i 78,2 % av pasientene (79 % i nivolumabarmen og 77 % i docetaxelarmen). Fordelingen av PD-L1 positive innenfor denne gruppen var PD-L1 ≥ 1%: 54,1%, ≥ 5%: 39,8% og ≥ 10%: 36,3% (6).

- Pasienter med PD-L uttrykk <1%, <5%, eller <10%

Hos disse pasientene er OS og PFS i favør av docetaxel for pasienter med PD-L1 uttrykk opp til minst <10% (median OS nivolumab 9,86 måneder versus docetaxel 10,28 måneder). KM kurvene krysser for PFS ved måned 8 og for OS ved måned 11. KM-kurvene for PFS viser et dropp ved måned 3 og PFS for nivolumabarmen er på 2,1 måneder og varierer mellom 3,6-4,2 måneder for docetaxel.

- Pasienter med positivt PD-L1 uttrykk ≥ 1%, ≥ 5% eller ≥ 10%

Hos disse pasientene var responsraten signifikant høyere i nivolumabarmen enn i docetaxelarmen. Responsen for nivolumab øker med høyere PD-L1 uttrykk. I figur 4 over viser nivolumab en klinisk relevant forbedring i OS på mer enn 8 måneder i denne pasientgruppen. KM kurvene for OS er til å begynne med i favør av docetaxel, men krysser ved måned 5 (PD-L1 ≥ 1%) og ved måned 2 (PD-L1 5% og 10%), og deretter går i favør av nivolumab. PFS kurvene overlapper i starten, men splitter seg ved måned 5 for pasienter med PD-L1 ≥ 1%, og tidligere ved måned 3 for pasienter med PD-L1 ≥ 10%.

- Pasienter med ikke kvantifisert PD-L1 uttrykk

Totalt hadde 21,8 % av pasientene ikke målbart PD-L1 uttrykk. Observert median OS er numerisk i favør av docetaxsel. Median OS for nivolumab er på 9,2 måneder og 10,48 måneder for docetaxsel.

Tabell 6: Sammenligning av median OS mellom nivolumab og docetaxsel for ulike cut-off verdier av PD-L1 uttrykk

PD-L1 expression	Nivolumab		Docetaxel		Hazard ratio (95% CI)
	n/N	Median OS (months)	n/N	Median OS (months)	
<b>Overall population</b>	190/292	12.19 (9.66-14.98)	223/290	9.36 (8.05-10.68)	0.73 (0.59-0.89)
<b>≥ 1%</b>	68/123	17.15(12.09- 20.63)	93/123	9.00 (7.10-10.55)	0.59 (0.43-0.82)
<b>≥ 5%</b>	46/ 95	18.17 (15.21- NA)	68/86	8.11 (6.47- 10.05)	0.43 (0.30 -0.63)
<b>≥ 10%</b>	41/ 86	19.4 (15.2- NE	63/79	8.0 (6.3 - 10.0)	0.40 (0.26- 0.59)
<b>&lt; 1%</b>	77/108	10.41 (7.1- 14.26)	75/101	10.09 (7.36-11.93))	0.90 (0.66-1.24)
<b>&lt; 5%</b>	99/136	9.66 (6.87-12.62)	100/138	10.09 (8.05- 11.93)	1.01 (0.77- 1.34)
<b>&lt; 10%</b>	104/145	9.86 (6.87- 12.81)	105/145	10.28 (8.54- 11.96)	1.00 (0.76- 1.31)
<b>Unquantifiable</b>	45/61	9.20 (5.91 -12.75)	55/66	10.48 (7.20- 13.90)	0.91(0.61- 1.35)

\*n= number of events N = number of patients; nr = not recorded/ not applicable Table made by assessor.

Tabell 7: Sammenligning av median PFS mellom nivolumab og docetaxsel for ulike cut-off verdier av PD-L1 uttrykk

PD-L1 expression	Nivolumab		Docetaxel		Hazard ratio (95% CI)
	n/N	Median PFS (months)	n/N	Median PFS (months)	
<b>Overall population</b>	234/292	2.33 (2.17-3.32)	245/290	4.21 (3.45-4.86)	0.92 (0.77-1.11)
<b>PD-L1 expression</b>					
<b>≥ 1%</b>	94/123	4.21 (2.30-5.09)	104/123	4.53 (3.25-5.06))	0.72 (0.54-0.96)
<b>≥ 5%</b>	69/ 95	4.99 (3.58-7.72)	75/ 86	3.78 (2.17-4.86)	0.54 (0.39-0.76)
<b>≥ 10%</b>	62/ 86	4.99 (3.58-7.69)	70/ 79	3.65 (2.17-4.86)	0.52 (0.37-0.75)
<b>&lt; 1%</b>	90/108	2.14 (1.97-2.20)	83/101	3.58 (2.17-4.86)	1.19 (0.88-1.61)
<b>&lt; 5%</b>	115/136	2.10 (1.94-2.17)	112/138	4.17 (3.15-5.06)	1.31 (1.01-1.71)
<b>&lt; 10%</b>	122/145	2.14 (1.97-2.20)	117/146	4.21 (3.25-5.09)	1.24 (0.96-1.61)
<b>non quantifiable</b>	50/ 61	2.87 (2.23-4.53)	58/60	4.83 (2.76- 5.45)	1.06 (0.73-1.56)

PD-L1 ekspresjonsnivået er en tilsynelatende viktig prognostisk faktor. Firmaet har utført en subgruppeanalyse i henhold til PD-L1-uttrykk og om PD-L1 uttrykk kan være en mulig biomarkør. Firmaet definerte cut-off verdien for å vise en forbedring over docetaxsel ved en PD-L1 <1%. Dette fordi pasientene definert av en PD-L1 ≥ 1% viste en klinisk relevant forbedring ovenfor docetaxsel. Imidlertid viser studien en liten forverring i OS fra 10,4 måneder til 9,86 måneder ved PD-L1 ekspresjonsnivået fra <1% til <10%. Verdifallet i OS tyder på at økt PD-L1 uttrykk fra <1% til <10% fortsatt ikke gir

overlevelsesgevinst for nivolumab fremfor docetaxel. Det er derfor ikke observert en bedre effekt på OS med en PD-L1 uttrykk på nivå <10%.

Firmaet har utført analyser opp til PD-L1 ekspresjon på 10%, men disse analysene er ikke designet for å vise om en mulig effekt er drevet av et enda høyere PD-L1 uttrykk som f.eks PD-L1 > 50%. En annet PD-1 hemmer - studie (pembrolizumab) benyttet et biomarkør-kit og fant at en høyere cut-off verdi på 50 % var relevant for utfallsmålene (7). Det er i litteraturen ennå ikke definert nøyaktig hvilket PD-L1 cut-off som selekterer pasientene med best effekt.

Det er mulig at OS-effekten i nivolumabarmen kan være drevet av et mindre antall pasienter med PD-L1 uttrykk  $\geq 10\%$ , hvor vi kan observere en forlenget PFS og OS. Dette er imidlertid ikke dokumentert. Denne pasientpopulasjonen inkluderer 37 % av pasientene i PD-L1 kvantifisert populasjon og utgjør 29 % av hele pasientpopulasjonen. For pasienter med lav eller ikke kvantifisert uttrykk, gir docetaxel raskere forbedring fremfor nivolumab, noe som resulterer i en numerisk bedre PFS og OS sammenlignet med nivolumab. I studien kan vi se at forbedring i totaloverlevelse korrelerer med PD-L1 uttrykk, men det har ikke blitt identifisert en klar cut-off verdi.

Docetaxel har vist numerisk forbedring i ORR, PFS og OS hos pasienter med lav eller ikke kvantifisert PD-L1 uttrykk. For pasienter med SQ NSCLC kunne man imidlertid ikke påvise denne sammenhengen mellom PD-L1 uttrykk og effekt av nivolumab.

Det er heller ikke vist noen klar effekt hos pasienter med ALK-translokasjon, men dette kan komme av lavt antall pasienter med ALK-translokasjon inkludert i studien. Imidlertid har denne subgruppen av pasienter lavt uttrykk av PD-L1, som tilsier at effekten skal være dårligere.

#### Resultater bivirkninger

Behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 eller 4 var på henholdsvis 10 % i nivolumabarmen og 54 % i docetaxel-armen. De hyppigst rapporterte bivirkningene i nivolumab-armen var fatigue (16 %), kvalme (12 %), minsket appetitt (10%) og asteni (10 %). For docetaxel-armen var de hyppigst rapporterte bivirkningene neutropeni (31 %), fatigue (29 %), kvalme (26 %) og alopesi (25 %).

Avsluttet behandling grunnet bivirkninger var mindre frekvent med nivolumab (5 %) enn med docetaxel (15 %).

#### **Pågående studier**

Det pågår for tiden svært mange studier som tester nivolumab enten alene eller sammen med andre legemidler for behandling av ulike kreftformer, også i behandling av ikke-småcellet lungekreft i første linje, etter operasjon eller etter kjemoterapi. For en oversikt over pågående studier henvises til [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

#### **2.1.1 Indirekte sammenligning av docetaxel og pemetreksed**

Firmaet har utført en indirekte sammenligning av nivolumab versus relevante komparatorer blant andre- og tredjelinjebehandling NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom. Firmaet har kun rapportert inn utfyllende informasjon vedrørende den indirekte sammenligningen av docetaxel og pemetreksed. Mer utfyllende informasjon om ITC finnes i appendiks 1.

## 2.2 KVALITET AV KLINISK DOKUMENTASJON

CheckMate 057 var en randomisert, multisenterstudie med åpen design, det vil si at både deltagere og behandlende lege kjente til utfallet av randomiseringsprosedyren. Det kan ikke utelukkes at åpent design kan ha bidratt til systematiske skjevheter i enkelte utfallsmål, særlig for pasientrapporterte utfall som livskvalitet.

Randomiseringsprosedyren har vært god og sikret at de prognostiske faktorer som behandling i andre- og tredje linje var likt fordelt mellom behandlingsarmene. I studien var gjennomsnittsalder hhv. 61 og 64 år i nivolumab- og docetaxelarmen og en noe større andel av menn i docetaxelarmen (58 % versus 52%). Menn kan ha dårligere respons, og det kan derfor være en liten skjevhet i utfallene til fordel for nivolumab. Det var imidlertid flere pasienter i ECOG status 0 i docetaxelarmen sammenlignet med nivolumabarmen. Ettersom pasienter i ECOG 0 vill ha bedre prognose enn ECOG 1 pasienter, kan dette være til fordel for docetaxelarmen. Totalt anser ikke Legemiddelverket at dette utgjør noen relevante kliniske forskjeller for utfallet.

Firmaet har utført analyser med cut-off nivåer på 1 %, 5 % og 10 %. Disse analysene er ikke designet for å vise om en mulig effekt er drevet av et enda høyere PD-L1 uttrykk som f.eks PD-L1 > 50%.

Det er brukt relevante, anerkjente utfallsmål i studien. Primært utfallsmål OS er et objektivt utfallsmål som måler tid fra randomisering til død eller sensurering. Data for OS må ses på som umodne. Median OS er nådd i studien, men usikkerheten vedrørende langtidsoverlevende pasienter er høy.

Studien lå til grunn for innvilgning av markedsføringstillatelse og er tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av nivolumab ved ikke-småcellet lungekreft NSQ sammenlignet med docetaxel.

Den indirekte sammenligning som ligger til grunn for analysen av relativ effekt mellom pemetreksed og nivolumab er av akseptabel kvalitet, men Legemiddelverket mener at dataene som ligger til grunn for nettverksmetaanalysen ikke støtter konklusjonene som trekkes fra analysen, se 3.3 for en mer detaljert diskusjon.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

## 3 ØKONOMISK ANALYSE

---

I den økonomiske analysen sammenlignes nivolumab med docetaxel og pemetreksed som andrelinjebehandling hos pasienter med avansert NCSLC av typen ikke-plateepitelkarsinom. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår. Legemiddelverket legger til grunn analysen med pemetreksed som hovedkomparator.

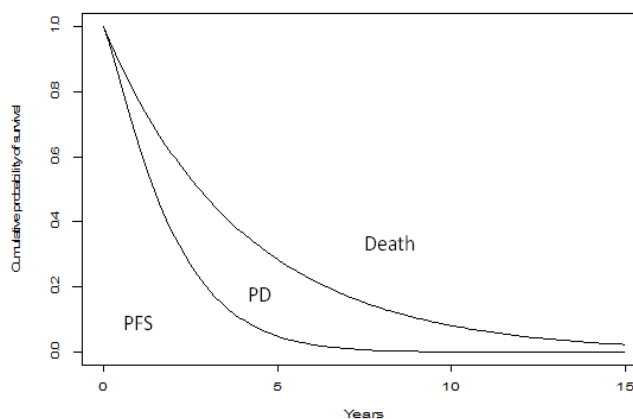
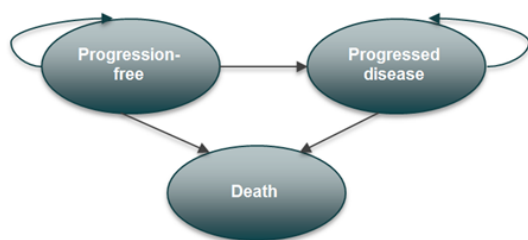
### 3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

- Modellbeskrivelse

For å belyse kostnadseffektiviteten med bruk av nivolumab har firma har levert en cost-utility-analyse (CUA). Modellen er en Markov modell med tre stadier:

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

I firmaets hovedanalyse går modellen i 20 år og har en sykluslengde på en uke. Hele populasjonen er i PF ved modellens start. Etter hver syklus kan populasjonen enten forbli i initialt stadium, eller gå over i et verre stadium. Død er modellert som et absorberende stadium.



Figur 5: Modellstruktur

Distribusjonen av kohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonten defineres av det kumulative arealet under kurven med følgende formler:  $PF=P(PFS,)$   $death=1-P(OS)$  og  $PD=P(OS)-P(PFS)$ . Den kumulative overlevelseskurven er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i CheckMate 057.

For hver av modellens tre stadier er det tilknyttet kostnader og nytteverdi (forventet livskvalitet). Kostnadene i tilstanden død er en engangskostnad som inntreffer ved overgang til denne tilstanden.

Behandling med nivolumab (evt. komparator) gis kun i stadiet PF, ved overgang til PD begynner populasjonen på 3.linjebehandling. Disse legemidlene medfører kostnader i modellen, men er ikke gitt påvirkning på nytteverdier eller på overlevelse. Kostnadene til 3.linjebehandling er modellert som en engangskostnad ved overgang til PD.

I modellens base case modelleres kostnader og nytte i henhold til godkjent indikasjon og de kliniske studiene som er behandling til progresjon. Som et tilleggsscenario har firma foreslått et scenario hvor maksimum behandlinglengde er tre år. Firma har også gjort en indirekte sammenligning av docetaxel og pemetreksed for å kunne anvende pemetreksed som komparator.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Modellen er etter Legemiddelverkets vurdering godt beskrevet og den er tidligere vurdert av SLV. Den er transparent og i all hovedsak fleksibel, hvilket vil si at Legemiddelverket selv kan endre relevante input i modellen, selv om noen valgmuligheter mangler særlig for parametrisering av OS og PFS. Legemiddelverket godtar innsendt modell.

### 3.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er gjort med et begrenset samfunnsperspektiv, der kun de direkte kostnadene er inkludert. Modellen diskonterer kostander og nytte med 4% og har en tidshorisont på 20 år.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Legemiddelverket har innvendinger til valg av tidshorisont. Den innsendte dokumentasjon understøtter ikke at dette er plausibelt gitt forventet levetid for denne pasientgruppen. Den lange tidshorisonten synes kun å tjene som en forlengelse av en ekstrapolert hale som varer uendelig. Legemiddelverket vil i egne analyser legge til grunn en tidshorisont på 15 år (antatt livstidsperspektiv).

## 3.2 PICO<sup>2</sup>

### 3.2.1 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen i modellen er basert på populasjonen i CM057 og presenteres i tabellen under:

Tabell 8: Pasientkarakteristikk

	Nivolumab (N = 292)	Docetaxsel (N= 290)
Alder, median	61	64
Menn (%)	52 %	58 %
ECOG status		
0	29 %	33 %
1	71 %	67 %
Røykestatus		
Tidligere eller nåværende røyker	79 %	78 %
Aldri røyket	20 %	21 %
Ukjent	1 %	1 %
Positiv EGFR mutasjons status	15 %	13 %
Positiv ALK translokasjon status	4 %	3 %
Positiv KRAS mutasjon	10 %	12 %
Antall tidligere systemiske regimer		
1	88 %	89 %
2	12 %	11 %
Tidligere systemisk behandling		
Platinumbasert terapi	100 %	100 %
ALK hemmer	< 1%	1%

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

EGFR tyrosin kinase-hemmer	10 %	8 %
Gjennomsnittsvekt	72,65	

Mindre enn 10 % av pasientene i behandlingsarmene hadde fått tidligere EGFR TKI-regime og mindre enn 1 % av pasientene hadde tidligere blitt behandlet med ALK-hemmer. I nivolumab-armen fikk 42,1 % etterfølgende systemisk behandling, mens 49,7 % fikk det i docetaxel-armen. Den mest vanligste etterfølgende behandling var kjemoterapi. Seks pasienter i docetaxelarmen fikk påfølgende behandling med immunterapi.

Pasienter med positiv PD-L1 uttrykk var balansert mellom behandlingsgruppene, men uttrykk av PD-L1 var ikke en stratifiseringsfaktor i studien. Det er per i dag anbefalt (8) å ta hensyn til sannsynlige biomarkører for målrettet behandling ved å identifisere respondere og ikke-respondere. Men på tidspunktet studien ble satt i gang var det uklart om PD-L1 ekspresjon er en biomarkør.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Legemiddelverket mener studiepopulasjonen i CheckMate 057 og i den helseøkonomiske modellen i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon. Fordelingen av pasienter med EGFR-mutasjon og ALK-translokasjon ser ut til å være representativ for norsk pasientpopulasjon. Median alder i studien er noe lavere enn hva man kan forvente i norsk klinisk praksis. En høyere alder i klinisk praksis tilsier at man bør ha et kortere livstidsperspektiv i den helseøkonomiske modellen enn hva firmaet har i sin hovedanalyse.

### 3.2.2 Intervensjon

- Norsk klinisk praksis

Det antas at nivolumab vil bli gitt iht. godkjent preparatomtale, dvs i andrelinjebehandling eller senere til pasienter med EGFR mutasjon eller ALK-translokasjon, og så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. Det tolkes her at så lenge det er observert klinisk fordel foregår behandling frem til sykdomsprogresjon.

- Innsendt klinisk dokumentasjon

Dosering av nivolumab i CheckMate 057 samsvarer med anbefalinger for godkjent dosering. Pasienter som mottok nivolumab fikk lov til å fortsatte behandling etter progresjon målt ved RECIST v 1.1 etter definerte kriterier i studieprotokollen og 71 pasienter fikk behandling utover progresjon.

- Innsendt modell

Intervensjon i modellen er nivolumab (Opdivo) som gis i anbefalt dosering 3mg/kg. Legemidlet administreres som en times infusjon hver 14. dag fram til progresjon. I modellen brukes 6 hetteglass 40 mg nivolumab ved hver infusjon. Behandlingstid estimeres i modellen med PFS kurven. BMS presenterer også et scenario hvor nivolumab administreres maksimum i tre år selv om pasienten fortsatt er progresjonsfri.

- *Legemiddelverkets vurdering*



Intervensjonen i modellen er i hovedsak i henhold til godkjent indikasjon og hva som kan forventes i klinisk praksis. Indikasjonsordlyden for nivolumab gjør at legemidlet vil bli benyttet i tredjelinje for pasienter med EGFR-mutasjon eller pasienter med ALK-translokasjon, slik det er gjort i studien.

Ettersom dette er et nytt legemiddel med uetablert klinisk praksis foreligger det usikkerhet rundt behandlingens lengde. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener behandlingen vil bli stoppet dersom man har tatt høyde for pseudoprogresjon. Kliniske eksperter tror også det er en mulighet å avslutte behandling hos pasienter som har hatt god respons en tid, for så gjenoppstart ved behov. Firma argumenterer for et slikt scenario hvor pasienten kan stoppe behandling før progresjon og samtidig ha vedvarende klinisk effekt. Det foreligger foreløpige ikke data som kan støtte slike antagelser om behandlingsstopp ved stabil sykdom. I hovedanalysen velger Legemiddelverket å legge til grunn behandling fram til pasienten progredierer som samsvarer med godkjent preparatomtale og trolig norsk klinisk praksis.

### 3.2.3 Komparator

- Norsk klinisk praksis

Kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter oppgir pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke til pasienter med NSQ som det mest brukte behandlingsoalternativet etter kjemoterapi.

- Innsendt klinisk dokumentasjon

I den pivotale fase III studien CheckMate 057 er docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke komparator til nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke

- Innsendt modell

I hovedanalysen er docetaxel komparator som gis i anbefalt dose 75 mg per m<sup>2</sup>. Legemidlet administreres som en times infusjon hver 3. uke. Pemetreksed er dosert i henhold til studiedata og norsk klinisk praksis.

- *Legemiddelverkets vurdering*

I norsk klinisk praksis brukes pemetreksed til pasienter med ikke-småcellet lungekreft med annen histologi enn plateepitelkarsinom, mens docetaxel var komparator for disse pasientene i CheckMate 057. Det er begrenset evidensgrunnlag for sammenligningen mellom docetaxel og pemetreksed som andrelinje kjemoterapi hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Legemiddelverket betviler resultatet fra den indirekte sammenligningen. Denne er omtalt i kapittel 2.1.1 og vedlegg 2.

Hanna et al. 2004 (9) undersøkte pemetreksed versus docetaxel hos pasienter med NSCLC som tidligere var behandlet med kjemoterapi. Resultater fra 572 pasienter viste at det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to legemidlene på progresjonsfri overlevelse, HR på 0,97 (95 % CI: 0,82-1,16). Det var heller ingen statistisk signifikant forskjell på median tid til progresjon, median tid til behandlingsslutt, tid med respons og tid med klinisk fordel av legemiddelet. Studien viste også at det var betydelig mindre bivirkninger ved bruk av pemetreksed i forhold til docetaxel. Studien skilte ikke på ulike histologyper av

NSCLC. En retrospektiv analyse av denne studien utført av Scagliotti et al. 2009 (10), så på de ulike histologigruppene av NSCLC. Subgruppeanalysene viste at hos alle pasienter med ikke-plateepitelkarsinom (NSQ) gav pemetreksed numerisk bedre median overlevelse enn docetaxel, HR 0,78 (95 % CI: 0,61-1,00), men det var ikke statistisk signifikant forskjell i PFS mellom legemidlene. Forskjellen i OS var i stor grad drevet av en forskjell hos pasienter med storcellet karsinom. I CheckMate 057 var det betydelig mindre andel (2 %) av pasientene som hadde storcellet karsinom enn i Hanna et al, slik at det trolig er mer relevant å sammenligne data for histologigruppen adenokarsinom. Forskjellen mellom median OS hos pasienter behandlet med pemetreksed og docetaxel var ikke signifikant hos pasienter med adenokarsinom, HR 0,92 (95 %CI: 0,69-1,22). Legemiddelverket er usikre på om pasientpopulasjonen i tilstrekkelig grad speiler dagens populasjon og på hvilken betydning som kan legges på en ikke-planlagt subgruppeanalyse med en nokså beskjeden effektforskjell.

Sammenlagt gir ikke de tilgjengelige dataene fra kliniske studier god nok informasjon til å konkludere om hvorvidt effekten av pemetreksed er bedre enn docetaxel eller til å kvantifisere en eventuell forskjell. Etter en helhetsvurdering har Legemiddelverket derfor valgt å anta lik effekt for docetaxel og pemetreksed for pasientpopulasjon med ikke-plateepitelkarsinom fra CheckMate 057. Forbeholdene når det gjelder relativ effekt gjelder i mindre grad når det gjelder bivirkninger, og Hanna et.al (2004) fant at pemetreksed ble bedre tolerert enn docetaxel. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med støtter dette.

### 3.2.4 Utfallsmål

#### 3.2.4.1 Effekt

- Innsendt modell

Pasientdata for PFS og OS fra den åpne randomiserte fase III studien CheckMate 057 er anvendt for å framskrive overlevelseskurver. Disse framskrivningene brukes i den helseøkonomiske modellen for å estimere overganger til de ulike stadiene i modellen. Flere ulike parametriske funksjoner er testet og evaluert. Valg av parametriske funksjoner er basert på testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH), goodness-of-fit tester (AIC, BIC), samsvar med KM data, validering mot andre nivolumabstudier (CheckMate 003), klinisk plausibilitet, betinget overlevelsessannsynlighet og registerdata (SEER-registeret).

#### Parametrisering av OS

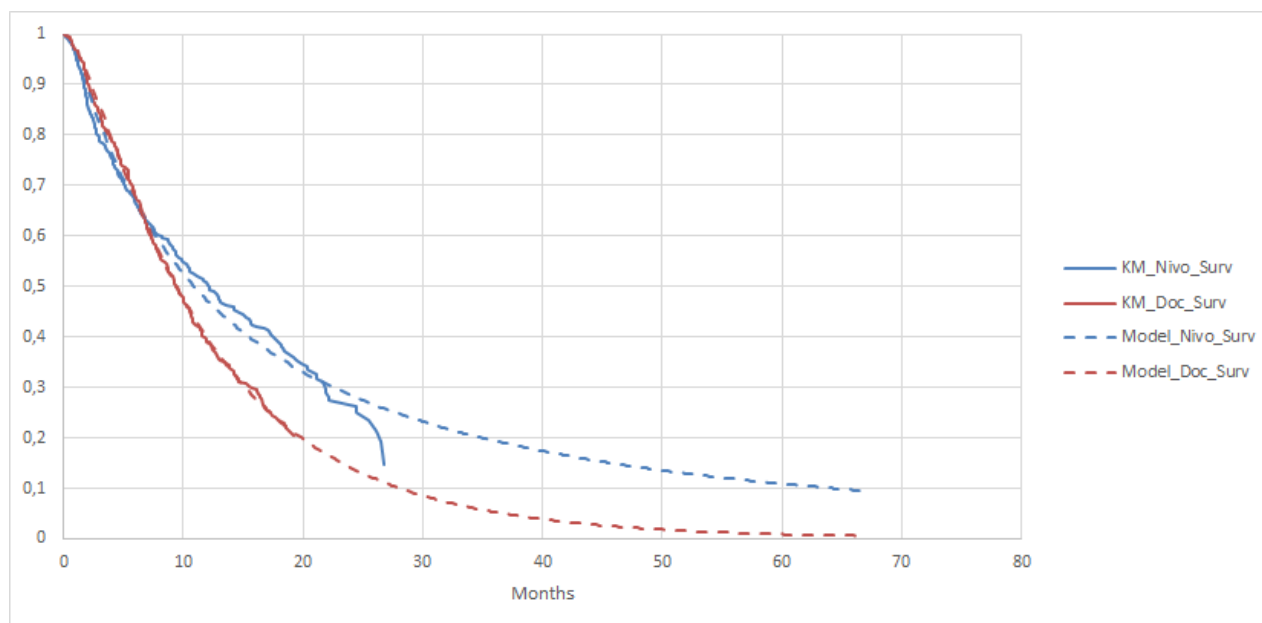
Valg av parametriske overlevelseskurver ble først vurdert ved å visuelt se på kumulativ overlevelses plot for OS. Den kumulative overlevelsesgrafen viser at OS kurvene til nivolumab og docetaxel krysser ved omtrent syv måneder og firmaet har derfor gjort en antagelse om at proporsjonal hasard (PH) ikke er oppfylt. Testing av Schoenfeld residualer tidsvarierende effekter og log-kumulativ hasards plot ble også utført. Firmaet vurderte det derfor som passende å tilpasse uavhengige parametriske modeller til intervensjons- og komparatorarmen. Kurvetilpasninger for flere ulike parametriske funksjoner som gamma, generalisert gamma, Weibull, log logistisk, log normal, samt ulike spline modeller med 1 og 2 intermediære knuter ble testet basert på statistiske kriterier (AIC og BIC) samt visuell inspeksjon av kurvetilpasning sammenliknet med KM- kurvene.

Statistiske kriterier for «Goodness-of-fit» (AIC og BIC) viste at gamma, generalisert gamma og splinebasert hazardkurve med 1 knute hadde best tilpasning for docetaxel. Firmaet viser også til at det er liten forskjell med tanke på langtidsoverlevelse i de to kurvetilpasningene som kommer best ut. Firmaet velger derfor den enkleste modellen med den beste statistiske tilpasningen (lavest AIC og BIC), noe som tilsvarer en generalisert gamma kurve for modellering av OS.

For nivolumab var de beste kurvevalgene splinebasert hasardmodell med 2 intermediære knuter (ca måned 4 og 10,5), og log-normal kurve, deretter generalisert gamma. Det er i hovedsak tilpasninger til høyre del av KM-kurven som er forskjellig mellom de to ulike kurvetilpasningene. Valg av funksjon for OS påvirker i hovedsak estimering av langtids effekt mellom år to til år åtte, og den økonomiske modellen er sensitiv til valg av parametrisk funksjon. Firmaet mener at en log normal kurve er det mest riktig valget for estimering av OS. Firma baserer valget sitt om å anvende log-normal-kurven på følgende kriterier:

1. At det er mer klinisk plausibelt med en høyere post-progresjonsoverlevelse i nivolumab-armen: Ved å velge splinemodel, som har bedre statistisk tilpasning til KM-data, vil post-progresjonsoverlevelse bli omtrent likt i de to behandlingsarmene. Post-progresjonsoverlevelse i nivolumab-armen og i docetaxel-armen blir da omtrent 7,5 mnd. Med log-normal kurve vil post-progresjonsoverlevelse bli henholdsvis 10,3 mnd og 7,5 mnd for nivolumab og docetaxel. Oppfølgingsdata fra CheckMate 057 kan tyde på at det er en gevinst i post-progresjonsoverlevelsen.
2. Splinemodellen samsvarer ikke med målt betinget overlevelsessannsynlighet: I CheckMate 003 studien ble det vist at 15 % av pasientene levde ved år 4, mens splinemodellen predikerer kun 7 % overlevelse ved år 4.
3. Splinemodellen underpredikerer sannsynligheten for å overleve som er observert i ulike kreftregistre: De to kurvetilpasningene predikerer forskjellig betinget overlevelsessannsynlighet. Ved å sammenligne betinget overlevelsessannsynlighet mellom tre og fem år som observert i registerdata, US SEER registeret, norske Kreftregisteret og svenske National Cancer register er det klart at splinemodellen underpredikerer overlevelse fra år 3 til 5 sammenlignet med hva som er observert i de tre registrene.

Figuren under viser kurvevalget firmaet har valgt for OS i sin hovedanalyse. For nivolumab var dette log normal funksjon og for docetaxel var det generalisert gamma.



Figur 6: Plot over valgt kurvetilpasning for framskriving av OS i firmaets base case scenario

- Legemiddelverkets vurdering av framskriving av OS

Samlet sett er dokumentasjonen rundt valgene for OS transparente, men Legemiddelverket mener det er svakheter rundt fremstilt dokumentasjon av validiteten til den lange halen i nivolumab som ikke går til 0 selv etter 20 år. Registerdata, betinget overlevelse samt resultater CheckMate 003 er anvendt for validering av kurvevalg. Overlevelsen i firmaets hovedanalyse gir en gjennomsnittlig overlevelse for pasienter i 2.linjebehandling på hhv 26,86 måneder og 12,97 måneder og en meroverlevelse ved behandling med nivolumab på nesten 14 måneder. Validering mot registerdata og betinget overlevelsessannsynlighet ble styrende for endelig valg av modell i firmas analyse.

Registerdata vil sjelden klare å gjenspeile relevant studiepopulasjon og relevant norsk pasientpopulasjon, inkludert behandlingslinje. Registerdata består av en blanding av ulike typer NSCLC i flere linjer, hvilket gjør overførbarhet av langtidsoverlevelsen fra registerdata til denne spesifikke pasientpopulasjonen usikker. Populasjonen i CheckMate 003 er ikke vist å være sammenlignbar med populasjonen i CheckMate 057. Legemiddelverket mener langtidsoverlevelse fra registerdata og CheckMate 003 som fremlagt av firmaet ikke er egnet til å overstyre statistisk beste tilpasning av kurve på pasientdata. Ekstern validering av kurven ved hjelp av registerdata og betinget overlevelse er for øvrig kun utført for nivolumabarmen. Dersom det finnes pasienter som har levd lenge, har disse pasientene mulig fått behandling med docetaxel eller annen «gammel» terapi. Legemiddelverket mener at dette burde gjenspeiles i kurvevalget for docetaxel, noe det ikke gjøres med de tilpasningene og estimerte framskrivingene av data inkludert i modellen.

Firma begrunner også valget sitt om å anvende lognormal kurve med at det er lite sannsynlig at nivolumab ikke har bedre post-progression overlevelse enn docetaxel og henviser til foreløpige

resultater i CheckMate057 som tyder på dette. Legemiddelverket etterspurte faktiske tall på post-progresjon fra CheckMate 057. Den inkrementelle mereffekten i studien er foreløpig så marginal at det ikke kan tillegges vekt i valg av kurveframskriving.

Legemiddelverket etterspurte oppdaterte data underveis i metodevurderingen og har fått tilgang på 24 mnd KM- kurve. Legemiddelverket har basert på de valgmulighetene som ligger i den helseøkonomiske modellen, konkludert med at generalisert gamma eller Weibull er de mest plausible framskrivingsmetodene for overlevelse i nivolumabarmen. Det er vanskelig å bestemme hvilken av funksjonene som gir den mest plausible framskrivingen av overlevelsedata, ettersom OS dataene er umodne og det er få observasjoner mot slutten av oppfølgingstiden. Det som skiller generalisert gamma- og Weibull-kurven er halen på kurven, hvor generalisert gamma gir større gevinst. Ved en generalisert gammakurve er det flere pasienter som lever lengre enn med Weibull-kurven som vektlegger de siste KM observasjonene mer og vi får en brattere kurvetilpasning. Legemiddelverket har valgt å benytte generalisert gamma i sin hovedanalyse, og Weibull-kurve i en scenarioanalyse for å belyse den store påvirkningen valg av kurve utgjør for IKER.

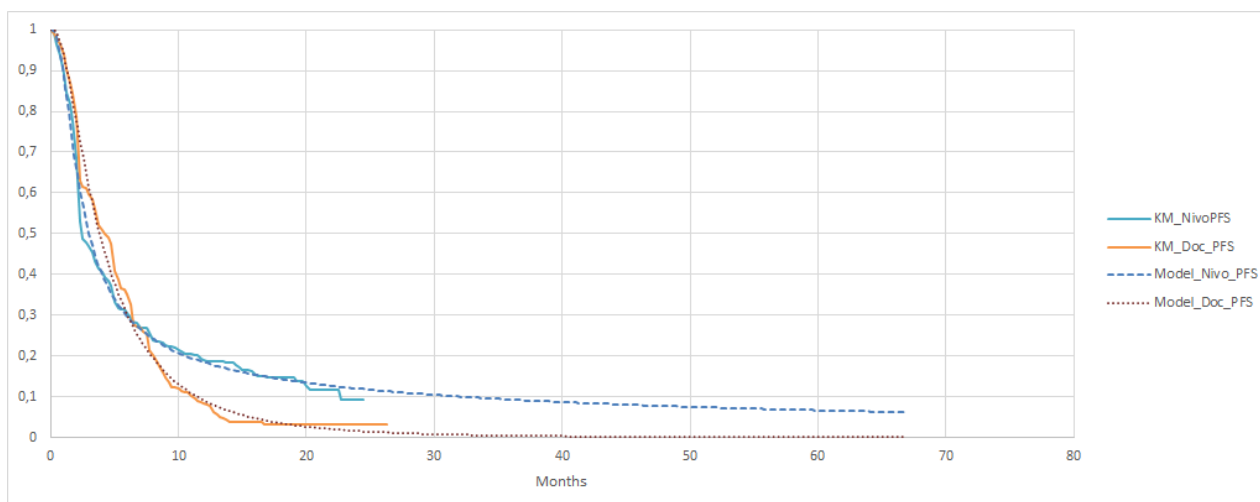
Det er få valgmuligheter for framskriving av OS for docetakselarmen i modellen, kun generalisert gamma og spline. Firma argumenterer for at de har valgt den beste kurven basert på AIC og BIC, men unnlater å presentere visuell tilpasning for andre valgmuligheter. Det kan se ut som at docetakselarmen blir noe underestimert sammenlignet med KM-data fra CeckMate057, men dette er usikkert.

### **Parametrisering av PFS**

Med bakgrunn i visuell inspeksjon og tester antar firmaet at PH ikke er oppfylt for PFS. PFS kurvene for både nivolumab og docetaksel er sterkt påvirket av et tydelig fall de første ni ukene av oppfølgingstiden og krysses ved omtrent 7 mnd. Førstnevnte kurvefall kan være et artefakt på grunn av studiedesign (første vurdering var etter ni uker), uselektert populasjon, men en forsinket effekt av behandlingen på PFS kan ikke utelukkes. Uavhengige parametriske kurver ble tilpasset intervensjons- og komparatorarmen.

Beste kurvetilpasning basert på AIC og BIC testing av «Goodness-of-fit» for docetaksel var en splinebasert modell med 2 intermediære knuter (ca måned 6 og 20), eller log-normal modell. De ulike kurvetilpasningene for PFS gir ikke store forskjeller i utfall. Log-normal kurven ble valgt for estimering av langtids-PFS for docetaksel.

For nivolumab var beste tilpasning en splinebasert modell med 1 knute (måned 3), eller generalisert gamma modell. For nivolumab vises kun splinemodellenes tilpasning til PFS dataene. De to splinemodellene (odds og hasard) som vises, skiller seg ikke nevneverdige fra hverandre og således påvirker valg av kurvetilpasning for PFS modellens utfallet lite.



Figur 7: BMS sitt kurvevalg for framskriving av PFS i base case

- Legemiddelverkets vurdering av framskriving av PFS

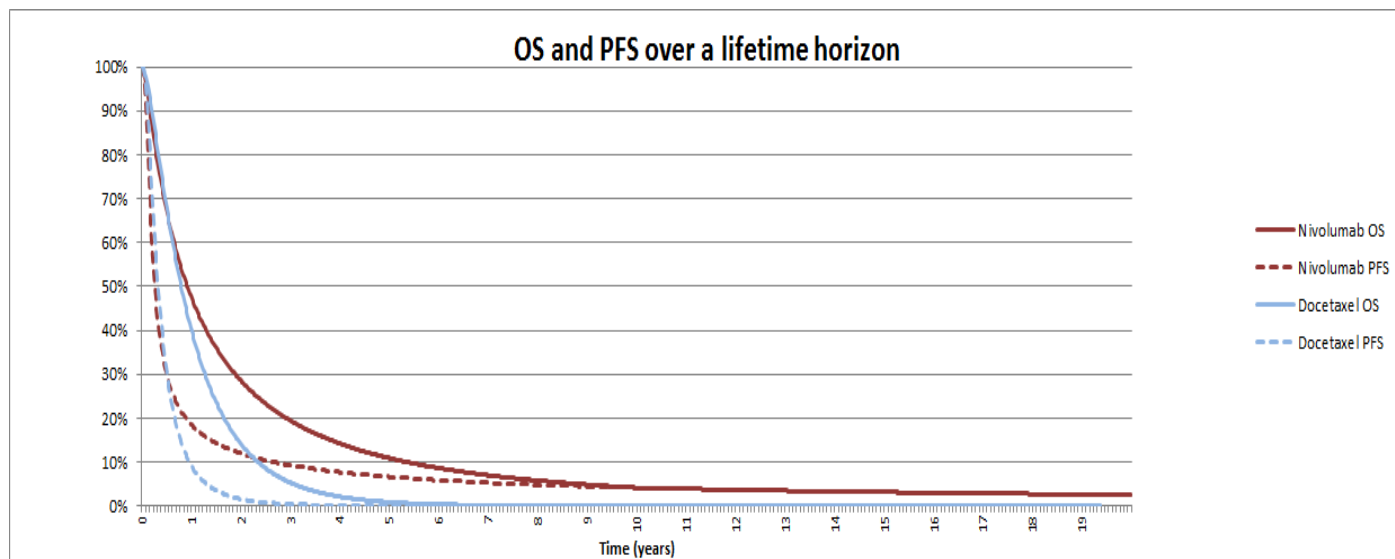
Firma har redegjort for valgene rundt modellering av PFS relativt transparent. Endring av metode for framskriving blant de som er inkludert i modellen har liten innvirkning på IKER. Imidlertid er det få valgmuligheter for framskriving av PFS for både nivolumab eller docetaxel i modellen.

Den valgte PFS-kurven for nivolumab tilsier at pasienter vil bli behandlet i lang tid, opp mot 20 år. Dette mener Legemiddelverket ikke er klinisk plausibelt. PFS og OS kurvene for nivolumab overlapper ved omtrent år 10, og OS kurven løftes opp på nivå med PFS. Dette scenarioet er ikke realistisk og tyder på feil kurvevalg. Visuelt synes kurven å passe godt med KM-data opp til 18 mnd, men den valgte splinemodellen tillegger en overpredikering av halen fra dette tidspunktet. Generelt vektlegger Legemiddelverket i større grad å fange opp den seneste trenden i KM-kurven når denne ekstrapoleres i 19 år videre fra studiedata. Legemiddelverket etterspurte flere valgmuligheter for PFS i modellen som også hadde god statistisk tilpasning. Valgmulighetene for nivolumab i oppdatert modell er to ulike splinemodeller og generalisert gamma. Legemiddelverket mener generalisert gamma er en mer relevant kurve å vurdere ettersom de to ulike splinemodellene gir en urealistisk lang hale for PFS. Visuelt inspeksjon av generalisert gamma viser at den vekselvis under- og overpredikerer KM-kurven fram til 20 måneder, men den passer bedre med enden av KM-kurven enn splinekurven og synes mer biologisk plausibel.

For docetaxel var det kun to valgmuligheter i modellen, spline og lognormal. Visuelt sett ser det ut som lognormalkurven og splinekurven gir omtrent samme resultat. Det kan se ut som at begge kurvevalg underestimerer PFS for docetaxel. Den helseøkonomiske modellen gir ikke Legemiddelverket andre valgmuligheter.

### Oppsummering av Legemiddelverkets vurdering av framskriving

Firmaet har valgt et 20 år tidsperspektiv for modellen med firmaets valgte kurver ser totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse ut som vist i figuren under.



Figur 8: Langtidsekstrapolering av OS og PFS i firmaets base case

Kurveforløpene er tilpasset individuelt og dette har ført til at PFS kurven krysser OS-kurven i nivolumab-armen. Dette er ikke klinisk plausibelt. For å håndtere problemet at PFS-kurven krysser OS-kurven har firmaet gjort tilpasninger i modellen som gjør at OS-kurven justeres opp til PFS-kurven dersom PFS krysser OS.

Valg av metode for ekstrapolering av PFS og OS utover studieperioden er av stor betydning for resultatet i den helseøkonomiske analysen. Sensitivitetsanalyser tyder på at OS betyr mer for utfallet på IKER, mens PFS ser ut til å ha mindre betydning. For både OS og PFS er PH ikke oppfylt og derfor tilpasses kurvene individuelt. Selv om antagelsen om PH ikke er oppfylt finnes det andre metoder for å modellere overlevelse når behandlingsarmene krysser hverandre. Det er også anbefalt å velge samme kurveforløp for begge behandlingsarmer selv om de tilpasses individuelt. Valg av ulike kurver for behandlingsarmene må da begrunnes inngående.

Totalt sett, ble det levert svært få valgmuligheter for kurvevalg for PFS og OS i den opprinnelige modellen. Legemiddelverket etterspurte flere valg, men ikke alle etterspurte valg for framskriving av studiedata ble levert. Legemiddelverket støtter ikke bruken av registerdata som styrende for valg av framskrivingsmodell i intervensjonsarmen. Registerdata kan validere, men ikke styre kurvevalget. Legemiddelverket kan ikke se at registerdataene fremlagt av firmaet matcher inkludert pasientpopulasjon i CheckMate 057 og de er derfor ikke representative i denne metodevurderingen. Legemiddelverket ser ikke bort fra at det finnes langtidsoverlevende, men mener at et argument om sannsynlig langtidsoverlevelse som en del av grunnlaget for lang hale må i større grad reflekteres i begge armer når det henvises til registerdata, ikke kun intervensjonsarmen.

Mangel på langtids effektdata og de begrensede valgmulighetene av kurvevalg i modellen, har gjort det vanskelig for Legemiddelverket å vurdere hvilke parametriske funksjoner som er mest egnet for framskrivning av effektdata i modellen. Basert på gjennomgangen av den informasjonen vi har om AIC/BIC, visuell tilpasning, registerdata og hva som er å anse som klinisk plausibelt for denne sykdomsgruppen mener Legemiddelverket at framskrivning av OS nivolumab kan tilpasses med enten generalisert gamma eller Weibull. Legemiddelverket lander på å benytte generalisert gamma i sitt hovedscenarior. Neste data-cutoff kan indikere hvilken kurveforløp som passer best.

### 3.2.4.2 Bivirkninger

- Innsendt modell

Bivirkninger og de relaterte kostnadene og nyttetap inngår i modellen den første uken, og kun den uken. Dette argumenteres for å være konservativt grunnet diskontering fordi det er høyest antall pasienter i den første syklusen. Firma har plukket ut de legemiddelrelaterte bivirkninger som inntraff i CheckMate 057 som er gradert 3-4 og med frekvens  $\geq 5\%$ . Bivirkninger forbundet med pemetreksed er identifisert fra ITC, men ikke alle bivirkninger fra CM057 var rapportert i ITC for pemetreksed. Disse er da antatt å være null.

Tabell 9: Bivirkningsfrekvens som inngår i modellen

Bivirkning grad 3-4, $\geq 5\%$ , CheckMate 057	Nivolumab	Docetaxsel	Pemetreksed (estimert ITC)
Fatigue	3,1 %	6,7 %	9,2 %
Pneumonia	3,5 %	5,2 %	0 %
Neutrophil count decreased	0,3 %	6 %	0 %
Neutropenia	0,3 %	28 %	0 %
Febrile neutropenia	0,0 %	10,8 %	0 %
Leukopenia	0,0 %	8,6 %	0 %
Vanligste bivirkninger identifisert i ITC			
Diarrhea	1 %	1,1 %	5,3 %
Asthenia	3,5 %	4,1 %	0 %
Nausea/vomiting	2,1 %	0,7 %	0,7 %
Anemia	1,7 %	4,5 %	1,2 %

- Legemiddelverkets vurdering

At bivirkningene kun påvirker modellen en gang i første syklus, vurderes av Legemiddelverket som en underestimert med tanke på hvor lenge pasientene potensielt blir behandlet med nivolumab og varigheten til de ulike bivirkningene. Det er foreløpig ikke gode langtidsdata for aktuell pasientpopulasjon behandlet over lengre tid med nivolumab angående potensielle bivirkninger som inntreffer senere i behandlingsløpet. I mangel på langtidsdata godtar Legemiddelverket hvordan modellering av bivirkninger inngår i modellen, men bemerker at dette ikke er optimalt. Manglende inkludering av bivirkninger for pemetreksed kan skyldes manglende rapportering i de inkluderte studiene eller at bivirkningene oppsto sjeldnere enn 5 %. Dette er et konservativt anslag for komparator i modelleringen.



### 3.2.4.3 Helsenytt/helsetap

- Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i de ulike helsetilstandene relatert til NSCLC ikke-plateepitelkarsinom ble målt med EQ-5D i CheckMate 057. Firmaet har selv kalkulert helsenytt med britisk tariff. Svensk tariff er levert som scenario. Nyttetap relatert til bivirkninger ble ikke målt spesifikt i CheckMate 057 og er dermed hentet fra litteraturen. Dette betyr at bivirkningsprofilen er inkludert i den målte livskvaliteten til pasientene i studien.

- Innsendt modell

Firmaet har presentert tre sett med nyttevekter til helsetilstandene. Et sett aggregerte nyttevekter som er felles for begge behandlingsarmer, og et sett behandlingsspesifikke nyttevekter. Firma har anvendt behandlingsspesifikke nyttevekter i modellen.

Tabell 10: Nyttvekter knyttet til helsetilstander

Stadium	Samlet	Nivolumab	Docetaxsel
Progrediert sykdom	0,688	0,716	0,638
Progresjonsfri	0,739	0,761	0,716

Firmaet har antatt et nyttetap på 0 på de bivirkningene som ikke lot seg identifisere i litteraturen. Dette mener de er et konservativt anslag ettersom dette i hovedsak gjaldt bivirkninger knyttet til docetaxsel.

Tabell 11: Nyttetap knyttet til bivirkninger

Bivirkning	Nyttetap
Anemia	-0,125
Febrile neutropenia	-0,09002
Neutropenia	-0,08973
Fatigue	-0,07346
Diarrhea	-0,0468
Asthenia	-0,07346
Nausea/vomiting	-0,048
Penumonia	-0,048
Leokopenia	0
Neutrophil count decreased	0

- Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket støtter ikke bruken av ulike nyttevekter for nivolumab og docetaxsel basert på data fra et åpent studie slik det er gjort her. Pasienter som rapporterer inn livskvalitet i studien kan være påvirket av at de vet hva slags legemiddel de får, og således vil estimatene for livskvalitet kunne være beheftet med bias. Når den målte livskvaliteten mellom behandlingsarmene ikke korrigerer for de symptomatiske bivirkningene, er det sannsynlig med en høy grad av dobbeltelling av symptomatisk bivirkningsprofil ved å i tillegg inkludere nyttetap fra litteraturen. I så tilfelle må det velges mellom behandlingsspesifikk livskvalitet eller nyttetap estimert fra litteraturen. Legemiddelverket vil anvende de aggregerte nyttevektene i egne beregninger og beholde nyttetapsvektene slik som de er.

### 3.3 KOSTNADER

- Innsendt dokumentasjon

I modellen er det lagt til direkte kostnader for stadiene PFS og PD, samt overgangskostnader ved overgang fra PD til død. Kostnadene som inngår i modellen er ekskludert mva.

#### Legemiddelkostnader

I modellen legges det til grunn optimalisert dosering basert på hetteglass-størrelse for å minimere svinn. Det er derimot ikke antatt at hetteglass kan deles på tvers av pasienter.

- Nivolumab: 5 326 NOK per hetteglass (40 mg), dvs 29 241 NOK per dose hver andre uke.
- Docetaxel: 4 268 NOK per hetteglass (160 mg), dvs 4268 NOK per dose hver tredje uke.
- Pemetreksed: 10 409 NOK per hetteglass (500 mg), dvs 20818 NOK per dose hver tredje uke.

#### Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnaden for infusjonen av legemidlene er basert på ISF (innsatsstyrt finansiering) sine estimerte kostnader for en poliklinisk konsultasjon (2015-verdi) Basert på dette er kostnaden per infusjon 2.612 NOK i modellen. Denne kostnaden påløper hver 2. uke for nivolumab og hver 3. uke for docetaxel, i tråd med legemidlenes doseringsregime.

#### Bivirkningskostnader

Bivirkningskostnadene er også basert på ISF sine estimerte kostnader for de ulike bivirkningene. Totale kostnader for nivolumab er på 1360 NOK, for docetaxel 16 034 NOK og for pemetreksed 377 NOK.

#### Helsetilstandskostnader

For tilstandene PF og PD, inkluderer modellen estimerte kostnader for forbruk av helsetjenester forbundet med sykdommen uavhengig av behandlingsarm. Disse kostnadene er hhv. 5 576 NOK og 16 533 NOK per måned for PF og PD. Begge tilstandene inkluderer kostnader knyttet til fastlegekonsultasjoner, palliativ pleie, bruk av stråleterapi, røntgen, CT og scintiografi. PD har også kostnader knyttet til bruk av oksygenbehandling, poliklinisk konsultasjon hos lungespesialist og blodoverføring. Forbruket av de ulike helsetjenestene varierer mellom de to tilstandene, og firmaet opplyser at oppgitt forbruk er validert av norske kliniske eksperter.

Modellen inkluderer også kostnader ved overgang til tilstanden PD og død. Kostnadene ved overgang til PD inkluderer legemiddelkostnader til 3.linjebehandling, mens overgang til død er estimerte kostnader for pleie og omsorg i livets slutfase. Kostnadene er estimert til 53.898 per dødsfall.

#### Påfølgende legemiddelbehandling

Ved progresjon antas det at pasientene mottar påfølgende behandling i tredje linje. Det antas at 50% vil motta best supportive care (BSC) og lindrende behandling ved livets slutfase. De resterende pasientene antas å motta systemisk behandling fordelt på docetaxel, gemecitabin, pemetreksed, carboplatin, erlotinib basert på CM057. Gjennomsnittlig antall dager med påfølgende behandling er estimert til 99 dager basert på tall fra BMS. Gjennomsnittlig kostnad for påfølgende behandling i nivolumabarmen er 12 608 NOK og 19 868 i docetaxel-armen.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Legemiddelverket har vurdert disse kostnadsestimatene tidligere og anser dem som plausible. Blant kostnadene er det kun legemiddelpris som har betydelig påvirkning på IKER. Når det gjelder påfølgende behandling mener Legemiddelverket at behandlingssekvensen sannsynligvis vil endre seg ved at det blir aktuelt å behandle pasienter sekvensielt med flere typer immunterapibehandlinger. Det er foreløpig usikkert når og hvordan en slik praksis vi bli etablert, derfor har ikke Legemiddelverket fulgt dette opp i modellverket i denne metodevurderingen.

## 4 RESULTATER

### 4.1 FIRMAETS HOVEDANALYSE

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

	Nivolumab	Docetaksel	Differanse
Totale kostnader	1 295 638	282 361	1 013 278
Totale QALYs	1,449	0,660	0,789
Totale leveår	2,25	1,08	1,16
Merkostnad per vunnet QALY	1 284 652		
Merkostnad per vunnet leveår	872 563		

### 4.2 LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapittel 2 og 3 har Legemiddelverket gjort egne analyser. Forutsetningene er som i produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Komparator pemetreksed
- Parametrisering av effektdata generalisert gamma
- Tidshorisont 15 år
- Felles nyttevekter for begge behandlingsarmer
- LIS-priser for kjemoterapi

Resultater Legemiddelverkets analyse

Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (Maks AUP).

	Nivolumab	Pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	1 033 331	286 705	746 626
Totale QALYs	1,247	0,74	0,51
Totale leveår	1,93	1,08	0,84
Merkostnad per vunnet QALY	1 476 720		
Merkostnad per vunnet leveår	885 273		

Resultatene fra det scenariet Legemiddelverket anser som mest relevant med den informasjonen vi har om nivolumab sammenlignet med pemetreksed gir en kostnad per kvalitetsjusterte leveår på i underkant av 1,5 millioner NOK med dagens maksimalpris for nivolumab. Med dagens tilbudt LIS- pris for nivolumab er kostnad per kvalitetsjustert leveår i underkant av [REDACTED].

### 4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER

#### Scenarioanalyse

Firma har presentert et scenario som foreslår behandlingstid satt til maks 3 år uansett progresjonsstatus men med antatt vedvarende effekt. Det foreligger foreløpig ingen klar dokumentasjon på den kliniske effekten av dette, men CheckMate 003 har vist respons etter behandlingsstopp etter 96 uker (7 pasienter). Det er heller ingen etablert klinisk praksis for behandlingsstopp ved stabil sykdom, og dette er ikke i henhold til godkjent indikasjon. Dersom en slik praksis blir godkjent og har den effekten firmaet hevder, har det betydelig påvirkning på IKER så lenge PFS er ekstrapolert med lang hale i basecase. Med de samme forutsetningene som Legemiddelverkets hovedanalyse kommer IKER på 1 139 767 NOK (AUP) per kvalitetsjusterte leveår hvis vi legger behandlingsstopp etter 3 år til grunn.

Dersom vi legger weibull-kurven til grunn for å parametrisere overlevelse i nivolumabarmen kommer IKER ut på om lag 2 millioner NOK (AUP).

Det kan argumenteres at scenarioet hvor nivolumab er den eneste aktuelle immunterapibehandlingen for hver pasient over mange år er noe usannsynlig. Legemiddelverket vurderer det slik at en situasjon hvor pasienten gjennomgår en mer variert sekvens med behandling er sannsynlig. Flere behandlinger med ulike legemidler kan ha innvirkning både på kostnader og nytte og dermed påvirke IKER.

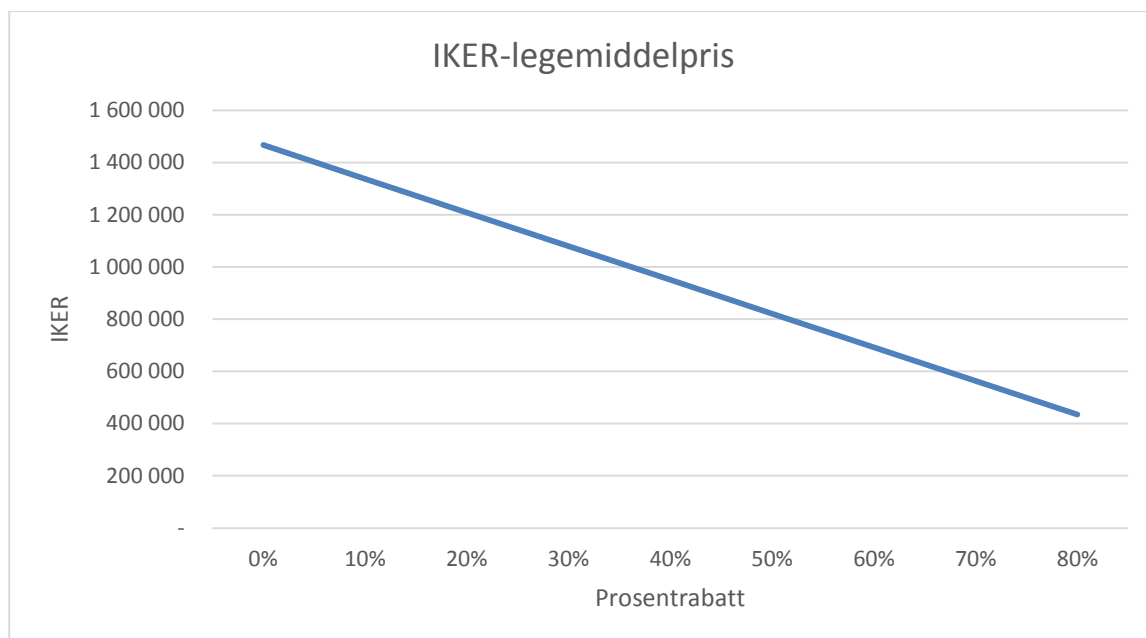
Legemiddelverket kan imidlertid ikke tallfeste en slik IKER. Dette scenarioet kan medføre at modellering med lange tidshorisonter i den helseøkonomiske modellen for hvert enkelt legemiddel er mindre relevant. Med Legemiddelverkets analyse justert med en tidshorisont på 5 år blir IKER om lag 1,8 millioner NOK (AUP) per kvalitetsjusterte leveår.

#### Sensitivitetsanalyse

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for nivolumab (pris)
- Valg av parametrisk kurve for framskriving av OS
- Livskvalitetsvektene

Figuren under demonstrerer innvirkningen legemiddelpris har på kostnad per kvalitetsjusterte leveår.



Figur 9: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base case.

#### 4.4 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av nivolumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for nivolumab til andrelinjebehandling av pasienter med NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom, sammenlignet med pemetreksed er 1,48 millioner NOK med dagens maksimalpris og [redacted] med dagens tilbudt LIS-pris.

Legemiddelverket mener at behandling med nivolumab i andrelinje til pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med pemetreksed med dagens prisnivå.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for andrelinjebehandling av pasienter med avansert NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Opdivo (nivolumab) i de første fem årene er presentert i tabell 14.

Budsjettkonsekvensen som ble levert av BMS tok utgangspunkt i at 85 % av alle lungekrefttilfeller er NSCLC og at 70 % av disse ikke kan opereres samt at 5 % har for dårlig allmenntilstand/prognose for aktiv behandling. Basert på en publisasjon (Nieder 12,15) og input fra klinisk ekspert har firma estimert at 60 % av disse er av typen ikke-plateepitelkarsinom og vil motta andrelinjebehandling. Legemiddelverket har justert andelen ikke-plateepitelkarsinom til å utgjøre 80% av NSCLC. Legemiddelverket har også justert budsjettkonsekvensene til å omfatte riktig komparator (pemetreksed).

Selv om en annen PD-1 hemmer er markedsført og er under vurdering av Legemiddelverket antar Legemiddelverket 100 % markedsandel for nivolumab ettersom pembrolizumab per dags dato ikke er godkjent og det er det totale markedet som er relevant å vurdere på dette tidspunkt. Dersom kun ett legemiddel blir godkjent for bruk vil det legemidlet ta hele markedet. Dersom begge blir godkjent for bruk kan vi anta en markedsfordeling og den totale merkostnaden for hvert legemiddel blir lavere enn estimert i tabellen under. Dersom det blir betydelige prisforskjeller og begge legemidler blir godkjent vil det være relevant å gjøre nye anslag på markedsandeler.

Tabell 14: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med nivolumab over den neste femårs-perioden

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) – dersom legemidlet blir anbefalt brukt	806	822	839	856	873
Opdivo (nivolumab) – dersom legemidlet ikke blir anbefalt brukt	0	0	0	0	0

## 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Budsjettberegningen tar utgangspunkt i gjennomsnittlig antall infusjoner beregnet av PFS-kurven i den helseøkonomiske analysen de første fem årene.

Hvis en pasient blir behandlet i et fullt år blir årskostnaden med makspriser for nivolumab på om lag 950 000 NOK sammenlignet med pemetreksed på 450 000 NOK. Med tilbudt LIS-pris er årskostnaden for nivolumab [REDACTED] sammenlignet med pemetreksed på 58 000 NOK.

Hvis en pasient behandles som modellert i den helseøkonomiske modellen over et fem års perspektiv, er gjennomsnittlig behandlingstkostnad per pasient for nivolumab om lag 687 000 NOK sammenlignet med pemetreksed 310 000 NOK med maksimalpriser. Tilsvarende med dagens tilbudt LIS-pris er gjennomsnittlig behandlingstkostnad per pasient [REDACTED] for nivolumab og 40 000 NOK for pemetreksed.

Tabell 15: Forventet merkostnad de neste fem årene dersom Opdivo (nivolumab) blir anbefalt brukt (i million kr)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Totale kostnader Opdivo	320	427	495	546	589
Fratrekk besparelse Pemetreksed	31	32	33	34	34
Merkostnad	289	395	462	512	555

Merkostnaden ved å ta i bruk nivolumab er estimert til om lag 290 millioner kroner første hele året og øker til 555 millioner kroner femte året etter innføring gitt stabile priser, med 100 % markedsandel.

Merkostnad med dagens tilbudt LIS-pris på nivolumab er på om lag [REDACTED] NOK år fem.

Legemiddelverket vurderer disse budsjettberegningene som usikre. Siden legemiddelkostnaden per dose er så høy, vil både endring av pasientantall, behandlingstid og dosering av legemiddelet potensiale til å gi store utslag på budsjettberegningene. Det kan også argumenteres for at slik markedet ser ut kan en forvente andre priser de nærmeste årene slik at den reelle merkostnaden vil være lavere.

Legemiddelverket er imidlertid ikke i tvil om at budsjettkonsekvensene med stor sannsynlighet vil være meget høye, gitt dagens prisnivå for nivolumab.

## 6 DISKUSJON

---

Nivolumab til andrelinjebehandling har vist klinisk relevant effekt hos pasienter med NSCLC av typen NSQ. Sykdommen er en meget alvorlig sykdom som har dårlig prognose med dagens standardbehandling. I Norge er det pemetreksed som er dagens standardbehandling for aktuell pasientpopulasjon.

Den kliniske effekten som inngår i den helseøkonomiske analysen bygger på data fra fase III studien CheckMate 057, hvor nivolumab sammenlignes direkte med docetaxel. Det ble levert en indirekte sammenligning av docetaxel og pemetreksed, hvor firmaet hevdet at pemetreksed hadde noe bedre effekt sammenlignet med docetaxel. Legemiddelverket tror ikke på resultatet av ITC med den dokumentasjonen som ligger til grunn for sammenligningen. Effektforskjellene den inkluderte var ikke statistisk signifikante og ikke representative som gjør at utfallet av ITC må tolkes med forsiktighet. Etter en totalvurdering ble det da satt effektlikhet mellom docetaxel og pemetreksed, imidlertid ble bivirkningsprofilen til pemetreksed beholdt fremfor å sette likhet også her.

CheckMate 057 viste at progresjonsfri overlevelse (PFS) var bedre med nivolumab, men ikke statistisk signifikant bedre. Data fra interim analysen tyder på at nivolumab statistisk signifikant forbedrer totaloverlevelsen sammenlignet med docetaxel. Overførbarheten av resultatene fra denne studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god. Den største svakheten med den kliniske dokumentasjonen er at data på totaloverlevelse (OS) er umodne og at det derfor er stor usikkerhet knyttet til eventuelle langtidseffekter.

Subgruppeanalyser av data fra CheckMate 057 viser en sterk assosiasjonen mellom utfall og PD-L1 ekspresjon, og at nivolumab har en vesentlig bedre effekt enn docetaxel hos pasienter med PD-L1 ekspresjon  $\geq 1\%$ ,  $5\%$  og  $10\%$ , mens effekten er omtrent lik for de to behandlingene ved PD-L1 ekspresjon  $< 1\%$ ,  $5\%$  og  $10\%$ . En så overbevisende sammenheng bør tas hensyn til og vil ha stor innvirkning på kostnadseffektiviteten til nivolumab sammenlignet med docetaxel og pemetreksed. Det må også vurderes nærmere hvilken nytte nivolumab har for pasienter som ikke har PD-L1 ekspresjon når det ser ut til at effekten er likeverdig med docetaxel. I tillegg har firmaet levert tilleggs analyser selektert etter PD-L1 uttrykk. Disse analysene har imidlertid ikke blitt vurdert inngående av Legemiddelverket i denne omgang grunnet tidspunktet for innsendelse, men med firmaets forutsetninger gir dette positivt utslag for IKER.

Legemiddelverket har innvendinger knyttet til valg av parametrisering av OS, PFS og valgt tidshorisont. Firmaet valgte i hovedsak å la registerdata og CheckMate 003 styre valg av parametrisering av effektdata utover studieperioden. Ekstrapolering basert på registerdata gav en overlevelsesgevinst med nivolumab på omtrent 14 måneder sammenlignet med standardbehandling. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal bruk av parametrisering først og fremst være basert på de faktiske dataene fra de kliniske studiene og således belyse den direkte effekten av nytt behandlingsalternativ. Funksjonsvalg for parametrisering kan støttes eller valideres med eksterne data. Legemiddelverket valgte å benytte KM kurvene fra studien som grunnlag for framskrivningen av effekten utover 18 måneder.



Det er også usikkerhet rundt hva som vil bli klinisk praksis i forhold til behandlingsslengde av pasienter med stabil sykdom. Siden legemiddelkostnaden per dose nivolumab er så høy, varierer legemiddelkostnadene til nivolumab i betydelig grad ved endringer av antall behandlingssykluser.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Behandling gis etter at pasienten har progrediert uten effekt på OS
- Langtidsdata dokumenterer betydelige alvorlige bivirkninger
- Langtidsdata dokumenterer at nivolumab har dårlige overlevelse enn framskrivingen som er benyttet.
- Andelen ikke-respondere er høyere enn antatt

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- «Clinical practice» scenariet viser seg å være det mest plausible scenariet etter at mer data framkommer.
- Langtidsdata dokumenterer at nivolumab har bedre overlevelse enn dokumentert, og/eller forlenget effekt etter at behandling er avsluttet.
- Dersom nivolumab får en lavere pris enn beregnet.
- Dersom pasientene blir selektert etter PD-L1 uttrykk

## 7 KONKLUSJON

---

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved behandling med nivolumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har endret en del forutsetninger fra søkers hovedanalyse for å komme fram til et scenario som vi antar er mest sannsynlig. Resultatet fra denne analysen viser at merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALYs) for nivolumab (maksimalpris) sammenlignet med pemtreksed (LIS pris) vil ligge på omtrent 1,48 millioner NOK. Med dagens tilbudt LIS- pris for nivolumab og pemtreksed er kostnad per kvalitetsjustert leveår i underkant av [REDACTED].

Legemiddelverket mener at behandling med nivolumab i andrelinje til pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med pemtreksed med dagens prisnivå.

Statens legemiddelverk, 15-09-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Randi Krontveit  
Helle Endresen  
Christina Sivertsen

## REFERANSER

---

1. Kreftregisteret. Fakta om kreft - lungekreft 2015. Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Lungekreft/>.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2015. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft-mesoteliom-og-thymom>.
3. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmacoeconomic analyses -An empirical approach-Master Thesis 2012. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-xArneberg.pdf?sequence=1>
4. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2004-12. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3708. Epub 2015 Apr 20.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(17):1627-39.
6. EMA. EPAR - Scientific Discussion 2016. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500205973.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf).
7. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(21):2018-28.
8. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2012. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
9. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1589-97.
10. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The oncologist*. 2009;14(3):253-63.
11. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):981-8.
12. Lee DH, Lee JS, Kim SW, Rodrigues-Pereira J, Han B, Song XQ, et al. Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(15):3111-21.

13. Dong L, Han ZF, Feng ZH, Jia ZY. Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. *The Journal of international medical research*. 2014;42(1):191-7.
14. Li N, Ou W, Yang H, Liu QW, Zhang SL, Wang BX, et al. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2014;120(9):1379-86.

## APPENDIKS 1 - INDIREKTE SAMMENLIGNING

---

Det er utført en systematisk litteraturgjennomgang med en indirekte sammenligning for å se på effekten i form av OS, PFS av nivolumab versus andre relevante komparatorer blant andre (2L)- eller tredjeliniebehandling (3L) av NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom (NSQ).

Tre faser har blitt benyttet for å komme frem til relevante effektall:

- 1) Systematisk litteratursøk
- 2) Dataekstraksjon fra systematisk litteratursøk
- 3) Indirekte sammenligning

### 1) Systematisk litteratursøk

Målet for litteratursøket var å identifisere RCTer som inkluderte behandling med relevante komparatorer for aktuell pasientpopulasjon. Det vil si pasientpopulasjoner som er sammenlignbare med de tre kliniske studiene for nivolumab utført hos tidligere behandlede NSCLC (CheckMate 057, CheckMate 063 og CheckMate 017) og som rapporterte PFS og/eller OS og/eller responsrate som primært- eller sekundært endepunkt. I tillegg til docetaxel ble andre relevante komparatorer inkludert: pemetreksed, erlotinib, gefitinib, ramucirumab + docetaxel, nintedanib + docetaxel, afatinib + BSC og BSC. For sammenligning mot afatinib + BSC, var populasjonen NSQ pasienter med EGFR mutasjon.

Følgende pasientpopulasjoner er aktuelle for litteratursøket:

CheckMate 057: Fase III studie, aktiv kontroll studie med docetaxel, inkluderte pasienter med ikke-plateepitelkarsinom som hadde progrediert med en tidligere patinumbasert regime (2L og 3L behandling).

CheckMate 063: Singelarm, fase II, pasienter med plateepitelkarsinom og progrediert etter førstelinje dublett patinum kjemoterapi og i tillegg minst en systemisk behandling (3L+).

CheckMate 017: Fase III studie, aktiv kontroll studie med docetaxel, inkluderte pasienter med plateepitelkarsinom som hadde progrediert etter en tidligere platinumbasert regime (2L)

Det systematiske litteratursøket ble utført i to steg, hvor første steg tar for seg alle relevante RCTer publisert før juni 2014. Andre steg inkluderte alle relevante RCTer publisert siden steg I og frem til oktober 2015. I steg to ble det søkt i flere databaser og inkluderte bredere søketermenologi enn i steg I.

Inklusjonskriterier for relevante artikler er som vist i Tabell 16 under.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

---

Statens legemiddelverk	Telefon 22 89 77 00	<a href="http://www.legemiddelverket.no">www.legemiddelverket.no</a>	Kto. 7694 05 00903
Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo	Telefaks 22 89 77 99	<a href="mailto:post@legemiddelverket.no">post@legemiddelverket.no</a>	Org.nr. NO 974 761 122

Tabell 16: Inklusjonskriterier

Inclusion criteria
Stage III or IV NSCLC subjects, progressed after first-line therapy
Tested a drug of interest (see list above)
Tested the drug as second- or third-line treatment
Were reports of a Phase II or Phase III RCT
Presented the results of the trial (as opposed to the trial rationale and design)
Exclusion criteria
Administered a drug of interest in combination with radiotherapy
Administered a drug of interest as adjuvant therapy (also referred to as induction chemotherapy or preoperative chemotherapy; generally defined as platinum-based therapy in conjunction with surgery, and primarily applicable to patients at stages I-III <sup>A15</sup> )
Did not present any outcomes of interest (response rate, overall survival, or progression-free survival)
Included patients <18 years of age

Pasientpopulasjon som er av interesse for sammenligningen var 2L og 3L NSQ.

89 studier oppfylte inklusjonskriteriene og inkludert i analysen, hvorav 8 studier inkluderte histologitypen adenokarsinom, 7 studier inkluderte ikke-plateepitelkarsinom (NSQ), en studie med pasienter med plateepitelkrasinom og 74 studier hvor det var inkludert flere ulike histologityper.

### Vurdering

Litteratursøket er gjort i relevante databaser. Tidsperspektivet for søket er publikasjoner frem til November 2015 og engelsk tekst. Redefinerte inklusjonskriterier er objektive og presise slik det fremstår i innsendt dokumentasjon.

#### 2) Dataekstraksjon fra systematisk litteratursøk

RCTer fra litteratursøket måtte i tillegg til å inkludere relevant komparator og relevant pasientpopulasjon, ha en felles komparator med lik dosering (for eks. docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>) i behandlingsarmen eller komparatorarmen som kunne bli linket til en annen studie eller CheckMate 057. Relevante utfallsmål som OS, PFS eller total respsnrate var også et kriterium.

Ideelt sett ønsket firmaet å utføre en ITC ved å benytte studier med relevant pasientpopulasjon, dvs, 2L eller 3L NSCLC NSQ. De fleste av studiene som var relevante fokuserte på hele NSCLC og var uselekterte (i from av histologi) pasienter. Etersom det er få studier som inkluderte relevant pasientpopulasjon ble inklusjonskriteriene ekspandert til å inkludere pasienter med NSCLC av uselektert histologi – adenokarsinom- den største subgruppen av NSQ pasienter.

For sikkerhetsdata ble ni endepunkter valgt a priori. De vanligste bivirkningene fra CheckMate 057 ble valgt.

Analysen benytter en metaanalyse tilnærming (random effect model) for å slå sammen estimater ved flere studier hvor samme legemidler ble undersøkt, for eksempel erlotinib versus docetaxel. Nettverket består av både head-to-head og indirekte sammenligninger.

Videre benyttes metoden beskrevet av Bucher et al (1997) for å lage en justert ITC mellom nivolumab og andre relevante komparatorer.

Det ble utført tre ITCer, hvorav forskjellige subgrupper av pasienter ble inkludert og selektert. Primær ITC, videre omtalt som NSQ analysen, ble kun utført i NSCLC av typen NSQ eller i pasienter med NSCLC av histologytypen adenokarsinom. For noen studier betyr dette subgruppe data og andre studier hele ITT populasjonen.

To sensitivitetsanalyser ble også utført. Sensitivitetsanalysen - ITT-analysen, inkluderte uselektert NSCLC pasientpopulasjonen ettersom de fleste av komparatorerne evaluerte denne pasientpopulasjonen.

Den andre sensitivitetsanalysen inkluderte data fra NSQ populasjonen dersom studiene rapporterte slike data. Dersom studiene ikke rapporterte separat på NSQ populasjonen, ble det benyttet data fra hele NSCLC populasjonen, som representerer ITT populasjonen.

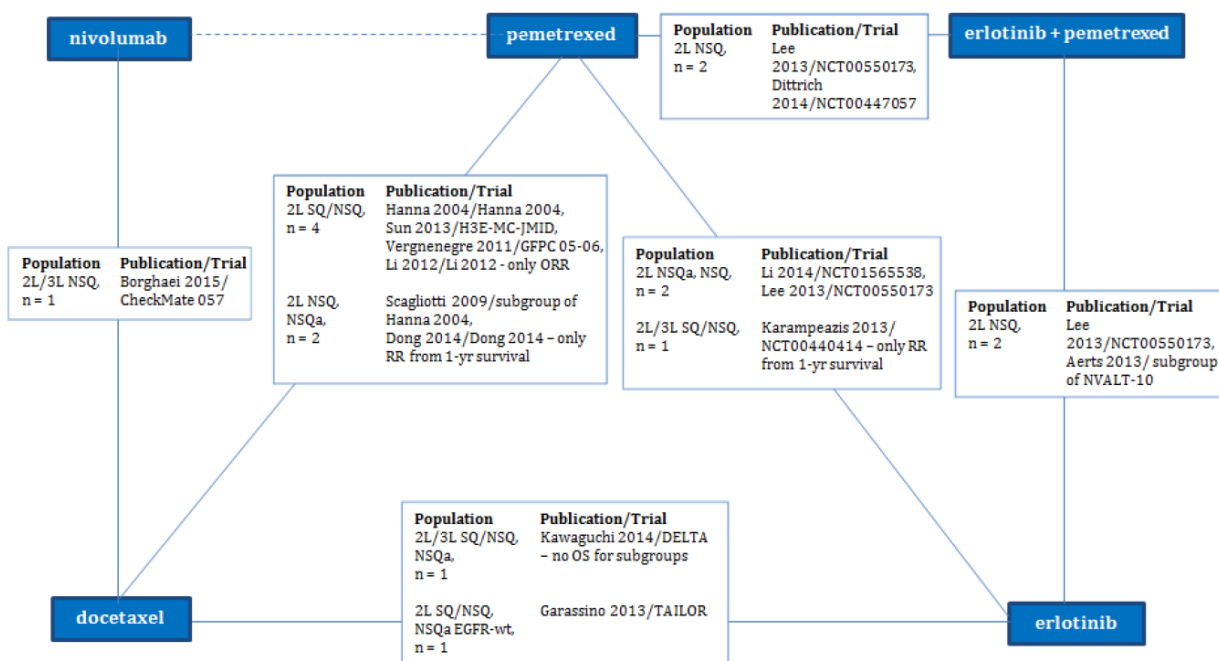
### Vurdering

Data fra subgrupper inkluderer som oftest få pasienter, og hvor fordelene av randomisering ikke er hensyntatt. I sensitivitetsanalysene er det inkludert flere studier som rapporterer på hele den uselekterte NSCLC populasjonen, denne ble brukt til å validere svaret i primær NSQ analysen. Legemiddelverket savner en ytterligere beskrivelse på hva slags validering det ble gjort vedrørende sensitivitetsanalysene. I tillegg etterspurte Legemiddelverket en bedre beskrivelse av hvorfor enkelte studier ble ekskludert fra litteratursøket uten å få et godt svar. Legemiddelverket har derfor ikke mulighet til å vite nøyaktig hvorfor enkelte av studiene ble ekskludert fra analysen, noe som anses som en svakhet.

### 3. Den indirekte sammenligningen

Evidens fra 108 RCTer ble identifisert, studiene evaluerte behandling av pre-behandlede avansert eller metastatisk NSCLC, inkludert NSQ. Tross det store antallet studier, ble kun en liten andel inkludert i ITC grunnet feil sammenligningsalternativ i studien. Ingen av populasjonene i de vurderte studiene matcher studien CheckMate 057 (2L / 3L NSQ), imidlertid er det overlapp i form av enten histologi eller behandlingslinje i de fleste av disse studiene.

Firmaet har levert inn det mest relevante nettverket for nivolumab versus pemetreksed, som vist i figuren under.



Figur 10: Det mest relevante nettverket for nivolumab versus pemetreksed for sammenligningen i 2L/3L NSCLC NSQ populasjonen

De fem studiene som inngår i analysen av OS for pemetreksed versus docetaxel er følgende:

- Garassino 2013 (11)
- Scagliotti 2009 (10)
- Lee 2013 (12)
- Dong 2014 (13)
- Li 2014 (14)

Resultatet av ITC analysen:

Sammenslått HR for pemetreksed versus docetaxel for OS og PFS var på 0,94 til 1,02 og 0,82 til 1,07 avhengig av hvilken pasientpopulasjon som ble inkludert i analysen. Ingen av de sammenslåtte estimatene for HR var statistisk signifikante. I tabell 16 vises resultatet av de ulike analysene.



Tabell 17: Resultat av sammenligningen av pemetreksed og docetaxel

Outcome	Analysis type	Treatment	Comparison	HR	95% CI	Cochran's Q test p-value	I <sup>2</sup> statistics	Comment
<i>Overall survival (OS)</i>								
	All 3 types	Nivolumab	Docetaxel	0.730	0.590	0.890	NA	Only 1 study available
	NSQ	Pemetrexed	Docetaxel	0.937	0.748	1.174	0.164	44.7
	ITT	Pemetrexed	Docetaxel	1.023	0.908	1.152	0.882	0
	ITT or NSQ	Pemetrexed	Docetaxel	0.978	0.815	1.173	0.181	38.4
<i>Progression free survival (PFS)</i>								
	All 3 types	Nivolumab	Docetaxel	0.920	0.770	1.110	NA	Only 1 study available
	NSQ	Pemetrexed	Docetaxel	0.820	0.660	1.020	NA	Only 1 study available
	ITT	Pemetrexed	Docetaxel	1.074	0.895	1.289	0.211	35.6
	ITT or NSQ	Pemetrexed	Docetaxel	0.897	0.711	1.133	0.223	32.6

Outcome	Analysis type	Treatment	Comparison	RR	95% CI	Cochran's Q test p-value	I <sup>2</sup> statistics	Comment
<i>Overall response rate (ORR)</i>								
	All 3 types	Nivolumab	Docetaxel	1.545	1.050	2.272	NA	Only 1 study available
	NSQ	Pemetrexed	Docetaxel	1.111	0.713	1.731	0.352	0.0
	ITT	Pemetrexed	Docetaxel	1.164	0.831	1.63	0.518	0.0
	ITT or NSQ	Pemetrexed	Docetaxel	1.277	0.897	1.816	0.548	0.0

CI, Confidence interval; HR, Hazard ratio; ITT, Intention-to-treat; NSQ, Nonsquamous; RR, Relative risk

## Vurdering

De inkluderte studiene i analysen NSQ, dvs pasienter med ikke-plateepitelkarsinom eller pasienter med NSCLC av typen adenokarsinom bestod av ulike pasienter, det viser heterogenitetstallene. Ser man på de inkluderte studiene i NSQ analysen består den av svært ulike studier:

- Garassino 2013: Undersøkte effekten av erlotinib versus docetaxel hos pasienter som hadde progrediert etter platinabasert kjemoterapi med avansert ikke-småcellet lungekreft og EGFR mutasjon. Dette var en åpen fase III studie.
- Scagliotti 2009: Dette er en retrospektiv studie av Hanna et al 2004 som sammenlignet docetaxel og pemetreksed i andrelinje hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft i stadium III/IV. I Scagliotti ser de på effekten av de ulike histologigruppene av NSCLC.
- Lee 2013: Undersøkte erlotinib versus pemetrexed versus pemetrexed/erlotinib som andrelinjebehandling hos pasienter (stadium III/IV) med ikke-plateepitelkarsinom. Pasientene er ikke-røykere og 57 % av pasientene er asiatiske. Median alder i studien er 54 år, noe som er litt lavt.
- Dong 2014: Undersøkte effekten av pemetreksed og docetaxel som «redningsbehandling» for pasienter som progredierte etter EGFR-TKI-behandling. Studien er en åpen fase II studie med bare kinesiske pasienter.
- Li 2014: Undersøkte effekten av erlotinib versus pemetreksed etter en tidligere platinabasert kjemoterapi hos pasienter med EGFR-mutasjon. Studien er en åpen fase II studien med kinesiske pasienter.

### Vurdering

Basert på vurderingen av den indirekte sammenligningen mener Legemiddelverket at relevante studier ikke er mulig å sammenligne, eller danne et relevant nettverk som gir plausible estimater. Inkluderte pasienter i de ulike studiene avviker såpass mye fra inkluderte pasienter i CheckMate 057 at Legemiddelverket fester liten tro til resultatet. Resultatene er ikke statistisk signifikante. Antall studier fra litteratursøket stemmer ikke overens med det som står beskrevet i ITC rapporten. Det er i tillegg inkludert studier i ITCen som ikke er identifisert i litteratursøket. Andre begrensninger som ligger i den indirekte sammenligningen er stor heterogenitet som skyldes ulike pasientkarakteristikk, tumor karakteristikk og hvilken tidligere behandling pasienter har mottatt. Legemiddelverket mener man bør være forsiktig med å tolke resultatene fra ITCen som foreligger.

## **APPENDIKS 2 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN**

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter

følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

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

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

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

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

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

### ***Bristol-Myers Squibb (BMS) kommentarer til hurtig metodevurdering av nivolumab til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom.***

**Behov for en risikonøytral evaluering.** Innføring av et nytt legemiddel i helsesektoren er forbundet med usikkerhet om forventede kostnader, virkninger for pasientene og samfunnet. Samtidig vil bruken av et nytt legemiddel over tid optimeres ved de erfaringer som høstes i klinisk praksis. Legemiddelverket fremhever kun ett scenario for behandlingsslengde når de konkluderer med hensyn til kostnadseffektivitet. Dette mener BMS kan bidra til et ubalansert beslutningsgrunnlag.

Norske klinikere som BMS har kontaktet og som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at behandlingsslengden i klinisk praksis er usikker. Det foreligger allerede i dag studier som viser effektvarighet etter at behandlingen har stanset (I CheckMate 003 var det behandlingsstopp etter 22.5 måneder) og det forskes på optimal behandlingsslengde i en pågående studie (CheckMate 153) som rapporterer de første resultatene i løpet av 2017. Andre land (for eksempel Sverige) har valgt å finansiere nivolumab for lungekreft med dagens kunnskapsgrunnlag. På sikt vil erfaring fra klinisk praksis og pågående studier komme pasientene til gode.

BMS har anvendt den fremgangsmåten som Legemiddelverket anbefaler i gjeldende retningslinjer i analysene av totaloverlevelsen. BMS har vurdert log-normal modell som mest realistisk basert på den kliniske studien, med validering mot relevante studiedata, registre og norsk klinisk praksis. BMS mener at våre anslag representerer et balansert beste anslag på hva overlevelsen kan bli på lang sikt, basert på den informasjon vi har i dag:

- Median overlevelse er 10.9 måneder i modellen – litt mindre enn de 12.1 måneder som pasientene opplevde i 057 studien.
- Andelen som overlever 4 år i modellen er 14% – litt mindre enn de 15% som overlevde 4 år i CheckMate 003 studien. (Denna studie hadde behandlingsstopp etter 22.5 måneder.)
- Av de pasientene som i modellen overlever i 18 måneder vil 40% være i live ved utgangen av år 4. Av de pasienter i 003 studien som overlever i 18 måneder vil 48% være i live ved utgangen av år 4.
- Av de pasientene som i modellen overlever i 3 år vil 56% være i live 2 år etter. Av de norske lungekreftpasientene som ble diagnostisert i Kreftregisteret i perioden 1995-2011 og som overlevde i 3 år, ville de samme 56% være i live to år etter. (Tilsvarende tall ses hos svenske og amerikanske lungekreftpasienter)

**Kommentar til seleksjon av pasienter basert på PD-L1 uttrykk.** Nivolumab har godkjent indikasjon uavhengig av PD-L1 uttrykk. Pasientene i CheckMate 057 ble imidlertid testet på PD-L1 uttrykk og det er levert dokumentasjon som viser at effekten av nivolumab varierer med ulike grader av PD-L1 uttrykk. En myndighetsstrategi som selekterer pasienter med PD-L1 uttrykk vil begrense tilgangen til den delen av populasjonen som blir såkalt PD-L1 positive. Dette kan påvirke budsjettvirkningene og kostnadseffektiviteten, men ulempen er at en andel av pasientene blir klassifisert som negative selv om

de ikke er det. Dermed går de glipp av nyttig behandling. Det er nødvendig med mer klinisk praksis og forskning på dette området. European Medicines Agency (EMA) påpeker at det er mangel på klare grenseverdier for PD-L1 uttrykk og at det er behov for å utvikle metoder for pasientseleksjon som ikke bare er basert på PD-L1 (EMA/246304/2016). PD-L1 uttrykk gir ikke samme klare svar med hensyn på å predikere behandlingsrespons slik som for eksempel ulike genmutasjoner gjør (f.eks BRAF eller EGFR genmutasjoner). BMS har tilgjengeliggjort for SLV kostnadseffektivitetsanalyser for ulike grader av PD-L1 uttrykk basert på egne studiedata. Slike resultater kan bidra til et mer sammenliknbart beslutningsgrunnlag for denne indikasjonen, i tilfelle myndighetene likevel ønsker å velge en strategi med seleksjon basert på PD-L1 uttrykk. BMS har en testkit (28-8 DAKO) som er klinisk validert gjennom studier for grenseverdier på PD-L1 uttrykk over 1%, 5% og 10%. Dette står beskrevet i SPC og fremkommer ikke i Legemiddelverkets rapport.

**Bruk av livskvalitetsdata i den helseøkonomiske modellen.** Legemiddelverket har valgt å bruke samme livskvalitetsvekter for docetaxel/pemetrexed og nivolumab i den helseøkonomiske modellen. Valget er begrunnet med frykt for dobbelttelling av bivirkninger (som det beregnes nyttetap av) og potensial for bias i livskvalitetsverdiene siden CheckMate 057 er en open-label studie. BMS mener at ingen av disse begrunnelser er sterke nok til å forkaste verdifull informasjon om forskjeller i livskvalitet mellom de to behandlingene.

- I den helseøkonomiske modellen er bivirkningene ifølge Legemiddelverkets egen vurdering underestimert og derfor faller argumentet om dobbelttelling bort. Forskjeller nyttetap forbundet med bivirkningene har svært begrenset virkning på forventede kvalitetsjusterte leveår (QALYs) i modellen.
- Av sikkerhetsmessige og etiske grunner er Checkmate 057 studien open-label. Både docetaxel og nivolumab har etablerte bivirkningsprofiler og det er viktig at bivirkninger oppdages raskt slik at de riktige tiltakene kan iverksettes. Det er mange tiltak i helsesektoren som ikke lar seg utføre blindet.
- Open-label gjenspeiler den virkelige verden hvor pasientenes subjektive forventninger kan påvirkes av gitt behandling. Likevel vil de symptomatiske virkningene av de ulike behandlingene være det som er den viktigste driveren i oppfattet helserelatert livskvalitet.
- Legemiddelverkets tilnærming tilsier at det ikke er nødvendig å måle livskvaliteten i de ulike behandlingsarmene i kliniske forsøk som er open label, noe som gir lite incentiv for å samle inn slike data i fremtiden. BMS mener at det er viktig å ta hensyn til hvordan pasientenes livskvalitet påvirkes av ulike behandlingsregimer.
- I Sverige har Tandvårds- og Läkemedelsförmånsverket (TLV) akseptert at docetaxel og nivolumab gir statistisk signifikant ulik helserelatert livskvalitet i sin vurdering av samme indikasjon.

**Konklusjon.** Legemiddelverkets evaluering av nivolumab for lungekreft legger stor vekt på usikkerhet knyttet til totale kostnader og lite vekt på usikkerhet som er til pasientenes fordel. Slik ubalanse i beslutningsgrunnlaget kan bidra til at norske pasienter må vente lengre på innovative behandlingsformer sammenlignet med våre naboland.