

# Hurtig metodevurdering

Nivolumab (Opdivo) til  
andrelinjebehandling av  
avansert nyrecellekarsinom

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

14-10-2016

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapscenter 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. Denne metodevurderingen gjelder nivolumab som monoterapi i behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling. Klinisk effekt av nivolumab i behandling av avansert nyrecellekarsinom er 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. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten (BMS).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er fra en randomisert multisenter studie (CheckMate 025) som inkluderte pasienter med avansert nyrecellekarsinom som tidligere hadde fått førstelinjebehandling. I CheckMate 025 sammenlignes nivolumab direkte mot everolimus. CheckMate 025 viste at median totaloverlevelse var signifikant bedre med nivolumab. Dataene for totaloverlevelse anses som umodne. Kliniske eksperter antar at det hovedsakelig er everolimus som vil bli erstattet hvis nivolumab tas i bruk, men i noen grad også aksitinib. Her kan det være geografiske forskjeller i Norge. I vurderingen av kostnadseffektivitet er nivolumab sammenlignet med everolimus. Vi vet foreløpig ikke om everolimus er kostnadseffektiv behandling. I en annen metodevurdering gjør Legemiddelverket nå en vurdering av kostnadseffektiviteten til everolimus sammenlignet med placebo (best supportive care).

### Alvorlighet og helsetap

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

### Kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av nivolumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Produsentens innleverte analyse omhandler bruk av nivolumab i andrelinje. Legemiddelverket har justert produsentens analyse med de forutsetningene vi mener er mest plausible. I Legemiddelverkets analyse er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for nivolumab sammenlignet med everolimus 1,58 millioner NOK med dagens maksimalpris. Med dagens tilbudte LIS-pris (for lungeindikasjonen) for nivolumab er merkostnad per kvalitetsjusterte leveår på [REDACTED] NOK, og merkostnad per vunnet leveår [REDACTED] NOK.

Legemiddelverket konkluderer at andrelinjebehandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom med nivolumab ikke kan regnes som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med everolimus, verken ved dagens maksimalpris eller ved tilbudt LIS-pris (for lungeindikasjonen) for nivolumab.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk nivolumab ved behandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling vil være om lag 76 millioner NOK ved år fem, med dagens maksimalpris for nivolumab. Budsjettvirkningen er anslått til ■■■ millioner NOK med dagens tilbudte LIS-pris (for lungeindikasjonen). Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av monoterapi nivolumab etter tidligere behandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Vurderingen er gjort i henhold til ID-nr 2015\_047: Nivolumab (Opdivo) til behandling av avansert eller metastatisk nyrekreft. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har anslått om lag 250 aktuelle pasienter innenfor aktuell indikasjon, dvs. andre- og tredjelinjebehandling årlig, og at om lag 150 av disse vil få nivolumab dersom sykehusene tar i bruk legemidlet for gjeldende indikasjon.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har gjort et tentativt anslag på prognosetapet. Avansert nyrecellekarsinom vil medføre redusert livskvalitet og redusert levetid. Alvorlighetsberegninger på gruppenivå tilsier at avansert nyrecellekarsinom er en meget alvorlig sykdom selv når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling. Alvorlighetsgraden vil påvirke betalingsvillighet for legemiddelet, dvs. om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Per i dag er det noen regionale forskjeller i Norge mht hva nivolumab til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom vil erstatte. Både everolimus og aksitinib peker seg ut som relevante sammenligningsalternativer. Ut i fra godkjent bruksområde for nivolumab, kliniske retningslinjer, markedsundersøkelser utført av firmaet og innspill fra kliniske eksperter vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenligningsalternativet til nivolumab i andrelinje er everolimus. Dette er også sammenligningsalternativet som er valgt i firmaets hovedanalyse. Vi vet foreløpig ikke om everolimus er kostnadseffektiv behandling. I en annen metodevurdering gjør Legemiddelverket nå en vurdering av kostnadseffektiviteten til everolimus sammenliknet med placebo (best supportive care).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt av nivolumab er i hovedsak en randomisert, åpen multisenter studie med 821 pasienter med avansert nyrecellekarsinom (CheckMate 025). I denne studien ble nivolumab sammenliknet med everolimus, og median overlevelse var henholdsvis på 25,0 måneder og 19,6 måneder for pasienter behandlet med nivolumab og everolimus. Uttrykk av PD-L1 i tumor for pasienter med nyrecellekarsinom viser ingen konkluderende resultater. En interimanalyse ble utført når 70 % av forventede dødsfall var nådd. En uavhengig monitoreringskomité konkluderte at studien hadde oppnådd sitt primære endepunkt for signifikant bedre total overlevelse for nivolumab sammenliknet med everolimus. Dataene for totaloverlevelse må derfor ses på som umodne.

Effektdata fra CheckMate 025 er lagt til grunn for den helseøkonomiske analysen.

### Sikkerhet

Nivolumab er generelt et godt tolerert legemiddel. Bivirkninger av grad 3 eller 4 ble rapportert hos 19 % av pasientene som fikk nivolumab og 37 % av pasientene som fikk everolimus. Den vanligste bivirkningen av grad 3 eller 4 med nivolumab var fatigue (2 %) og med everolimus anemi (8 %). Behandling med nivolumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, imidlertid mangler det langtidsdata.

### Kostnadseffektivitet

Produsentens innleverte analyse omhandler bruk av nivolumab i andrelinje. Legemiddelverket har gjort egne analyser med utgangspunkt i produsentens innsendte helseøkonomiske modell. I vår hovedanalyse har vi gjort endringer i de følgende forutsetningene:

Tidshorisont for analysen, framskriving av total overlevelse og progresjonsfri overlevelse, framskriving av behandlingens lengde samt nyttevekter (QALY-vekter) for helsetilstandene for pasienter med og uten progresjon.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

*Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall*

	Nivolumab	Everolimus	Differanse
Totale kostnader (NOK)	950 000	467 000	483 000
Totale QALYs	1,94	1,64	0,31
Totale leveår	2,49	2,13	0,37
Merkostnad per vunnet QALY	1 584 000		
Merkostnad per vunnet leveår	1 308 000		

Resultatene fra det scenariet Legemiddelverket anser som mest relevant med den informasjonen vi har i dag for nivolumab sammenlignet med everolimus, gir en kostnad per kvalitetsjusterte leveår på 1,58 millioner NOK med dagens maksimalpris for nivolumab. Med dagens tilbudt LIS- pris for nivolumab (for lungeindikasjonen) er kostnad per kvalitetsjustert leveår [redacted] kroner.

Det foreligger betydelig usikkerhet mht varigheten av behandlingseffekten etter progresjon.

Legemiddelverket konkluderer at andrelinjebehandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom med nivolumab ikke kan regnes som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med everolimus, verken ved dagens maksimalpris eller ved tilbudt LIS-pris (for lungeindikasjonen) for nivolumab.

**Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk nivolumab ved behandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling vil være om lag 76 millioner NOK ved år fem, med dagens maksimalpris for nivolumab. Budsjettvirkningen er anslått til ■■■ millioner NOK med dagens tilbudte LIS-pris (for lungeindikasjonen). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDSFORTEGNELSE .....	8
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 NYREKREFT .....	12
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	12
1.3 BEHANDLING.....	13
1.3.1 <i>Behandling med nivolumab</i> .....	13
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	13
2 KLINISK DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT .....	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	17
3 PICO.....	23
3.1 PASIENTPOPULASJONEN .....	23
3.2 INTERVENSJON .....	24
3.3 KOMPARATOR .....	25
3.4 UTFALLSMÅL .....	26
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	34
3.4.3 <i>Helsenytte</i> .....	35
4 ØKONOMISK ANALYSE .....	37
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	37
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	39
4.2 RESULTATER.....	41
4.2.1 <i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	41



4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	41
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	43
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETS KRITERIUM.....	44
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	46
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	46
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	47
5.3	BUDSJETTVIRKNING .....	48
6	DISKUSJON .....	49
7	KONKLUSJON.....	51
	REFERANSER.....	52
	VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	53
	VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	57

**LOGG**

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr 2015_047: Nivolumab (Opdivo) til behandling av avansert eller metastatisk nyrekreft</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Spesialisthelsetjenesten, Akershus Universitetssykehus
<b>Legemiddelfirma:</b>	Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
<b>Preparat:</b>	Opdivo
<b>Virkestoff:</b>	Nivolumab
<b>Indikasjon:</b>	<u>Nyrecellekarsinom (RCC)</u> Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.
<b>ATC-nr:</b>	L01XC17

**Prosess**

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24-11-2015
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15-04-2016
Klinikere kontaktet for første gang	19-05-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-09-2016
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	14-07-2016
Saksbehandlingstid:	182 dager hvorav 33 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra produsent
Rapport ferdigstilt:	14-10-2016
Saksutredere:	Helle Endresen, Anja Schiel og Morten Aaserud
Kliniske eksperter:	Kjell Magne Russness Oddbjørn Straume Torgrim Tandstad
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

---

EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
ICER	Inkrementell kost-effektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet
NOK	Norske kroner
OS	Overall survival (totaloverlevelse)
PD	Progrediert sykdom
PD-L1	Programmert død ligand-1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proportional Hazard
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALE	Quality adjusted life expectancy
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
RCC	Renal-cell carcinoma (nyrecellekarsinom)

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 NYREKREFT

Kreft i nyrene, nyrecellekarsinom (RCC), er en alvorlig sykdom. Historisk sett har ca en tredjedel med nyrecellekreft ikke blitt diagnostisert før de har utviklet metastaser. Dette er en gruppe pasienter med dårlige leveutsikter samlet sett og 5 års overlevelse er angitt å ligge mellom 0 og 20 %.

Nyrecellekarsinomene utgjør cirka 80–90 % av alle maligne nyresvulster, og cirka 2 % av det årlige antallet krefttilfeller i Norge. Cirka 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, og forekomsten er størst i aldersgruppen 50–70 år. I løpet av de siste ti årene har antallet tilfeldige oppdagede svulster gradvis økt som et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser (1).

Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Majoriteten er «klassiske» klarcellet karsinomer, men 15 – 25 % har ikke-klarcellet histologi

Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Cirka 25 % av alle pasienter med nyoppdaget nyrekreft har fjernmetastaser, oftest til skjelett, lunger, hjerne, binyrer og hud

Pasienter som er aktuelle for behandling med nivolumab er pasienter med langtkommen nyrecellekarsinom som har progrediert under eller etter tidligere behandling.

## 1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen er i utgangspunktet ikke aktuelle for kurativ operasjon, og prognosen for disse pasientene er dårligere enn for hele populasjonene med nyrecellekreft.

Et av beslutningskriteriene for Beslutningsforum er kostnadseffektivitet, dvs. at kostnadene skal stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Legemiddelverket gjør derfor tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

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 (2).

Tabell 1: Tentative beregninger av alvorlighetsgrad

Alder (basert på input fra kliniske eksperter)	65
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	14,2
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	1,7

Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	12,5
Mistet som følge av sykdom i % av QALE (relativt prognosetap)	88%

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12,5 QALYs, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 88 %. Beregningene er beheftet med usikkerhet.

## 1.3 BEHANDLING

### 1.3.1 Behandling med nivolumab

**Indikasjon:** Nivolumab som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.

Nivolumab er også indisert ved melanom og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

**Virkningsmekanisme:** Nivolumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD- 1 (programmert celledød-1 reseptor).

Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

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

**Bivirkninger:** Nivolumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopati, inkludert tyreoid lidelser og type I diabetes mellitus. I de kliniske studiene var de hyppigst rapporterte bivirkningene for nivolumab 3 mg/kg som monoterapi på tvers av tumortyper ( $\geq 10$  %) fatigue (34 %), utslett (19 %), kløe (14 %), diaré (13 %), kvalme (13 %) og nedsatt appetitt (10 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

For mer informasjon vedrørende andre indikasjoner og nærmere beskrivelse av nivolumab henvises det til SPC (3).

### 1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft.» fra Helsedirektoratet. (4).

Aktuelle legemidler for pasienter med avansert nyrecellekarsinom er vist i tabellen under.

Behandlingslinje	Virkestoff	Handelsnavn	Virkningsmekanisme
------------------	------------	-------------	--------------------

Førstelinje	Sunitinib	Sutent	Multityrosinkinasehemmer (TKI). Hovedmål VEGFR-1, -2, og -3 samt PDGFR- $\alpha$ og $\beta$
Førstelinje	Pazopanib	Votrient	Multityrosinkinasehemmer (TKI) Hovedmål VEGFR-1, -2, og -3, samt PDGFR- $\alpha$ og $\beta$ , og stem cell factor receptor (c-KIT)
Førstelinje	Bevacizumab + INF- $\alpha$	Avastin + INF- $\alpha$	Bevacizumab er et monoklonalt antistoff målrettet mot VEGF reseptoren, den viktigste pådriver for vaskulogenese og angiogenese.
Førstelinje	Temsirolimus	Torisel	Selektiv hemmer av mTOR (mammalian target of rapamycin). Temsirolimus bindes til et intracellulært protein (FKBP-12), og protein-temsirolimuskomplekset bindes til og hemmer aktiviteten til mTOR som kontrollerer celledeling.
Andrelinje	Sorafenib	Nexavar	Multityrosinkinasehemmer (TKI) Hovedmål VEGFR-1, -2, og -3, samt PDGFR- $\beta$
Andrelinje	Everolimus	Afinitor	Selektiv hemmer av mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR er en viktig serin/treonin-kinase og det er kjent at aktiviteten blir oppregulert ved en rekke humane kreftformer.
Andrelinje	Aksitinib	Inlyta	Multityrosinkinasehemmer (TKI) Hovedmål VEGFR-1, -2, og -3

Som førstelinjes behandling for pasienter med metastatisk eller avansert nyrecellekarsinom med klarcellet histologi anbefales sunitinib (Sutent). Ved kontraindikasjoner for eller raskt innsettende intolerable bivirkninger på sunitinib, bør pasientene få tilbud om pazopanib. Kombinasjonen bevacizumab + INF- $\alpha$  kan være et alternativ hos spesielt utvalgte pasienter. Temsirolimus kan benyttes, men må administreres intravenøst ukentlig.

Valg av andrelinjebehandling er avhengig av effekten man har sett i førstelinje, hvor man i hovedsak benytter sunitinib eller pazopanib. Pasienter som responderer godt på og har håndterbare bivirkninger får i praksis aksitinib i andrelinje. Pasienter med dårlig effekt på VEGF i førstelinje eller mange uhåndterbare bivirkninger, får i hovedsak en mTOR (everolimus) som har en annerledes virkningsmekanisme.

#### Behandlingsalternativer til nivolumab i 2. linje

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at nivolumab vil erstatte både everolimus og aksitinib. I dag er det noen regionale forskjeller i hvilken behandling som gis i andrelinje. Ut i fra godkjent bruksområde for nivolumab, kliniske retningslinjer, markedsundersøkelser utført av firmaet og

innspill fra kliniske eksperter vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenlikningsalternativet til nivolumab i 2. linje er everolimus. Dette er også sammenlikningsalternativet som er valgt i firmaets hovedanalyse.

I denne metodevurderingen sammenlignes nivolumab med everolimus. Det er til nå ikke dokumentert at everolimus er kostnadseffektiv behandling for de aktuelle pasientene i Norge. I en annen metodevurdering gjør Legemiddelverket nå en vurdering av kostnadseffektiviteten til everolimus. I den vurderingen sammenlignes everolimus med aksitinib i en kostnadsminimeringsanalyse, samt en støttende analyse av everolimus mot placebo/best supportive care. Legemiddelverket vil i løpet av kort tid publisere sin beslutning på [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

## 2 KLINISK DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT

---

Studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av nivolumab til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom i EU er hovedsakelig en fase III – studie, CheckMate 025, samt en fase II studie, CheckMate 010. EMA har vurdert metodisk kvalitet (intern validitet) av disse studiene og at nivolumab gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk til pasienter med avansert nyrecellekarsinom.

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

Den pivotale studien for nivolumab til behandling av avansert nyrecellekarsinom i andrelinje monoterapi er CheckMate 025, en fase III studie hvor nivolumab sammenlignes med everolimus. Data fra denne studien inngår i den helseøkonomiske analysen. I tillegg til CheckMate 025, støtter også CheckMate 010, CheckMate 003 og CheckMate 009 opp under effekten av nivolumab.

- CheckMate 003 – Fase I studie, doseeskalering, som demonstrerte at anti-tumor respons tenderer til et platå ved doser på 1 mg/kg og oppover.
- CheckMate 009 – Fase I biomarkør-studie for å fastslå farmakodynamikk og biologiske egenskaper til nivolumab
- CheckMate 010 – Fase II studie, randomisert, blindet, dose-respons studie av nivolumab basert på CheckMate 003
- CheckMate 025 – pivotale fase III studien



Tabell 2: Oversikt over relevante kliniske studier for RCC

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
CheckMate 003	(5)	Flere ulike kreftdiagnoser, herunder 34 pasienter med nyrecellekarsinom.	Nivolumab 1 mg/kg, 3 mg/kg eller 10 mg/kg annenhver uke (Q2W) opptil 96 uker eller 48 doser.	-
CheckMate 009	(6)	Pasienter med klarcellet nyrecellekarsinom med Karnofsky PS $\geq$ 70 %	Nivolumab 0,3 mg/kg, 2 mg/kg eller 10 mg/kg hver tredje uke (Q3W)	-
CheckMate 010	(7)	168 pasienter ( $\geq$ 18 år) med avansert klarcellet nyrecellekarsinom som tidligere har fått minst én antiangiogenetisk <sup>1</sup> terapi (eks. sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib, bevacizumab).	Nivolumab 0,3 mg/kg, 2 mg/kg eller 10 mg/kg hver tredje uke (Q3W)	-
CheckMate 025	(8)	Pasienter med avansert nyrecellekarsinom med en klarcellet komponent som tidligere har fått én eller to antiangiogenetiske <sup>1</sup> regimer i avansert setting.	Nivolumab 3 mg/kg annenhver uke (Q2W)	Everolimus 10 mg én gang daglig

<sup>1</sup>Antiangiogenetisk/angiogenesehemmere: Hemmer dannelsen av nye blodkar vha angiogenese. I nyrekreft overproduseres vekstfaktorer som VEGF og PDGF som aktiverer visse tyrosinkinaser i kreftcellen, som videre øker dannelsen av nye blodkar.

For denne metodevurderingen er det studien CheckMate 025 den helseøkonomiske analysen bygger på.

## 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

### CheckMate 025

I fase III studien CheckMate 025 sammenlignes everolimus direkte med nivolumab i andrelinjebehandling.

Tabell 3: Oversikt over CheckMate 025

	CheckMate 025
Design	Fase III Åpen studie Randomisert Multinasjonal Multisenter
Pasientpopulasjon	Pasienter med histologisk avansert RCC med klarcellet komponent og definert sykdom vha RECIST 1.1 kriterier. Tidligere behandlet med minst én, men ikke mer enn to anti-angiogenetiske regimer i avansert eller metastatisk setting Alder $\geq$ 18 år Karnofsky Performance Score (KPS) $\geq$ 70% Ekskludert: CNS metastaser (tidligere og nåværende), tidligere behandling med mTOR-hemmer, pasienter med autoimmunsykdom, HIV, hepatitt B og C, tidligere behandling med legemidler som stimulerer T-cellerespons
Intervensjon	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke (Q2W) N = 406
Komparator	Everolimus 10 mg daglig N= 397
Primære utfallsmål	Total overlevelse (OS)
Utvalgte sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR)* Progresjonsfri overlevelse (PFS) Varighet av respons (DOR) PD-L1 uttrykk som biomarkør for effekt (OS) Bivirkninger

\*ORR var definert som antall pasienter med best respons av CR og PR delt på antall randomiserte pasienter

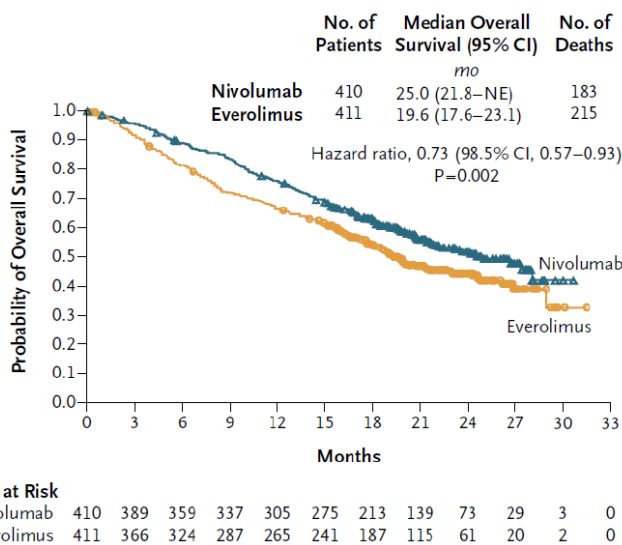
Randomiseringen var stratifisert i henhold til region (US, Canada, Vest-Europa og resten av verden), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostiske risiko grupper og tidligere antiangiogenetisk regime (en eller to).

Tumorrespons ble vurdert ved hjelp av RESIST v1.1 kriterier ved uke 8 og deretter hver 12. uke frem til progresjon. Pasienter fikk behandling med nivolumab eller everolimus frem til progresjon eller til uakseptabel toksisitet. Pasienter fikk mulighet til å fortsette behandlingen med nivolumab eller everolimus etter progresjon dersom pasienten hadde klinisk fordel av fortsette. For nivolumab var det ikke tillatt med dosereduksjon/økning, men tillatt med forsinkelse i gitt dose.

#### Resultater effekt

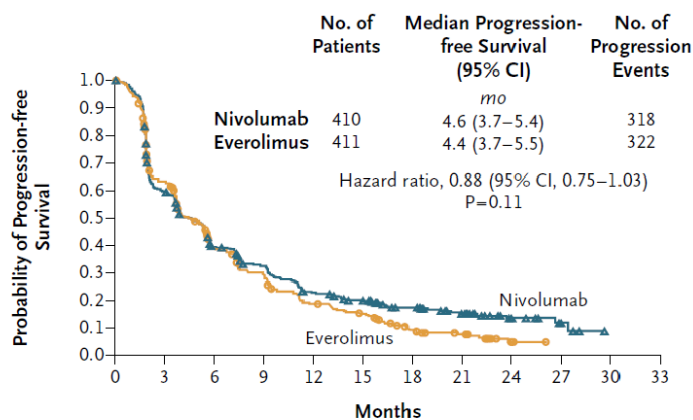
Endepunkt	Nivolumab	Everolimus	HR (95 % CI)
OS (median)	25,0 md	19,6 md	
Hendelser	183 ( 44,6 %)	215 (52,3 %)	0,73 (0,57 – 0,93)
PFS (median)	4,6 md	4,4 md	
Hendelser	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)	0,88 (0,75 – 1,03)

Minimum oppfølgingstid i studien var 14 måneder, og median oppfølgingstid for OS var 18,25 måneder for nivolumabarmen og 17,22 måneder for everolimusarmen. I juni 2015 ble studien stoppet grunnet planlagt interimanalyse ved 398/569 (70 %) dødsfall. På dette tidspunktet forelå det statistisk signifikant effekt for det primære endepunktet totaloverlevelse (OS), og studien ble stoppet tidligere enn planlagt. Figuren under viser KM data for OS. OS raten var høyere i nivolumabarmen enn i everolimusarmen etter 6 måneder (89,2 % versus 81,2 %) og etter 12 måneder (76,0 % og 66,7 %).



Figur 1: Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse

Relativ effekt på progresjonsfri overlevelse var ikke statistisk signifikant, men kurvene separeres etter ca 6 måneder og er da i favør av nivolumab. Median PFS var litt lengre i nivolumabarmen enn i everolimusarmen.

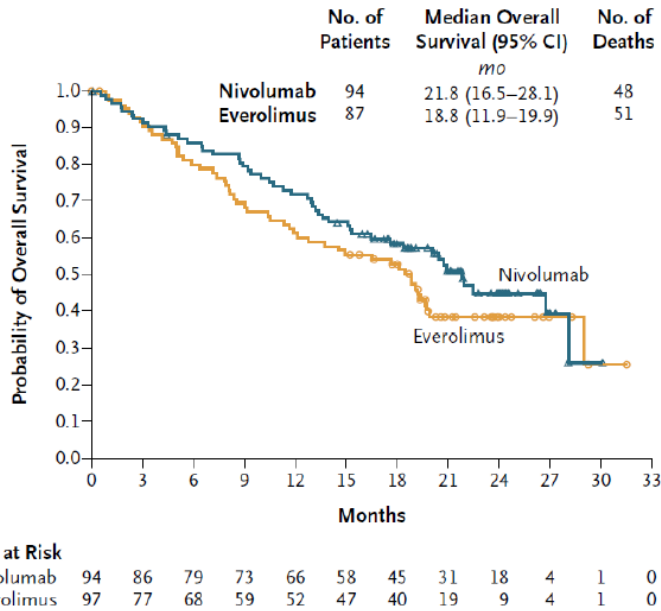
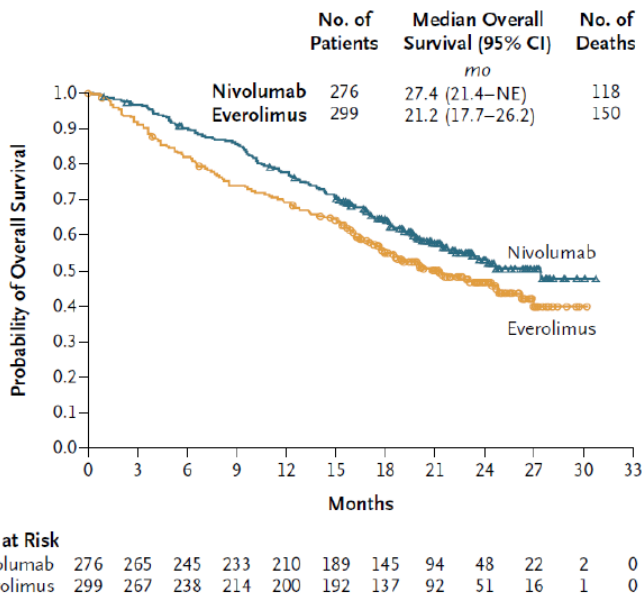


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Nivolumab	410	230	145	116	81	66	48	29	11	4	0	0
Everolimus	411	227	129	97	61	47	25	16	3	0	0	0

Figur 2: Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse

I nivolumabarmen fikk 44,1 % behandling etter progresjon ved RECIST v1.1 og tilsvarende 46,1 % i everolimusarmen. I alle de pre-definerte subgruppeanalysene (MSKCC risiko gruppe, tidligere antall antiangiogenetisk regime, region, alder, kjønn, rase, røykestatus, Karnofsky performance status, tidligere cytokin behandling, tid fra diagnose til start av første systemiske terapi i metastatisk regime og Heng risikogruppe) var hazard ratioen i favør av nivolumab, med unntak av analysen for pasienter over 75 år og hos asiatiske pasienter. Studien inkluderte få pasienter over 75 år, og noen klar trend er ikke mulig å påvise.

Pasientene i CheckMate 025 ble inkludert i studien uavhengig av PD-L1 uttrykk. De fleste av pasientene (92,1 %) hadde kvantifiserbart uttrykk av PD-L1. Resultatene av subgruppeanalysen viser at effekten er generelt konsistent på tvers av PD-L1 nivåene (1 % og 5 %).

Figur 3: Kaplan-Meier kurve for OS hos pasienter med  $\geq 1\%$  PD-L1 uttrykkFigur 4: Kaplan-Meier kurve for OS hos pasienter med  $< 1\%$  PD-L1 uttrykk

I nivolumabarmen fikk 55 % av pasientene systemisk kreftbehandling etter progresjon, mens tallet var 63 % i everolimusarmen. Den vanligste behandlingen etter nivolumab var everolimus (26 %), aksitinib (24 %) og pazopanib (9 %). Den mest brukte behandlingen etter everolimus var aksitinib (36 %), pazopanib (16 %) og sorafenib (9 %). PD-L1 hemmer ble gitt til 7 pasienter i everolimusarmen.

## Resultater bivirkninger

Behandlingsrelaterte bivirkninger skjedde hos 79 % av pasientene behandlet med nivolumab og 88 % av pasientene behandlet med everolimus. Behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 eller 4 var på henholdsvis 19 % i nivolumabarmen og 37 % i everolimusarmen. De hyppigst rapporterte bivirkningene i nivolumab-armen var fatigue (33 %), kvalme (14 %), kløe (14%) og diare (12 %). For everolimusarmen var de hyppigst rapporterte bivirkningene fatigue (34 %), stomatitt (29 %), anemi (24 %) og diare (21 %). Avsluttet behandling grunnet bivirkninger var mindre frekvent med nivolumab (8 %) enn med everolimus (13 %).

## **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-klarcellet nyrecellekarsinom (CA209374). For en oversikt over pågående studier henvises til [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

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

CheckMate 025 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 som PFS og særlig for pasientrapporterte utfall som livskvalitet. I studien benyttes utprøver-basert kriterier (RECIST) for å bestemme PFS, men med åpen studie er det høy risiko for bias i dette estimatet. Det primære utfallsmålet OS vil ikke påvirkes av åpent design, og således vil ikke designet være kritisk for dette utfallsmålet. Legemiddelverket mener randomiseringsprosedyren har vært god og sikret at de prognostiske faktorer var likt fordelt mellom behandlingsarmene.

I nivolumab- og everolimusarmen fikk pasienter behandling etter progresjon. Det var 7 pasienter i everolimusarmen som fikk behandling med en PD-L1 hemmer. Under vurdering av effekt ved utstedelse av markedsføringstillatelse ble det vurdert at den kliniske fordelene nivolumab har vist på OS ser ikke ut til å være særlig påvirket av etterfølgende behandling (3).

Det er brukt relevante, anerkjente utfallsmål i studien. Primært utfallsmål OS er et objektive 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 vurdert tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av nivolumab til andrelinjebehandling av nyrecellekarsinom sammenlignet med everolimus.

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

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

### 3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellanalysen (se kap. 4) er basert på pasientpopulasjonen i innsendt klinisk dokumentasjon, CheckMate 025 og presenteres i tabellen under:

Tabell 4: Pasientkarakteristikk

	Nivolumab (N = 410)	Everolimus (N=411)	Total (N = 821)
Alder, median	62	62	62
Menn (%)	77 %	74 %	75,4 %
MSKCC risiko gruppe			
«Favorable» - God prognose	35 %	36 %	36 %
«Intermediate» Intermediær prognose	49 %	49 %	49 %
«Poor» - dårlig prognose	16%	15 %	15 %
Karnofsky performance status			
100 %	31 %	33 %	32 %
90%	37 %	32 %	34 %
80 %	27%	28 %	28 %
70 %	5 %	7 %	6 %
<70 %	0,5 %	0,2 %	0,4 %
Antall tidligere antiangiogenetisk regimer			
1	72 %	72 %	72 %
2	28 %	28 %	28 %
Tidligere systemisk behandling			
Sunitinib	60 %	59 %	59 %
Pazopanib	29 %	32 %	30 %
Aksitinib	12 %	12 %	12 %
Pasienter med kvantifisert PD-L1 uttrykk			
≥ 1 %	25 %	23 %	24 %
< 1%	75 %	77 %	76 %
≥ 5 %	12 %	11 %	11 %
< 5%	88 %	89 %	89 %
Pasienter uten kvantifisert PD-L1 uttrykk	10 %	6 %	8 %
Gjennomsnittsvekt	82,4 kg		

Baselinekarakteristikk var fint balansert mellom behandlingsarmene. Hovedandelen var menn, men bare 9 % av pasientene var over 75 år.

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

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene i CheckMate 025 gjorde at bare pasienter med avansert nyrecellekarsinom av typen klarcellet ble inkludert. Dette dekker i hovedsak flestparten av pasienter med nyrecellekarsinom, men effekten av nivolumab til pasienter med ikke-klarcellet nyrecellekarsinom er ukjent. Pasienter med ikke-klarcellet histologi er ikke inkludert i innsendt analyse av kostnadseffektivitet, men inkludert i budsjettkonsekvensanalysen. Det pågår en studie med nivolumab (CA209374) for pasienter med ikke-klarcellet histologi, resultater fra denne vil kunne gi svar på effekten av nivolumab hos denne pasientpopulasjonen.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Median alder i studien var 62 år, noe kliniske eksperter mener er litt lavt i forhold til norsk klinisk praksis. Alder ved diagnosetidspunktet for nyrecellekarsinom i Kreftregisteret tyder også på dette. En høyere alder i klinisk praksis tilsier at man bør ha et kortere tidsperspektiv i den helseøkonomiske modellen enn hva firmaet har i sin hovedanalyse. Inkluderte pasienter i studien har en Karnofsky Performance status på mer enn 70. Det er i norsk klinisk praksis mulig at pasienter med dårligere status (under 70) også vil få tilbud om nivolumab grunnet den gunstige bivirkningsprofilen legemidlet har. Gjennomsnittsvekten hos pasientene i studien var på 82,4 kg, men i den helseøkonomiske modellen har firmaet valgt å benytte en gjennomsnittsvekt på 77,0 kg basert på data fra en undersøkelse hos 30 norske pasienter med nyrecellekreft. Legemiddelverket og klinikere er enig i at dette kan være et mer realistisk estimat.

Både sykdomskarakteristikk og tidligere behandling i studien reflekterer norsk klinisk praksis. Nesten 83 % hadde fått ikke-cytokine legemidler tidligere og hovedandelen av pasientene hadde fått én tidligere anti-angiogenetisk behandling. Legemiddelverket mener studiepopulasjonen i CheckMate 025 og i den helseøkonomiske modellen i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon.

## 3.2 INTERVENSJON

- Norsk klinisk praksis

Det antas at nivolumab vil bli gitt iht. godkjent preparatomtale, dvs i andrelinjebehandling eller senere til pasienter med avansert nyrecellekarsinom, og så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. Vi tolker det slik at så lenge det er observert klinisk fordel foregår behandling frem til sykdomsprogresjon. Etter sykdomsprogresjon finnes det alternativ tredjelinjebehandling.

- Innsendt klinisk dokumentasjon

Dosering av nivolumab i CheckMate 025 samsvarer med godkjent dosering. Pasienter som mottok nivolumab fikk lov til å fortsette behandling etter progresjon målt ved RECIST v 1.1 etter definerte kriterier i studieprotokollen. 44 % av pasienter fikk behandling utover progresjon i studiesettingen.

- Innsendt modell



Intervensjon i modellen er nivolumab som gis i anbefalt dosering 3mg/kg. Legemidlet administreres som en times infusjon hver 14. dag fram til progresjon. Behandlingstid for nivolumab estimeres i produsentens hovedanalyse basert på data for Time to Treatment Discontinuation (TTD) fra CheckMate 025. Behandlingstid for everolimus estimeres i produsentens hovedanalyse basert på data for progresjonsfri overlevelse (PFS) fra CheckMate 025.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Intervensjonen i modellen er i hovedsak i henhold til godkjent indikasjon og hva som kan forventes i klinisk praksis. Ettersom dette er et nytt legemiddel som ikke er etablert klinisk praksis, foreligger det usikkerhet rundt behandlingens lengde. I Legemiddelverkets helseøkonomiske hovedanalyse velger vi å legge til grunn behandling fram til pasienten har en klinisk fordel av nivolumab, dvs behandling fram til progresjon, dette samsvarer med godkjent preparatomtale og trolig norsk klinisk praksis. Det vil si at behandlingstid for nivolumab og everolimus knyttes til dataene for og framskriving av PFS fra CheckMate 025.

### 3.3 KOMPARATOR

- *Norsk klinisk praksis*

Kliniske retningslinjer og kliniske eksperter oppgir everolimus 10 mg daglig og aksitinib 5 mg to ganger daglig som de mest brukte behandlingalternativene i andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. Det er geografiske forskjeller som avgjør hva som vil foretrenges ved bruk av nivolumab.

- *Innsendt klinisk dokumentasjon*

I den pivotale fase III studien CheckMate 025 er everolimus 10 mg en gang daglig komparator

- *Innsendt modell*

I produsentenes helseøkonomiske hovedanalyse er everolimus komparator som gis i anbefalt dose 10 mg en gang daglig. Dette er i hht til studiedata og norsk klinisk praksis.

- *Legemiddelverkets vurdering*

I norsk klinisk praksis brukes både everolimus og aksitinib til andrelinjepasienter med avansert nyrecellekarsinom. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at everolimus er det som vil foretrenges mest dersom nivolumab tas i bruk på sykehus. Legemiddelverket vurderer i tråd med retningslinjer, norsk klinisk praksis og innsendt dokumentasjon at everolimus er mest relevant komparator.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

Pasientdata for PFS og OS fra den åpne randomiserte fase III studien CheckMate 025 er anvendt for å framskrive overlevelseskurver. Disse framskrivningene brukes i den helseøkonomiske modellen for å estimere overganger til de ulike stadiene i modellen. Kurvetilpasninger for PFS, OS og TTD (time to treatment discontinuation) er testet ved flere ulike parametriske funksjoner som generalisert gamma, log-normal, log-logistisk, gamma, Weibull, gompertz, samt en rekke ulike spline modeller med 1 og 2 intermediære knuter. Valg av parametriske funksjon er basert på testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH), goodness-of-fit tester (AIC, BIC), samsvar med Kaplan Meier (KM)-data, klinisk plausibilitet av ekstrapolert overlevelse og validering mot registerdata fra Sverige (Regionala Cancercentrum i Samerverkan, 2015) og US SEER registeret.

Firmaet har testet antagelsen om proportional hazard (PH) for både PFS og OS ved hjelp av visuell inspeksjon av log-kumulativ hasards, log-kumulativ odds og standardisert normalkurve plot for å avgjøre om parallelle linjer var tydelig/overbevisende.

#### Parametrisering av PFS

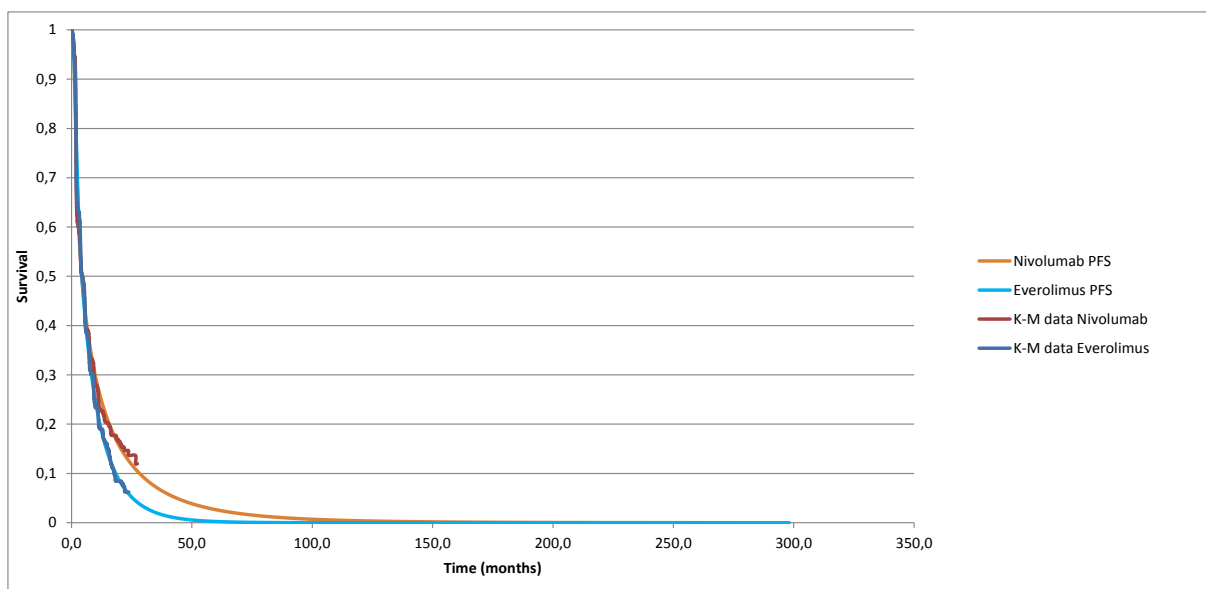
Antagelsen om PH var ikke oppfylt for PFS kurvene ved de ulike testene ettersom kurvene separeres etter seks måneder. I tillegg viste også testen «Schoenfeld residualer tidsvarierende effekter» p-verdi  $<0,01$  og indikerer avvisning av antagelse om PH. Produsenten har derfor valgt å utforske to mulige tilnærminger til parametrisering i fravær av PH:

Valgmulighet 1. *Adjusted single survival model*: parametrisering med en enkel kurve tilpasset begge studiearmene ved hjelp av en korreksjonsfaktor som modellerer behandlingseffekt basert på antagelser om pasientkarakteristika og prognostiske faktorer og deres potensielle bidrag til forskjell mellom everolimus og nivolumab.

Valgmulighet 2. *Independent survival models*: separat modellering av studiearmene basert på parametrisering og bruk av bare observerte studiedata.

Produsenten har valgt alternativ 1. *Adjusted single survival model*, for base case og brukt valgmulighet 2 i en scenarioanalyse.

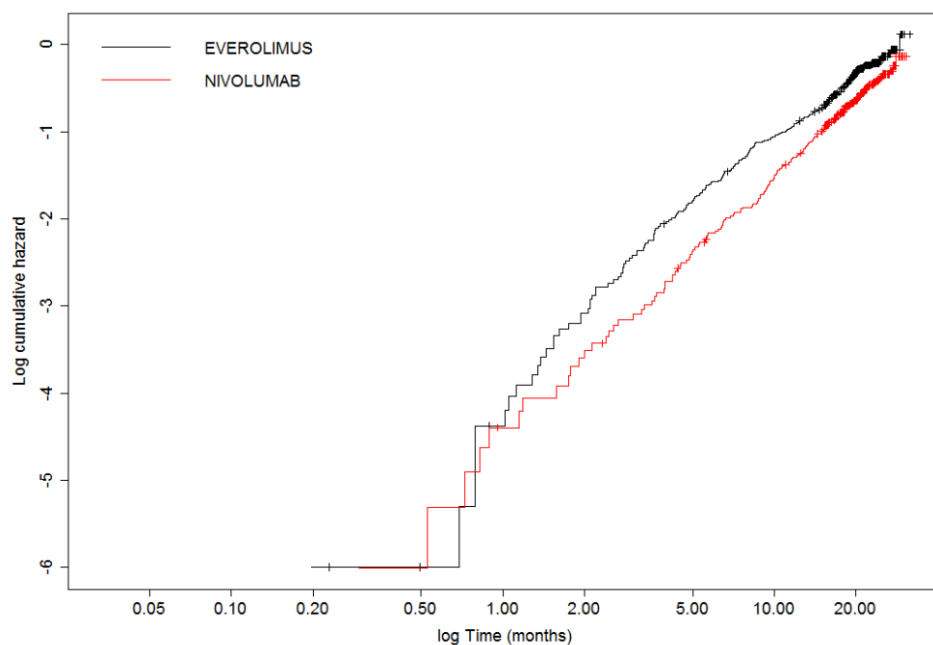
Statistiske kriterier for «Goodness-of-fit» (AIC og BIC) viste at splinebasert hasardskurve med 2 intermediære knuter hadde lavest gjennomsnitt av AIC og BIC. KM-kurvene viser et tydelig fall i starten av studietiden, som firmaet hevder kan komme av en subgruppe av pasienter med dårlig prognose (eks. eldre og sykere pasienter). Den flate halen på slutten av studietiden kan assosieres med pasienter som har god prognose (eks. mer robuste pasienter med mindre alvorlig sykdom). Med en splinekurve med 2 intermediære knuter hevder firmaet at denne vil være mer klinisk valid for nivolumab og særlig med tanke på at oppfølgingstiden er begrenset.



Figur 5: Produsentens hovedanalyse. PFS kurver, spline 2 knuter hasard for begge armer

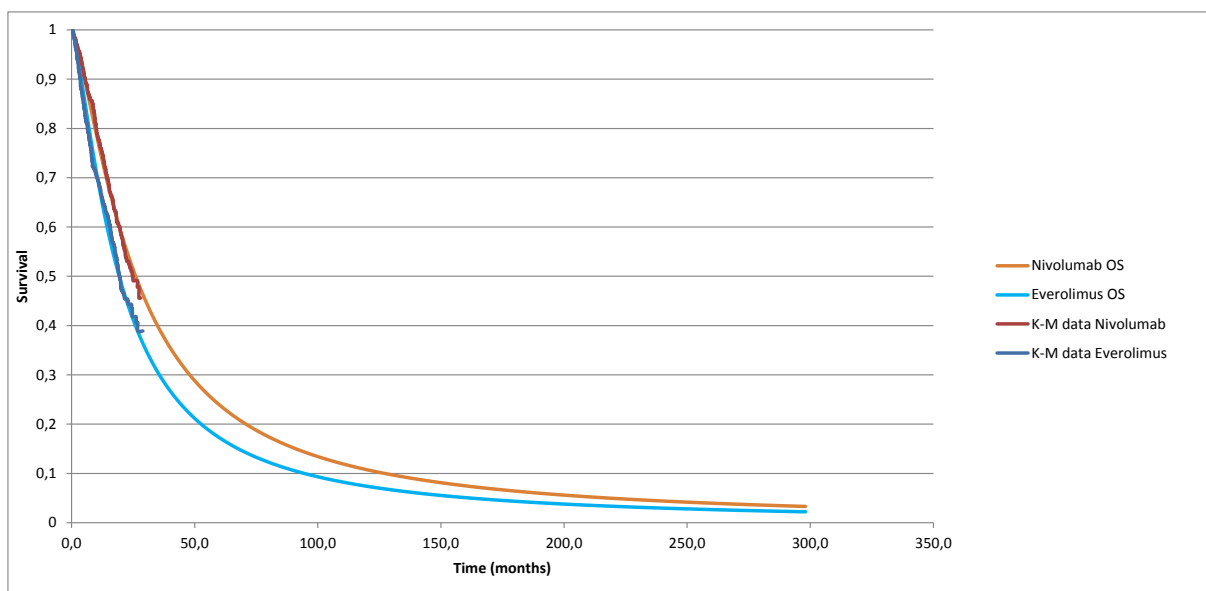
### Parametrisering av OS

Valg av parametrisert overlevelseskurve ble først vurdert ved å undersøke om antagelsen om PH var oppfylt eller ikke. Visuell inspeksjon av log-kumulativ hasards, log-kumulativ odds og standardisert normalkurve plot ble utført for å bestemme om linjene var parallelle. Figur 2 under viser KM overlevelsesplot for OS fra CheckMate 025 og korresponderende log-kumulativ hasard plot.



Figur 6: Log-kumulativ hasard plot, OS

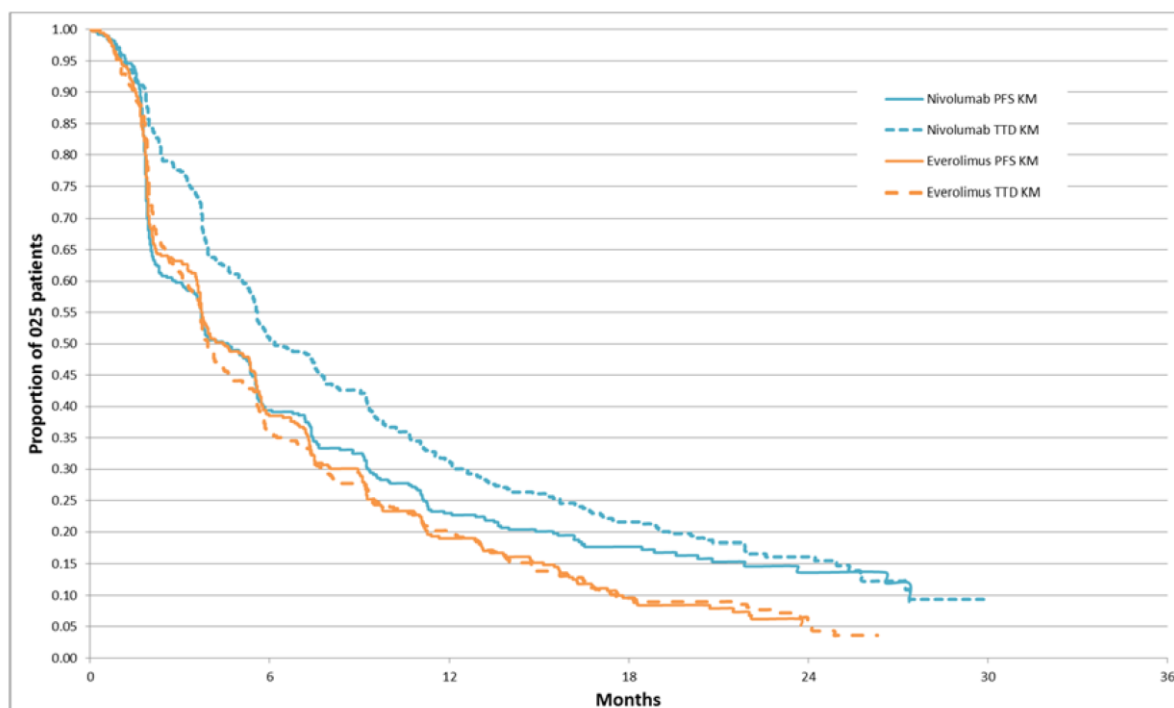
Plotene over kumulativ overlevelse ble visuelt undersøkt. Kurvene separerer seg og krysser ved omtrent 1,5 måneder, etter dette er kurvene parallelle en periode – bortsett fra mot slutten av perioden. Produsenten konkluderer derfor med at antagelsen om PH holder fra 2-måneder og utover. Firmaet mener kryssning av kurvene i de kumulative overlevelseskurvene kan komme av sensurering og «bråk» i data grunnet forskjell hos de som faktisk ble behandlet og ITT-kohorten. Firma mener derfor at forutsetningen om PH er oppfylt, og en singel kurve ble tilpasset everolimusarmen og nivolumabarmen med en justeringskoeffisient for behandlingseffekt (valgmulighet 1). Basert på statistiske kriterier (AIC og BIC) samt visuell inspeksjon av kurvetilpassning sammenliknet med KM-kurvene velger produsenten en log-logistisk parametrisering. Det er lite som skiller de åtte øverst rangerte kurvetilpassningene sett i lys av AIC og BIC.



Figur 7: Produsentens hovedanalyse, log-logistiske kurve for begge armer, proportional hazard

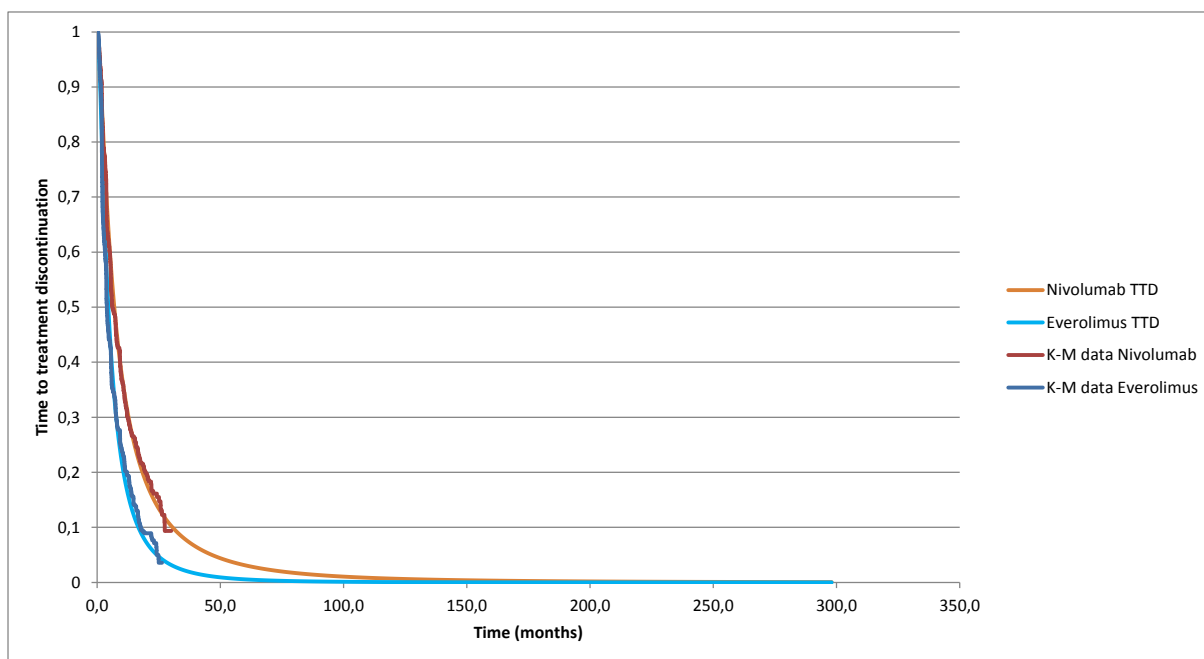
### TTD (Time to treatment discontinuation)

Firmaet modellerer TTD data i modellen separat fra PFS. Dette fordi nivolumab og everolimus begge ble administrert fram til progresjon, skjønt begge legemidlene kunne administreres lenger dersom klinisk fordel tross progresjon ved RECIST v1.1 kriterier. For everolimusarmen var kurvene for TTD og PFS nesten identiske, mens for nivolumab var det en tydelig forskjell.



**Key:** KM, Kaplan-Meier; PFS, progression-free survival; TTD, time to treatment discontinuation.

TTD benyttes som et mulig valg i modellen til å beregne behandlingstkostnader. I firmaets base case benyttes TTD kun for nivolumabarmen og ikke for everolimusarmen (der PFS benyttes) for å beregne behandlingstkostnadene. En uavhengig overlevelsesmodell ble derfor tilpasset nivolumabarmen og log-normal kurve ble valgt. Log-normal kom best ut med tanke på AIC og BIC samtidig som kurven passet nivolumabarmen fint.



Figur 8: Produsentens hovedanalyse TTD kurver, log-normal for nivolumab

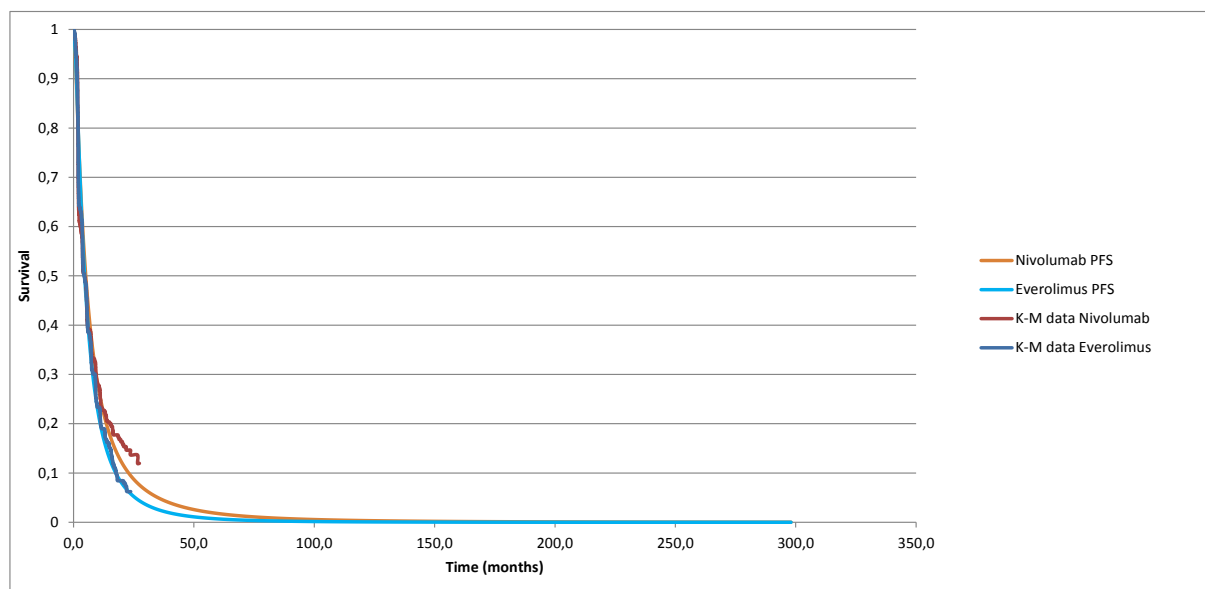
- Legemiddelverkets vurdering

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 mye for utfallet kostnad per QALY, mens PFS ser ut til å ha mindre betydning gjennom framskriving av helsestadiet PFS og dermed QALYs, men mer betydning dersom PFS brukes i beregning av behandlingstkostnader.

## PFS

Firma har redegjort relativt transparent for valgene rundt modellering av PFS. Firmaet antar for PFS at PH ikke er oppfylt, likevel velger de å framskrive PFS med en singel framskrivingsmodell justert for form og skala. Ettersom antagelsen om PH ble vurdert til ikke å holde, anser Legemiddelverket at det er mer korrekt å tilpasse uavhengige parametriske modeller til intervensjons- og komparatorarmen. I tillegg mangler det etter vår vurdering en tilstrekkelig begrunnelse basert på valgmulighet 1. BMS velger å kurvetilpasse begge studiearmene ved hjelp av en korreksjonsfaktor som baseres på antagelser om prognostiske faktorer og pasientkarakteristika (uten videre utdyping av disse faktorer), og deres potensielle bidrag til forskjell mellom behandlingsarmene. Vi mangler detaljert teknisk beskrivelse hva slags justeringsfaktor som benyttes i de forskjellige delene av kurvene, og særlig i de delene som vi anser utilstrekkelig underbygget av ekte studie data (langtidseffekt). Derfor velger Legemiddelverket å ikke bruke en konstant hasard ratio for begge behandlingsarmene.

Det ble testet for flere ulike parametriske funksjoner i innsendt dokumentasjon: Imidlertid er det kun fire valgmuligheter i den helseøkonomiske modellen. Basert på tilgjengelige kurvevalg er det vanskelig å få til en god tilpasning ettersom PFS har et skarpt fall de første tre månedene. Spline-modellen framstilles som en fleksibel kurve som kunne vært passende. Legemiddelverket vurderer at spline-modellen har en tendens til å føre til over-tilpasning av kurvene til data. I tillegg vektet siste og første hendelse i datasettet likeverdig som forankring for spline-parametrisering, en tilnærming som ikke tar hensyn til at det er betraktelig større usikkerhet i halen av forløpsdata. Ettersom antagelsen om PH ikke er tilstrekkelig dokumentert og siden enkle ujusterte parametriseringer (valgmulighet 2.) er mer plausible enn justering basert på ikke-observerte antagelser, anser Legemiddelverket både gamma og log-normal uavhengig kurvetilpasning som plausible valg. Legemiddelverket velger log-normal kurven med uavhengig parametrisering og uten justering med en konstant hasard ratio *i egne analyser*.



Figur 9: Parametrisering av PFS i Legemiddelverkets hovedanalyse

## OS

Firmaet har antatt PH for OS blant annet basert på log-kumulativ hasard plot (figur 2). Legemiddelverket er ikke enig i at antagelsen om PH er oppfylt for KM data for OS. Plottene for kumulativ hasard, log-odds og standardisert normal viser at kurvene for nivolumab og everolimus krysser og separeres etter 1,5 måneder. Kurvene krysser også på slutten, men dette er vanskelig å tolke, siden data er lite informative på grunn av mye sensurering og mangel på hendelser. Ved antagelse om PH skal plottene vise to konstante parallelle kurver/linjer over tid, noe de ikke viser i dette tilfellet.

Firmaet har utført Grambsch og Therneau's korrelasjonstest som viste seg å ikke være statistisk signifikant. I metodevurdering for NICE i England har en vurderingsgruppe, Evidence Review Group, vurdert nivolumab for samme indikasjon som denne metodevurderingen. Se del 7 i følgende dokument:



<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10037/documents/committee-papers>

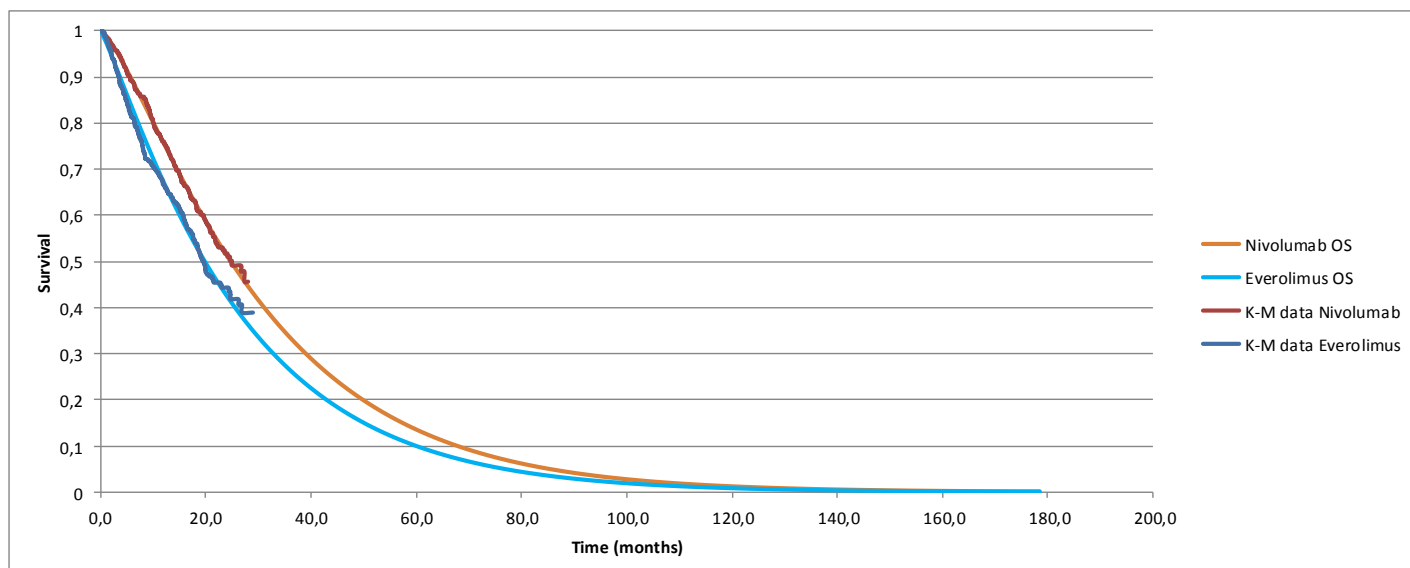
I vurderingen tester de for antagelse om PH ved blant annet Grambsch og Therneau's korrelasjonstest og «Schoenfeld residualer tidsvarierende effekter», hvor begge testene indikerer at forutsetningen om PH ikke er oppfylt mellom behandlingene nivolumab og everolimus.

I tillegg til at testene for PH ikke er entydig oppfylt mener Legemiddelverket at det biologisk sett ikke nødvendigvis er plausibelt med proporsjonalitet mellom kurvene for nivolumab og everolimus. Legemiddelverket godtar således ikke forutsetningen om PH. Legemiddelverket anser at det er mest plausibelt å tilpasse uavhengige parametriske modeller til intervensjons- og komparatorarmen.

Den helseøkonomiske modellen benytter en «area-under the curve» (AUC) tilnærming for analysen. Det vil si at det er arealet under kurvene som er avgjørende. Da vil OS-gevinsten av nivolumab vs everolimus være basert på arealet mellom OS-kurvene for de to legemidlene. Det er derfor i seg selv ikke kritisk for analysen hvor de to kurvene ligger, men heller at forskjellen mellom kurvene er realistisk og plausibel. Legemiddelverket mener at kurvevalget i BMS base case, log-logistisk, gir en for optimistisk forskjell mellom behandlingsarmene. Denne forskjellen er ikke underbygget av studiedata, delvis fordi studien ble stoppet tidlig etter en interimanalyse.

Legemiddelverket har antatt uavhengige kurvetilpasninger for nivolumab og everolimus ettersom antagelsen om PH ikke er oppfylt. Uavhengig parametrisering ved generalisert gamma resulterer i kryssende OS-kurver, noe vi ikke anser som plausibelt. De ulike splinefunksjonene velges ikke av samme grunner som allerede er diskutert for PFS. Legemiddelverket har valgt å framskrive OS for både nivolumab og everolimus ved å benytte kurvevalget gamma. Da vil kurvene konvergere etter ca 10 år. Vi anser kurvevalget som plausibelt siden KM dataene er for umodne til å kunne støtte en antagelse om et platå, slik det er vist i blant annet melanom. Figuren under viser Legemiddelverkets valg av parametrisering av OS.

Firmaet benytter også registerdata for å validere valg av kurve, blant annet data fra svensk nyreregister (Regionala Cancercentrum i Sameverkan, 2015) og US SEER registeret for overlevelse inntil 5 år. Legemiddelverket er enig i at funksjonsvalg for parametrisering kan støttes eller valideres med eksterne data. En svakhet i dette tilfellet er at valideringen av registerdata kun gjøres ved å matche registerdata ut ifra antall pasienter som gjennomgår nefrektomi. Det justeres ikke for andre faktorer som behandlingslinje og viktige pasientkarakteristika for å matche registerdataene med studiedataene. Ettersom det for Legemiddelverket ikke går å sammenligne pasientkarakteristika mellom CheckMate 025 og det svenske registeret blir det vanskelig å dra noen paralleller mellom disse to. Det går heller ikke å konkludere med at de modellerte overlevelseskurvene for nivolumab over- eller underpredikerer effekten ettersom det ikke finnes langtidsdata for den aktuelle pasientpopulasjonen.



Figur 10: Parametrisering av OS i Legemiddelverkets hovedanalyse

## TTD

Legemiddelverket mener at behandling i klinisk praksis vil gå frem til PFS. Dette innebærer at vi velger å framskrive behandlingslengden i de to modellarmene basert på PFS.

### 3.4.2 Bivirkninger

- Innsendt modell

Bivirkningsdata er hentet fra CheckMate 025 og vises i tabellen under.

Tabell 5: Oversikt over bivirkninger som inngår i modell

Type of adverse event	Incidence in nivolumab patients	Incidence in everolimus patients
Fatigue	2.46%	2.77%
Diarrhea	1.23%	1.26%
Hypertriglyceridemia	0.00%	5.04%
Anemia	1.72%	7.81%
Hypertension	0.74%	1.01%

- Legemiddelverkets vurdering

Bivirkninger har lite betydning for resultatet av den helseøkonomiske analysen.

### 3.4.3 Helsenytt

- Innsendt modell

Nyttevektene (QALY-vektene) som er brukt i den helseøkonomiske modellen er basert på følgende: Nyttvektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i de ulike helsetilstandene relatert til metastatisk nyrekreft, er basert på pasientene svar på EQ-5D-3L-spørreskjema i CheckMate 025. Pasientene svarte på ulike, forhåndsbestemte tidspunkter i behandlingen. Produsenten har så brukt britisk verditariffer i omdannelsen av pasientenes svar til nyttevekter. Nyttetap relatert til bivirkninger ble ikke målt i CheckMate 025, og er hentet fra litteraturen.

Det ble tilordnet nyttevekter til følgende stadier:

- Progresjonsfri (PF), som igjen var splittet i tre kategorier etter tumorrespons av behandlingen: Stabil sykdom (SD), delvis (partial) respons (PR) og komplett respons (CR)
- Progresjon (PD)
- Død

Tumorrespons (SD/PR/CR/PD) ble bestemt av studieundersøker (investigator) ved bruk av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1). For hver EQ-5D-3L- vurdering for hver pasient ble vurderingsdatoen sammenholdt med dato for initiell tumorrespons og dato for progresjon. Dette for å bestemme hvilken kategori av tumorrespons hver individuell EQ-5D-3L- vurdering skulle knyttes til.

Dette gir behandlingsspesifikke nyttevekter for stadiet PF (CR/PR), dvs progresjonsfri med komplett (CR) eller delvis respons (PR) og for stadiet PF (SD), progresjonsfri med stabil sykdom (SD). Dette vises i kolonnene til høyre i tabellen under. Disse vektene er brukt i firmaets hovedanalyse. I hovedanalysen er det da ikke egne eksplisitte nyttevekter for bivirkninger, idet bivirkningene er antatt inkludert i de behandlingsspesifikke nyttevektene for PF og PD.

Nyttevektene ble kombinert med tall for objektiv responsrate (ORR) for CR, PR og SD fra CheckMate 025-studien for å bestemme samlet nyttevekt for stadiet PF i hver arm.

Modellen gir mulighet for å bruke samme nyttevekter for de to armene. Disse er angitt i venstre kolonne i tabellen under. Da brukes i tillegg eksplisitte nyttevekter knyttet til bivirkninger.

Tabell 6: Nyttevekter i de ulike helsetilstandene - UK tariff

Health state	Any treatment	Nivolumab	Everolimus
PF (CR/PR)	0.866	0.870	0.843
PF (SD)	0.800	0.801	0.799
PD	0.761	0.776	0.743
Death	0	0	0

CR: Complete response; PD: Progressed disease; PF: Progress-free; PR: Partial response; SD: Stable disease

Hentet fra BMS sin innsendte dokumentasjon

- *Legemiddelverkets vurdering*

Legemiddelverket støtter ikke anvendelse av ulike nyttevekter for nivolumab og everolimus for samme helsestadier (hhv PF (CR/PR), PF (SD) og SD), fra en ublindet studie. 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. For hver av de tre helsestadiene anvender derfor Legemiddelverket samme nyttevekter for begge behandlingsarmene i vår hovedanalyse. Med denne antagelse vil behandling med nivolumab totalt sett gi bedre helserelatert livskvalitet fordi man oppnår flere dager i helsestadier med høyere livskvalitet i nivolumabarmen.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes nivolumab med everolimus som andrelinjebehandling hos pasienter med avansert nyrekreft. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

Søker har også sendt inn en analyse der nivolumab sammenliknes med aksitinib. Legemiddelverket har ikke vurdert denne analysen da vi vurderer everolimus som den mest relevante komparatoren.

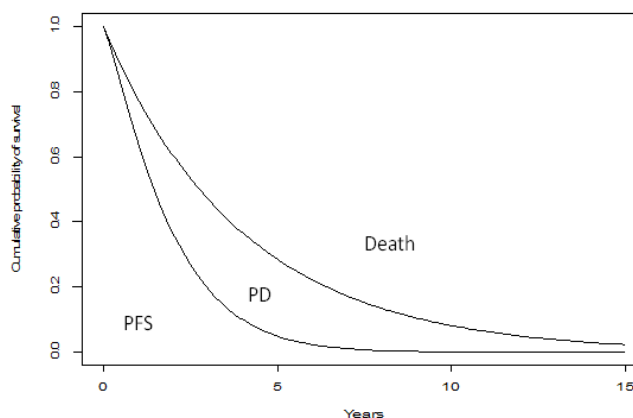
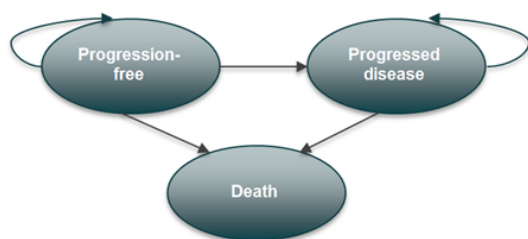
### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

- Modellbeskrivelse

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

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

Modellen går i firmaets hovedanalyse over 25 år og har en sykluslengde på fire uker. Hele populasjonen begynner ved modellens start i PF. Etter hver syklus kan populasjonen enten forbli i initialt stadium, eller gå over i et verre stadium. Død er modellert som et absorberende stadium.



Figur 11: Modellstruktur. Hentet fra BMS sin innsendte dokumentasjon

I firmaets modell er det distribusjonen av kohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonten som defineres av det kumulative arealet under kurven med følgende formel for kumulative sannsynligheter for overlevelse:

$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

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

der OS er total overlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse. Overlevelseskurvene er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i studien CheckMate 025.

For hver av modellens tre stadier er det tilknyttet kostnader og nytteverdi (forventet helserelatert livskvalitet). Ved overgang til stadiet død er det modellert en engangskostnad knyttet til terminal behandling og pleie.

Behandling med nivolumab (evt. komparator) gis kun i stadiet PF, ved overgang til PD begynner populasjonen på 3.linjebehandling. 3.linjebehandlingen 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 tre tilleggsscenarioer har firma simulert klinisk praksis hvor maksimum behandlingstid er hhv. 96 uker, 3 år og 5 år.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Modellen er etter Legemiddelverkets vurdering godt beskrevet. Den er transparent og fleksibel, hvilket vil si at Legemiddelverket selv kan endre relevante inputdata i modellen. Legemiddelverket godtar innsendt modell.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Analysene er gjort med et begrenset samfunnsperspektiv, der kun de direkte kostnadene er inkludert og der merverdiavgift ikke er inkludert. Modellen diskonterer kostnader og nytte med 4% per år og har en tidshorisont på 25 år i firmaets base case scenario.

- *Legemiddelverkets vurdering*

Legemiddelverket mener en tidshorisont på 25 år er for lang, hovedsakelig av to grunner: Pasientene vil ventelig være eldre ved start av behandling enn i søkers analyse. Basert på svar fra kliniske eksperter og tall fra Kreftregisteret for diagnosetidspunkt mener Legemiddelverket at en median oppstartsalder på 65 år eller noe høyere mer realistisk enn 62 år som er brukt i firmaet analyse. Dessuten er det knyttet svært stor usikkerhet til eventuelle gevinster på langtidsoverlevelse av behandling med nivolumab sammenliknet med everolimus, gitt de svært korte dataseriene fra den kliniske effektstudien CheckMate 025.

Legemiddelverket har derfor satt tidshorisonten til 15 år i sin base case. Dette har imidlertid lite å si for resultatet av den økonomiske analysen, gitt Legemiddelverkets valg av parameterisering av kurver for total overlevelse, OS.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

- Innsendt dokumentasjon

I modellen er det lagt til kostnader for stadiene PFS og PD, samt overgangskostnader ved overgang fra PD til død.

##### 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. Det antas at gjennomsnittlig pasientvekt er 77,0 kg – basert på en norsk, upublisert undersøkelse av 30 pasienter. Prisene er maksimalpriser og er eks mva.:

Tabell 7: Legemiddelkostnader benyttet i firmaets hovedanalyse

Treatment	Formulation per vial/cap	Vial size or tablets per pack	Unit cost per vial or pack	Acquisition cost per 4 weeks	Reference
Nivolumab	100 mg	1 vial	NOK 13,199.68	NOK 63,401.76	(Statens legemiddelverk, 2016)
Nivolumab	40 mg	1 vial	NOK 5,301.52		(Statens legemiddelverk, 2016)
Everolimus	10 mg	30 tablets	NOK 28,444.80	NOK 26,548.48	(Statens legemiddelverk, 2016)
<b>Subsequent treatment only</b>					
Axitinib	5 mg	56 tablets	NOK 32,094.40	NOK 32,094.40	(Statens legemiddelverk, 2016)

SOURCE: (Statens legemiddelverk, 2016)

Hentet fra BMS sin innsendte dokumentasjon

Firma har gjort scenarioanalyser med den nåværende ikke-offentlige LIS-prisen for nivolumab.

##### Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnaden per dose med nivolumab er satt lik 1641 NOK, som er taksten for DRG-kode 911 B Poliklinisk konsultasjon vedrørende svulst i urinveiene. Denne kostnaden påløper hver 2. uke for nivolumab i tråd med legemidlets doseringsregime.

##### Bivirkningskostnader

Bivirkningskostnadene er også basert på DRG-takster for de ulike bivirkningene.

Helsetilstandskostnader, inkl. monitoreringskostnader

For tilstandene PF og PD, inkluderer modellen estimerte kostnader for forbruk av helsetjenester forbundet med sykdommen. Dette inkluderer monitoreringskostnader. Ressursbruken per syklus i en helsetilstand er antatt å være lik for nivolumab og everolimus.

Enhetskostnadene er som følger:

Tabell 8: Monitoreringskostnader

Resource name	Number required per 4 weeks	Unit cost (NOK)	Reference
Specialist visit	1.000	1,641	(Helsedirektoratet, 2015) DRG 911B
Specialist nurse	1.000	1,641	(Helsedirektoratet, 2015) DRG 911B
CT scan	0.333	2,350	(Curato, 2016)
Blood test	0.920	63	(Norske Legeforening, 2015) Code 706F

CT: Computed tomography; PD: Progressed disease; PF: Progression-free

Hentet fra BMS sin innsendte dokumentasjon

Modellen inkluderer også kostnader ved pleie og omsorg i livets slutfase:

Tabell 9: Kostnader knyttet til livets slutfase

Resource	Proportion of patients	Frequency	Unit cost (NOK)	Total cost (NOK)	Reference
Hospitalization	20%	14 days	63,878.96	63,878.96	(Helsedirektoratet, 2015) DRG 318
Home visits	60%	30 days	1,546.00	46,380.00	(Norske Legeforening, 2015)
Hospice care	20%	21 days	2,535.75	53,250.75	Costs: (Johansen, Lindbak, Stanghelle, & Brekke, 2012) Indexing: (Statistisk sentralbyrå, 2016)
<b>Total</b>				<b>51,253.94</b>	

Hentet fra BMS sin innsendte dokumentasjon

Kostnader ved påfølgende legemiddelbehandling

Ved progresjon antas det at pasientene mottar påfølgende behandling i tredje linje. Basert på GOLD-studien ble det antatt en median varighet av slik behandling på 3,65 måneder i begge armer i modellen. Følgende kostnader ble brukt i analysen:



Tabell 10: Kostnader ved påfølgende behandling

Subsequent treatment	Cost of treatment* (NOK)	Nivolumab arm	Everolimus arm
Everolimus	105,338	20%	0%
Axitinib	127,342	80%	100%

\*For a treatment duration of 3.65 months. Costs include drug acquisition, drug administration, and monitoring

SOURCE: (oncologist interviews, Feil! Fant ikke referanseilden.)

Hentet fra BMS sin innsendte dokumentasjon

- Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelkostnadene har stor betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen. De andre kostnadene betyr forholdsvis lite. Vi har derfor ikke gjort en inngående vurdering av disse kostnadsestimatene i denne sammenheng.

Det er mulig at antakelsen om at monitoreringskostnadene per syklus er de samme for pasienter som er hhv. progresjonsfrie og har progresjon av sykdom, ikke er helt rimelig. Men, antakelsen har lite å si for resultatene av den helseøkonomiske analysen.

Kostnadene til påfølgende legemiddelbehandling er usikre, men betyr lite for resultatene av analysen.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall

	Nivolumab	Everolimus	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 229 262	496 868	732 394
Totale QALYs	2,790	2,141	0,649
Totale leveår	3,535	2,830	0,706
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 128 931		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 037 827		

### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på våre kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i produsentens analyse bortsett fra følgende:

Variabel	Legemiddelverkets hovedanalyse	Produsentens hovedanalyse
Parametrisering av total overlevelse (OS)	Ikke proportional hasard. Derfor uavhengige parametriseringer. Gamma parametrisering i begge armer	Antar proportional hasard. Derfor avhengige parametriseringer. Loglostisk parametrisering i begge armer
Tidshorisont	15 år	25 år
Parametrisering av progresjonsfri overlevelse (PFS)	Ikke proportional hasard. Derfor uavhengige parametriseringer. Lognormal parametrisering i begge armer	Parametrisering med en enkel kurve tilpasset begge studiearmene ved hjelp av en korreksjonsfaktor som modellerer behandlingseffekt. 2 knots spline hazard, justert for gamma 2.
Legemiddelkostnader avhengig av	PFS for både nivolumab og everolimus	TTD (time to treatment discontinuation) for nivolumab og PFS for everolimus
Nyttevekter (QALY-vekter)	Samme nyttevekter for nivolumab og everolimus.	Behandlingsspesifikke nyttevekter

Resultatet i Legemiddelverkets hovedanalyse er angitt i tabellen under.

Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall

	Nivolumab	Everolimus	Differanse
Totale kostnader (NOK)	950 000	467 000	483 000
Totale QALYs	1,94	1,64	0,31
Totale leveår	2,49	2,13	0,37
Merkostnad per vunnet QALY	1 584 000		
Merkostnad per vunnet leveår	1 308 000		

Under viser vi skrittvis hvordan hver av Legemiddelverkets endringer i produsentens hovedanalyse påvirker merkostnad per QALY. For hver av endringene tas det utgangspunkt i analysen fra linjen over i tabellen.

	Legemiddelverkets endringer	IKER – merkostnad per vunnet QALY
Utgangspunkt	Produsentens hovedanalyse	1, 129 mill.kr

Første endring	OS: Uavhengige parametriseringer, ikke fast hazard ratio:	1, 893 mill. kr
Legg til følgende endring:	OS: Parametrisert med gamma	1, 959 mill. kr
Legg til følgende endring	Tidshorisont 15 år	1, 949 mill. kr
Legg til følgende endring	PFS: Uavhengige parametriseringer, ikke fast hazard ratio:	1, 934 mill. kr
Legg til følgende endring	PFS: Parametrisert med log normal	1, 978 mill. kr
Legg til følgende endring	Legemiddelkostnader avhengig av PFS i begge armer	1, 357 mill. kr
Legg tilslutt til følgende endring, da får en Legemiddelverkets hoved analyse	Felles nyttevekter i de to armene	1, 584 mill. kr

Vi ser at gitt valgene i Legemiddelverkets hovedanalyse for de andre variablene betyr reduksjon av tidshorisont fra 25 år til 15 år lite. Sammenliknet med Legemiddelverkets analyse ville kostnad per QALY blitt vesentlig lavere med firmaets forutsetning om proportional hazard og valg av parametrisering for OS. Også firmaets forutsetning om behandlingspesifikke nyttevekter ville medført en lavere kostnad per QALY. På den annen side bidrar Legemiddelverkets valg av PFS for bestemmelse av behandlingkostnader for nivolumab samt valg av parametrisering av PFS (disse forutsetningene må ses i sammenheng) at kostnad per QALY reduseres vesentlig.

Ved dagens tilbudte LIS-pris for nivolumab (lungeindikasjonen) blir merkostnad per vunnet QALY lik [redacted] og merkostnad per vunnet leveår [redacted] NOK.

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

I tabellen under vises utvalgte sensitivitets- og scenarioanalyser med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedscenario der merkostnad per QALY er 1,58 mill kr.

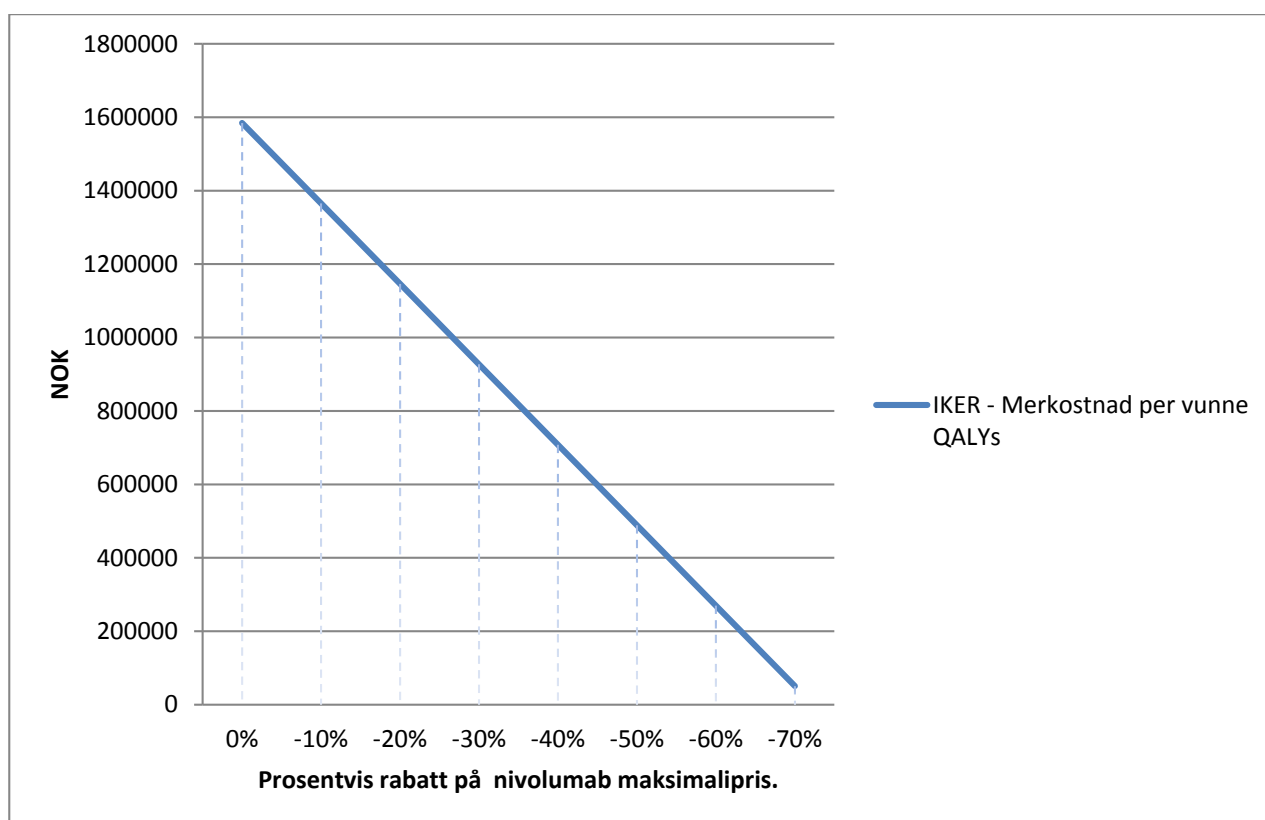
I likhet med firma har vi også gjort en scenarioanalyse der vi begrenser lengden av behandlingen med nivolumab – med tilhørende begrensnig i legemiddelkostnader og monitoreringskostnader – uten at behandlingseffekten reduseres.

Vi har også gjort en analyse der diskonteringsraten for helsegevinster (QALYs) er satt lik 0 %.

Variabel	Forutsetning i sensitivitets-/scenarioanalyse	Merkostnad per QALY
Behandlingslengde	Max 96 uker	1,1 mill kr
	Max 3 år	1,3 mill kr
	Max 5 år	1,5 mill kr
Diskonteringsrate for helsegevinster (QALYs)	0 % per år	1, 432 mill kr

Enveis sensitivitetsanalyser viser at prisen for nivolumab betyr mye for kostnad per QALY. Tabellen under viser kostnad per QALY ved ulike prisnivåer på nivolumab. 0 % prosentvis rabatt tilsvarer dagens maksimalpris.

Figur 12: IKER ved forskjellige nivåer på legemiddelpris. Utgangspunkt er Legemiddelverkets hovedanalyse.



### 4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETS KRITERIUM

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 avansert nyrecellekarsinom, sammenlignet med everolimus er 1,58 millioner NOK med dagens maksimalpris og [redacted] NOK med dagens tilbudte LIS-pris (på lungeindikasjonen).

Legemiddelverket konkluderer at andrelinjebehandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom med nivolumab ikke kan regnes som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med everolimus, verken ved dagens maksimalpris eller ved tilbudt LIS-pris (for lungeindikasjonen) for nivolumab.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

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

- A) Metoden blir anbefalt og finansiert for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt og finansiert for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

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

I Legemiddelverkets budsjettanalyser brukes de følgende estimater som er basert på firmaets innsendelse av dokumentasjon. I analysene beregnes budsjettvirkningene for bruk av nivolumab ihht. Indikasjon, dvs etter tidligere (førstelinde) behandling. Firmaet har fått innspill fra onkologer for antakelsene bak estimatene. Basert på data fra Kreftregisteret, er det estimert at 814 pasienter ble diagnostisert med nyrekreft i Norge i 2014, med forventet 2 % økning i insidens i de fem kommende årene. Det ble antatt at 30 % av de 814 har metastatisk nyrekreft ved diagnosetidspunktet, og at 70 % av disse igjen mottar behandling med legemidler. Antakelsene er basert på vurderinger av onkologer som firmaet har spurt, og på data fra andre land.

Av de 70 % pasientene som har «resectable disease», antas 25% å få tilbakefall, med påfølgende legemiddelbehandling. Alt i alt får dermed 39% av pasientene diagnostisert med nyrekreft 1.linje legemiddelbehandling. Av disse antas det at 50% av pasientene vil få 2.linjebehandling, og at 50 % av disse igjen får 3.linjebehandling. Dette medfører at 157 pasienter antas få 2.linjebehandling og 78 pasienter antas fortsette til 3.linjebehandling. Dette er antakelser som gjelder for Norge samlet. Det vil kunne være lokale variasjoner i andeler i slike beregninger

Legemiddelverket har konsultert onkologer som har vurdert anslagene over som rimelige.

#### **Scenario A: Nivolumab blir anbefalt og finansiert for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om:**

Når det gjelder hvor stor andel nivolumab forventes å få av legemiddelbruken i hhv. 2. og 3. linje har Legemiddelverket konsultert tre onkologer. Svarene fra onkologene varierer noe, og varierer noe fra antakelsene firmaet har brukt i sin analyse. Etter en samlet vurdering av svarene fra onkologene Legemiddelverket har spurt og firmaets antakelser (som også er basert på innspill fra onkologer), har Legemiddelverket gjort følgende antakelser:

Det antas at 75% av pasientene i 2. linje og 25 % i 3. linje (de som ikke fikk nivolumab i 2.linje og som får 3.linjebehandling) vil få nivolumab dersom bruken blir anbefalt og godkjent for bruk. Av de gjenstående

pasientene i hver linje antas det at 80% får aksitinib og 20% får everolimus. Det ventes at aksitinib også etter innføring av nivolumab vil brukes i et visst omfang både i 2. og 3.linje på grunn av praksisen med å fortsette å bruke VEGF inhibitorer i 2. linje til pasienter som har respondert bra i 1.linje. Nivolumab har ikke blitt sammenliknet direkte med, og har dermed ikke vist bedre effekt enn, VEGF inhibitorer i kliniske studier. Kabozantinib er ikke inkludert i beregningene da legemidlet ikke er metodevurdert ennå.

Alt i alt gir antakelsene over følgende pasientantall for nivolumab i 2. og 3. linje samlet sett:

*Tabell 13: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med nivolumab, everolimus og aksitinib over den neste femårs-perioden – dersom nivolumab anbefales brukt og finansiert.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab	137	140	143	146	148
Everolimus	20	20	20	21	21
Aksitinib	78	80	82	83	85

**Scenario B: Nivolumab blir ikke anbefalt og finansiert for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om:**

Det antas da ingen bruk av nivolumab. Markedsandelene antas å være 70% for aksitinib og 30 % for everolimus i 2.linje, samt 30 % for aksitinib og 70 % for everolimus i 3.linje.

*Tabell 14: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med nivolumab, everolimus og aksitinib den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt og finansiert.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab	0	0	0	0	0
Everolimus	102	104	106	108	110
Aksitinib	133	136	139	141	144

**5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN**

For nivolumab og everolimus er utgifter per behandling per pasient basert på Legemiddelverkets hovedanalyse av kostnadseffektivitet med firmaets helseøkonomiske modell, se avsnitt 4.2.2. For å kunne bruke utgiftstallene fra den helseøkonomiske modellen i budsjettanalysene har vi inkludert mva i utgiftene og simulert modellen uten diskontering av kostnader.

For de andre legemidlene er utgifter per behandling per pasient basert på legemiddelpriser og antakelser om behandlingens lengde hentet fra tidligere kliniske studier med disse legemidlene.

Median behandlingstid er under ett år for de to behandlingene. Vi har derfor forenklet og plassert alle utgiftene for en pasient i ett år.

Vi har i budsjett beregningene kun tatt med utgiftene til kreftlegemidlene da disse utgjør den vesentligste delen av utgiftene.

Kostnadene per pasient blir da som følger (basert på maksimalpriser):

Nivolumab 866 000 kr og everolimus 287 000 kr.

### 5.3 BUDSJETTVERKNING

Forutsetningene over gir estimerte budsjettverknninger ved anbefaling om bruk og finansiering av nivolumab ved behandling av avansert nyrecellekarsinom etter første linje, som presentert i **Feil! Fant ikke referanseskilden..** Dette er budsjettverknninger ved dagens maksimalpris for nivolumab. Netto budsjettverknning er differansen mellom de to scenarioene.

Tabell 15: Forventet budsjettverknning av produkt ved aktuell indikasjon. Millioner kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab anbefalt finansiert og tatt i bruk	160	163	166	169	173
Nivolumab ikke anbefalt finansiert/tatt i bruk	89	91	93	95	97
Budsjettverknning av anbefaling	71	72	73	74	76

Budsjettverknningen i år 5 med dagens maksimalpris på nivolumab er 76 millioner kroner

Budsjettverknningen i år 5 med tilbudt LIS-pris på nivolumab (lungeindikasjonen) er ■■■ millioner kroner

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.



## 6 DISKUSJON

---

Nivolumab i andrelinjebehandling har vist klinisk relevant effekt hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom sammenlignet med everolimus. Sykdommen er en meget alvorlig sykdom som har dårlig prognose med dagens standardbehandling.

I Norge benyttes både everolimus og aksitinib som dagens standardbehandling for aktuell pasientpopulasjon. Valg av andrelinjebehandling er avhengig av effekten man har sett i førstelinje. Pasienter med dårlig effekt på VEGF hemmer i førstelinje eller mange uhåndterbare bivirkninger, får i hovedsak en mTOR hemmer (everolimus) som har en annenledes virkningsmekanisme. Det er usikkerhet om i hvor stor grad nivolumab vil fortrenge de to legemidlene, men klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med antyder at det i hovedsak er everolimus som blir erstattet.

Den kliniske effekten som inngår i den helseøkonomiske analysen bygger på data fra fase III studien CheckMate 025, hvor nivolumab sammenlignes direkte med everolimus. Studien inkluderer kun pasienter med klarcellet histologi, det er derfor ikke kjent hvordan effekt er hos pasienter med ikke-klarcellet histologi. Studien som pågår i denne pasientpopulasjonen vil kunne gi svar på effekt hos pasienter med ikke-klarcellet histologi. Dette er imidlertid en liten gruppe pasienter. Resultater fra studien viste at progresjonsfri overlevelse (PFS) var bedre med nivolumab, men ikke statistisk signifikant bedre. PFS kurvene separeres etter ca 6 måneder og er etter dette i favør av nivolumab. Data fra interimanalysen tyder på at nivolumab statistisk signifikant forbedrer totaloverlevelsen sammenlignet med everolimus. Overførbarheten av resultatene fra denne studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god. Den største svakheten med den kliniske dokumentasjonen fra CheckMate 025 er at data på totaloverlevelse (OS) er umodne og at det derfor er stor usikkerhet knyttet til eventuelle langtidseffekter.

Legemiddelverket har vurdert modellen brukt i analysen som relevant. Det er usikkerhet knyttet til valg av parametrisering av OS og PFS og tidshorisont. Ettersom antagelsen om PH ble vurdert til ikke å holde, anser Legemiddelverket at det er mest korrekt å tilpasse uavhengige parametriske modeller til intervensjons- og komparatorarmen. BMS velger kurvetilpasning spline for framskriving av PFS. Legemiddelverket vurderer at splinemodell har en tendens å føre til overtilpasning av kurvene. I tillegg vektet siste og første hendelse i datasettet likeverdig som forankring for spline-parametrisering, en tilnærming som ikke tar hensyn til den betraktelig større usikkerhet i halen av forløpsdata.

Firmaet har antatt PH for OS blant annet basert på log-kumulativ hasard plot. Legemiddelverket er ikke enig i at antagelsen om PH er oppfylt for KM data for OS. Legemiddelverket mener at kurvevalget i firmaets base case, log-logistisk, er for optimistisk og gir en urealistisk lang hale som ikke er underbygget av studie data, delvis fordi studien har vært stoppet tidlig etter en interim analyse. Legemiddelverket velger heller å framskrive OS ved uavhengige kurvevalg. Det velges gammakurve for begge behandlingsarmer i det scenarioet Legemiddelverket mener er det mest plausible.

Det er stor 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 i klinisk praksis kan bli dårligere enn beregnet av Legemiddelverket:

- Behandling gis etter at pasienten har progrediert uten at den ekstra behandlingen gir økt OS
- Langtidsdata dokumenterer betydelige uhåndterbare og alvorlige bivirkninger
- Langtidsdata dokumenterer at nivolumab har dårlige overlevelse enn framskrivingen som er benyttet.

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

- Klinisk praksis viser at kortere behandlingstid er det mest plausible – uten at behandlingseffekten blir dårligere.
- Langtidsdata dokumenterer at nivolumab gir bedre overlevelse enn det som er estimert nå, og/eller gir forlenget effekt etter at behandling er avsluttet.
- Nivolumab tilbys til en lavere pris

## 7 KONKLUSJON

---

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved behandling med nivolumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har endret flere forutsetninger fra BMS sin 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 everolimus vil ligge på omtrent 1,58 millioner NOK. Med dagens tilbudt LIS- pris for nivolumab (for lungeindikasjonen) er kostnad per kvalitetsjustert leveår i underkant av [REDACTED] kroner.

Legemiddelverket konkluderer med at andrelinjebehandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom med nivolumab ikke kan regnes som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med everolimus, verken ved dagens maksimalpris eller ved tilbudt LIS-pris (for lungeindikasjonen) for nivolumab.

Statens legemiddelverk, 14-10-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Morten Aaserud

Anja Schiel

Helle Endresen

## REFERANSER

---

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft. IS-2364. 2015.
2. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaco-economic analyses -An empirical approach-Master Thesis 2012. Available from:  
<https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-xArneberg.pdf?sequence=1>
3. EPAR - Nivolumab 2016. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf).
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, bvehandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft. IS-2364. 2015.
5. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2013-20.
6. Choueiri TK, Fishman M, Escudier B, McDermott DF, Drake CG, Kluger HM, et al. Immunomodulatory Activity of Nivolumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016.
7. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1430-7.
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1803-13.

## VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrennes 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 sykehusinnleggelser, 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 sensitivitetsanalyse (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 *sensitivitetsanalyse* 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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse 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.

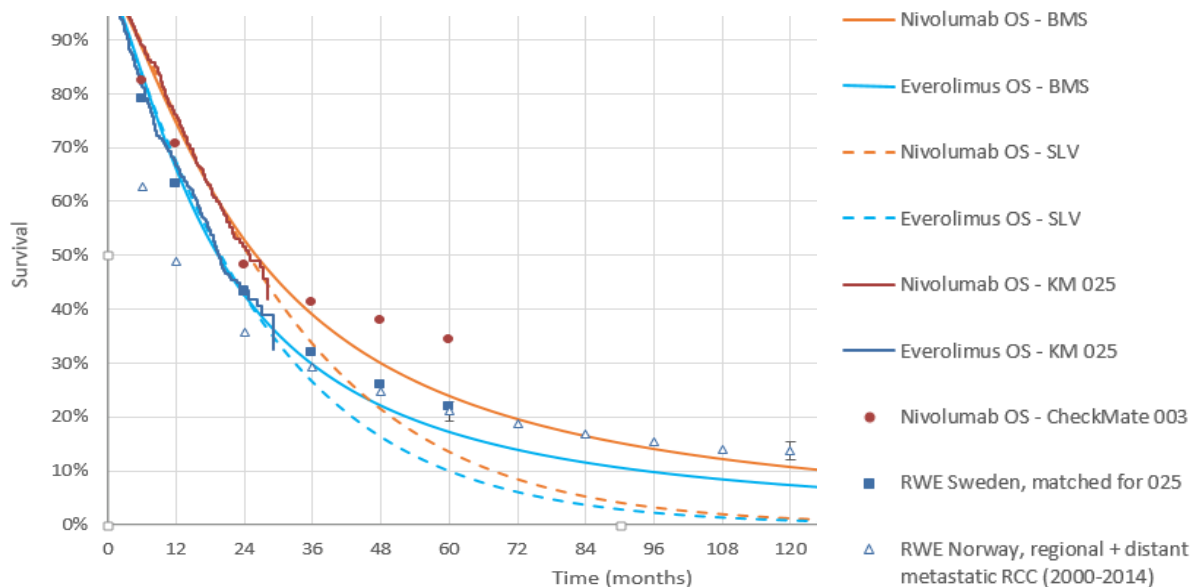
**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak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



## VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

BMS er uenig i Legemiddelverkets evaluering på mange punkter, men av plasshensyn fokuserer vi på overlevelsen og forskjellen i overlevelse mellom intervensjonene da dette er av størst betydning. Figuren under viser forskjeller mellom BMS sin analyse og Legemiddelverkets analyse når disse ses i sammenheng med norske og svenske registerdata for pasienter med langt fremskreden nyrekreft.

- Av pasientene som får everolimus i Legemiddelverkets analyse er 10 prosent i live etter 5 år og mindre enn 1 prosent i live etter 10 år (blåstiplet linje). Tilsvarende er hhv. 21 prosent og 14 prosent i live etter 5 og 10 år basert på tall fra det norske Kreftregisteret<sup>2</sup> (regional- og fjernspredning). Svenske registerdata matchet for pasientsammensetningen i CheckMate 025 viser omtrent samme 5-års overlevelse som de norske Kreftregisterdataene.
- Leveårsgevinsten ved nivolumab ble nærmest halvert, fra omtrent 0,70 år til 0,37 år i Legemiddelverkets analyse. Overlevelseskurvene konvergerer og den totale overlevelsen til populasjonen er lavere.
- Pasientene i CheckMate 003 studien fikk nivolumab i opptil 96 uker, hvilket innebærer at pasientene ikke får aktiv behandling med nivolumab etter dette tidspunktet. Etter 5 års oppfølging er likevel omtrent 35 prosent av pasientene i live. Dette kan bety at det er mer realistisk å anta parallelle eller divergerende overlevelseskurver over tid, og ikke konvergerende slik Legemiddelverket antar.



Legemiddelverket antar samme helserelaterte livskvalitet for pasienter som behandles med everolimus og Opdivo. Antakelsen fører til at vesentlige forskjeller i rapportert livskvalitet ikke fanges opp i analysen. Resultater

<sup>2</sup> Merk følgende om bruk av disse dataene: "Denne studien bruker data fra Kreftregisteret. Tolkning og rapportering av disse data er forfatterens ansvar alene, og har ikke vært gjenstand for godkjenning fra Kreftregisteret."

fra CheckMate 025, publisert i Lancet, viste at behandling med Opdivo er forbundet med en statistisk signifikant forbedring i helserelatert livskvalitet over tid sammenlignet med everolimus<sup>3</sup>.

Samlet sett mener BMS at Legemiddelverkets analyse ikke tar hensyn til relevante registerdata eller kliniske studier med lengre oppfølging enn CheckMate 025. Utfallet av analysen påvirker i stor grad muligheten for at Opdivo kan bli vurdert som kostnadseffektiv behandling i Norge.

---

<sup>3</sup> Cella, et al. (2016). Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17 (7), 994-1003.