

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_006 Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Vurdering av innsendt dokumentasjon

15-11-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. 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).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av en kombinasjon av Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Opdivo og Yervoy i henhold til [ID2018_006](#): Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS.

Bakgrunn

Opdivo og Yervoy er to legemidler til kombinasjonsbehandling av nyrekreft med intermediær eller dårlig prognose. Den generelle kliniske effekten ved behandling av nyrekreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling med Opdivo og Yervoy for denne indikasjonen hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

I den kliniske studien med kombinasjonsbehandlingen var ikke median totaloverlevelse nådd for nivolumab og ipilimumab, og var 26 måneder for sunitinib. Totaloverlevelse etter 18 måneder var 75 % for nivolumab og ipilimumab og 60 % for sunitinib. Basert på det gjeldende LIS-anbudet, har Legemiddelverket valgt å bruke effektdata for sunitinib direkte fra den innsendte studien som proxy for pazopanib da pazopanib og sunitinib antas å være likeverdige.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at nyrecellekarsinom for denne populasjonen behandlet med sunitinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Kostnadseffektivitet

Merkostnad for nivolumab og ipilimumab sammenliknet med pazopanib ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

560 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

475 000 NOK per vunnet leveår.

De fleste legemidlene i analysen inngår i LIS-onkologi-anbudet, og har derfor rabatterte priser.

Merkostnad for nivolumab og ipilimumab sammenliknet med pazopanib ved bruk av rabatterte priser er:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

██████ NOK per vunnet leveår

De største usikkerhetene er knyttet til fremskriving av overlevelse og lengde på behandlingen hos pasienter med vedvarende repons.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 71 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret med maksimal AUP, og ████████ med dagens gjeldene LIS-priser. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av en kombinasjon av Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab).

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Opdivo og Yervoy i henhold til [ID2018_006](#): Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS.

Pasientgrunnlag i Norge

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med avansert nyrecellekarsinom som ikke tidligere har mottatt behandling. Det antas dette utgjør om lag 200 pasienter årlig.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at nyrecellekarsinom for denne populasjonen behandlet med sunitinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Tidligere ubehandlede pasienter med nyrekreft behandles i førstelinje med enten sunitinib eller pazopanib. Legemiddelverket antar at pazopanib og sunitinib er likeverdige, både når det gjelder effekt og sikkerhet. Basert på de gjeldende LIS-anbefalingene, er pazopanib førstevalget til nye pasienter. Dersom pasientene får progresjon vil de fleste bli behandlet med kabosantinib.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er hentet fra den kliniske studien Checkmate-214, hvor kombinasjonene nivolumab og ipilimumab ble sammenlignet med sunitinib. Studien fant at kombinasjonsbehandlingen ga en median progresjonsfri overlevelse 11,6 måneder, sammenlignet med 8,4 måneder for sunitinib. Median totaloverlevelse var ikke nådd for nivolumab og ipilimumab, og var 26 måneder for sunitinib. Totaloverlevelse etter 18 måneder var 75 % for nivolumab og ipilimumab og 60 % for sunitinib. Basert på det gjeldende LIS-anbudet, har Legemiddelverket valgt å bruke effektdata for sunitinib direkte fra den innsendte studien som proxy for pazopanib da pazopanib og sunitinib antas å være likeverdige.

Sikkerhet

De viktigste bivirkningene i modellen er utmattethet, anemi, diaré, høyt blodtrykk og hudbivirkninger.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Startalderen i modellen endret til 65 år
- Endret fremskrivningen av totaloverlevelse til Weibull i begge armene
- Bruk «samlet nytteverdier» for stadiet PF og PD og inkludert nyttetap knyttet til bivirkninger
- Bruk aldersjusteringen for helsenytte
- Endre markedsfordelingen i komparatorarmen ved etterfølgende behandling
- Ingen vial sharing
- Legemiddelkostnader er oppdatert til 2019 priser
- Legemiddelprisen for komparatorarmen er basert på anbudsvinneren for 2019 - pazopanib
- Bruk av LIS-priser ekskl. mva

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

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall.

	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader	1 787 174	1 179 202	607 972
Totale QALYs	2,999	1,913	1,087
Totale leveår	3,860	2,579	1,281
Merkostnad per vunnet QALY			559 464
Merkostnad per vunnet leveår			474 615

Merkostnad for nivolumab og ipilimumab sammenliknet med pazopanib ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

560 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

475 000 NOK per vunnet leveår.

De fleste legemidlene i analysen inngår i LIS-onkologi-anbudet, og har derfor rabatterte priser.

Merkostnad for nivolumab og ipilimumab sammenliknet med pazopanib ved bruk av rabatterte pris er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

BMS sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall

	Nivolumab + ipilimumab	sunitinib	Differanse
Totale kostnader	1 981 244	1 382 942	598 302
Totale QALYs	4,221	2,779	1,441
Totale leveår	5,338	3,592	1,746
Merkostnad per vunnet QALY			415 071
Merkostnad per vunnet leveår			342 701

De viktigste punktene som påvirker kostnadseffektiviteten er:

- Legemiddelkostnaden for nivolumab, ipilimumab, sunitinib, pazopanib og kabosantinib (pris)
- Hvilken behandling pasientene får ved progresjon
- Ekstrapolering av totaloverlevelse
- Når pasienter med vedvarende effekt avslutter behandlingen med nivolumab

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) og Yervoy (ipilimumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 71 millioner NOK inkl mva i det femte) budsjettåret med maksimal AUP, og [REDACTED] med dagens gjeldene LIS-priser.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Til maksimal AUP er IKER omtrent 560 000 NOK/QALY. IKER er lavere med gjeldende LIS-priser for alle legemidlene i analysen ([REDACTED] NOK/QALY). Dataene for overlevelse er fortsatt nokså umodne, og det er usikkerhet knyttet til hvor lenge pasientene vil få behandling, dersom de har stabil sykdom. Legemiddelverket mener likevel at usikkerhet ikke er større enn det som kan forventes for denne sykdommen.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING	12
1.2 NYRECELLEKARSINOM	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM.....	13
1.4.1 <i>Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab (5, 6).....</i>	<i>13</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer norsk klinisk praksis</i>	<i>14</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>15</i>
1.4.4 <i>Behandling med pazopanib (Votrient).....</i>	<i>16</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	22
3.3 KOMPARATOR	23
3.4 UTFALLSMÅL.....	24
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>24</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>29</i>
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	<i>31</i>
4 ØKONOMISK ANALYSE	35
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	35
4.1.1 <i>Analyseperspektiv.....</i>	<i>37</i>

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	37
4.2	RESULTATER.....	45
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	45
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	45
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	46
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	46
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	48
6	OPPSUMMERING	49
	REFERANSER.....	51
	APPENDIKS 1 SCENARIOANALYSER	53
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	56
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	59
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	59
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	59
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	61
	<i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	62
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	63
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	67

LOGG

Bestilling:	<i>ID nr 2018_006: Hurtig metodevurdering av ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom</i>
Forslagstiller:	Myndighet, Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb
Preparat:	Yervoy og opdivo
Virkestoff:	Ipilimumab og nivolumab
Indikasjon:	Førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediaær/høy risiko
ATC-nr:	L01XC17 L01XC11
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-01-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-11-2018
Klinikere kontaktet for første gang	04-09-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	26-09-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon ved gjennomlesnings perioden	16-10-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07-11-2019
Rapport ferdigstilt:	15-11-2019
Saksbehandlingstid:	364 dager hvorav 22 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 342 dager.
Saksutredere:	David Mwaura Bjørn Oddvar Strøm
Kliniske eksperter:	Oddbjørn Straume Torgrim Tandstad
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian information criterion
BSC	Best standard of care
HR	Hazard Ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PD	Progressed Disease
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCC	Renal cell carcinoma, nyrecellekreft
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
SPC	Summary of Product characteristics

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet.

I denne metodevurderingen sammenlignes kostnaden og effekten ved bruk av kombinasjonen nivolumab og ipilimumab med dagens standardbehandling hos tidligere ubehandlede voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko.

1.2 NYRECELLEKARSINOM

I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, omlag 2/3 av pasientene er menn og median alder ved diagnose er ca. 67 år (1). Sykdommen er sjelden før 40-års alder.

I løpet av de siste ti årene har antallet tilfeldige oppdagede svulster gradvis økt som et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser. Likevel synes det å være en reell økning i insidensen av nyrecellekarsinom både i Europa og på verdensbasis (2, 3).

Nyrecellekarsinomer (RCC) er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassisk» klarcellet karsinom som utgjør 2/3 deler av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi (2, 4). Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Kirurgi er vanligste behandling av ikke-avansert sykdom. 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunkt. Dette er en gruppe pasienter med dårlige leveutsikter samlet sett og 5 års overlevelse er angitt å ligge mellom 0 og 20 % (1, 3).

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med avansert eller metastatisk sykdom som ikke tidligere har mottatt behandling. Det estimeres fra BMS at dette utgjør om lag 200 pasienter årlig. Antagelsen om 200-250 pasienter årlig støttes også av norske klinikere.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab vil brukes til behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, som anses som alvorlig sykdom med konsekvenser for pasientens livskvalitet og tap av leveår. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes til å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har brukt en kvantitativ metode for tentative beregninger av alvorlighetsgrad hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Disse beregningene finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 13,7 QALY. Beregningene er basert på anslått gjennomsnittsalder på 65 år i relevant norsk pasientgruppe.

1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM

1.4.1 Kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab (5, 6)

- Indikasjon

Nivolumab:

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko.

I tillegg er nivolumab godkjent til malignt melanom, ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom, orotelialt karsinom og plateepitelkreft i hode og hals

Ipilimumab:

Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko.

Ipilimumab er også godkjent til behandling av malignt melanom, enten alene eller sammen med nivolumab.

- Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff som bindes til overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor) på T-celler. PD-1 er en negativ regulator av T-celleaktivitet. Tumorceller kan uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som blokkerer PD-1 reseptoren slik at aktiveringen av T-celler og T-cellenes angrep på tumorcellene bremses. Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren og blokkerer bindingen av PD-1 reseptoren til PD-L1 og PD-L2. Dette øker T-celleresponsen.

Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoxisk T-lymfocytt antigen-4 (CTLA-4). Normalt vil CTLA-4 nedregulere T-celleaktivering. Ipilimumab potenserer dermed T-celleaktivering.

Nivolumab og ipilimumab utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe tumorcellen

- Dosering

Anbefalt dose er 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab hver 3. uke de første 4 dosene, deretter 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 480 mg nivolumab hver 4. uke

Begge administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter.

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

Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser ved immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i preparatomtalen.

- Bivirkninger

I den kliniske studien var det flere pasienter som sluttet med nivolumab og ipilimumab på grunn av bivirkninger (22 %), enn med sunitinib (12 %). De vanligste bivirkningene sett med kombinasjonsbehandlingen (over 20 % av pasientene) var fatigue, kløe, diaré, utsett og kvalme. Det ble sett minst en immunrelatert bivirkning hos 436 av 535 pasienter (81,4 %) og av disse ble 152 behandlet med høydose glukokortikoider.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer norsk klinisk praksis

Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster der klarcellet karsinom utgjør 2/3 deler av nyrecellekarsinomene. Kirurgi er fremdeles den viktigste behandlingsform ved nyrekreft dersom det er mulig.

Ved metastatisk nyrekreft er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse. De to mest brukte systemene er fra det internasjonale metastatisk-nyrecellekreft-database konsortiumet (IMDC) og Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). IMDC er utviklet på en pasientgruppe som er representativ for dagens behandling og det er denne klassifiseringen som ble brukt i studiene med kabozantinib og nivolumab/ipilimumab (7-9). IMDC systemet er tredelt: i) god prognose (ingen risikofaktorer), ii) intermediær prognose (1-2 risikofaktorer) og iii) dårlig prognose (≥ 3 risikofaktorer). Pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Pasientene som er i prognosegruppen «god prognose» har en median forventet levetid på 3 – 4 år. Pasienter i prognosegruppen «dårlig prognose» har median overlevelse på mindre enn et år. Betydningen av IMDC risikogruppering er validert for klarcellet RCC .

Det er et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft utgitt av Helsedirektoratet i 2015 (3). Siste oppdatering er utført i august 2016 og retningslinjene er under revidering.

Fem substanser har indikasjon for førstelinjebehandling: tivozanib, pazopanib, cabometyx, sunitinib, bevacizumab, med interferon og temsirolimus. Nylig har også immunterapi med kombinasjonen ipilimumab og nivolumab fått indikasjon til bruk i førstelinje. I norsk klinisk praksis består standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Sunitinib var mest brukt av norske sykehus i 2018 grunnet de da gjeldene LIS anbefalinger. I dagens LIS-anbefalingene er pazopanib anbefalt (10). Det antas at de to legemidlene har tilsvarende effekt i førstelinje, men noe ulik bivirkningsprofil (11). Immunterapi (ipilimumab og nivolumab) kan være relevant for enkelte pasienter, men disse utgjør en mindre gruppe.

European Association of Urology (EAU) har publisert retningslinjer med anbefalinger for behandling av nyrecellekarsinom som er oppdatert i 2018 (2). I disse anbefalingene differensieres anbefalinger avhengig

av pasientens prognosestatus basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC- kriterier). Norske klinikere mener at disse anbefalingene i stor grad følges også i Norge. Den aktuelle pasientgruppen er pasienter med metastaserende nyrekreft på diagnosetidspunktet som ikke har vært behandlet tidligere. I tillegg er pasienten klassifisert som intermedieær eller med dårlig prognose i henhold til IMDC kriteriene. Figur 1 under viser anbefalinger fra EAU (2).

	First-line therapy	Second-line therapy	Third-line therapy
IMDC favourable risk disease	sunitinib or pazopanib	cabozantinib or nivolumab	cabozantinib or nivolumab
IMDC intermediate and poor risk disease	ipilimumab/ nivolumab	cabozantinib or VEGF-targeted therapy	cabozantinib or an alternative targeted therapy
	cabozantinib, sunitinib or pazopanib*	VEGF targeted therapy or nivolumab	An alternative targeted therapy or nivolumab

Figur 1 Anbefalinger fra European Association of Urology 2018

Medikamentvalg gjøres etter vurdering av pasienten hos en onkolog med urologikompetanse. Behandlinger med best dokumentert effekt er markert i figuren over med tykk ramme (2).

I terapiområder der klinisk praksis er i rask endring, gjør Legemiddelverket en løpende vurdering av hva som er mest relevant sammenligningsgrunnlag for den aktuelle metodevurderingen. Dette er basert på tett samarbeid med klinikere. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med har bekreftet at sunitinib og pazopanib er de mest aktuelle sammenlikningsalternativene for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab i førstelinje behandling. Dette er i tråd med anbefalinger fra nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandling av nyrekreft (12). Pazopanib og sunitinib anses som likeverdige alternativer i norsk klinisk praksis for førstelinjebehandling av nyrekreftpasienter med dårlig prognose (11, 13).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er sunitinib og pazopanib som anses for å være sammenlignbare med hensyn på effekt. Pazopanib er anbefalt til 1. linjesbehandling av nyrekreft i det gjeldende LIS-anbudet, og Legemiddelverket sammenligner derfor kombinasjonen nivolumab og ipilimumab mot pazopanib. Det antas i tråd med

tidligere vurderinger at effekten av sunitinib og pazopanib er likeverdig, og Legemiddelverket bruker derfor data fra studiene direkte i analysen, men med legemiddelkostnader for pazopanib.

1.4.4 Behandling med pazopanib (Votrient)

- Indikasjon:

Nyrecellekarsinom (RCC)

Votrient er indisert til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne og til pasienter som tidligere har fått cytokinbehandling for avansert sykdom.

Bløtvevssarkom (STS)

Votrient er indisert til behandling av voksne pasienter med spesifikke undergrupper av avansert bløtvevssarkom (STS) og som tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom eller som har hatt sykdomsprogresjon innenfor de siste 12 måneder etter (neo)adjuvant behandling. Effekt og sikkerhet er kun vist ved enkelte histologiske tumorundergrupper av STS

Det er kun den første indikasjonen som er relevant for denne hurtig metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme
Pazopanib er en multi-target tyrosinkinasehemmer (TKI) av vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor (VEGFR)-1, -2, og -3, blodplatederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR)- α og $-\beta$, og stamcellefaktor-reseptor (c-KIT)

- Dosering
Den anbefalte dosen av pazopanib for behandling av RCC og STS er 800 mg én gang daglig

Dosejusteringer (reduksjon eller økning) skal gjøres stegvis med 200 mg reduksjoner eller økninger basert på individuell tolerabilitet for å kunne håndtere bivirkninger. Dosen av pazopanib må ikke overskride 800 mg.

- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene (opplevd av minst 10 % av pasientene) uavhengig av alvorlighetsgrad i RCC- og STS-studiene inkluderte: diaré, endring i hårfarge, hypopigmentering av huden, eksfoliativt utslett, hypertensjon, kvalme, hodepine, fatigue, anoreksi, oppkast, dysgeusi, stomatitt, vektreduksjon, smerter, økning i alanin aminotransferase og økning i aspartat aminotransferase.

De vanligste bivirkningene (opplevd av minst 10 % av pasientene) uavhengig av alvorlighetsgrad i RCC- og STS-studiene inkluderte: diaré, endring i hårfarge, hypopigmentering av huden, eksfoliativt utslett, hypertensjon, kvalme, hodepine, fatigue, anoreksi, oppkast, dysgeusi, stomatitt, vektreduksjon, smerter, økning i alanin aminotransferase og økning i aspartat aminotransferase.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som inngår i den helseøkonomiske analysen er de samme som lå til grunn for innvilgningen av markedsførings tillatelsen.

BMS har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å vise effekt og sikkerhet av andre behandlingsalternativer i den aktuelle pasientpopulasjonen. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

BMS har sendt inn følgende studier for å vise relativ effekt av nivolumab og ipilimumab:

- CheckMate 214 – en randomisert, kontrollert studie hvor kombinasjonen nivolumab og ipilimumab sammenlignes med sunitinib.
- CheckMate 016 – en fase I-studie hvor ulike doser av ipilimumab og nivolumab ble sammenlignet.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Basert på innsendt dokumentasjon mener Legemiddelverket at CheckMate 214 er den eneste studien som er relevant for å vurdere relativ effekt av nivolumab og ipilimumab sammenlignet med sunitinib.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
CheckMate 214 (14)	Tidligere ubehandlede pasienter med nyrekreft med en klarcellet komponent	Nivolumab 3 mg/kg gitt sammen med ipilimumab 1 mg/kg i 4 sykluser etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke.	Sunitinib 50 mg daglig i 4 uker, etterfulgt av to ukers pause. Deretter ny behandlingssyklus	Objektiv responsrate, progresjonsfri overlevelse (begge etter RECIST 1.1) og total overlevelse i pasientene med intermeidær eller dårlig prognose etter IMDC-kriteriene	Objektiv responsrate, progresjonsfri overlevelse (begge etter RECIST 1.1) og total overlevelse hos alle pasienter. Effekter vurdert etter PD-L1-nivå Bivirkninger

Studier som pågår

Det foregår en lang rekke studier med nivolumab og ipilimumab på ulike kreftformer, enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler. BMS er pålagt å gjøre en studie i nyrekreft for å dokumentere effekten av å legge ipilimumab til nivolumab i tidligere ubehandlede pasienter (15).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig til å dokumentere effekten av nivolumab og ipilimumab sammenlignet med sunitinib. Den tilgjengelige dokumentasjonen svarer ikke på hvorvidt det er en tilleggseffekt av å legge ipilimumab til nivolumab, og hvor stor denne eventuelt er (15). Gitt den innvilgede markedsføringstillatelsen er imidlertid dette ikke relevant for denne metodevurderingen.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Majoriteten er «klassiske» klarcellet karsinomer, mens svulster med ikke-klarcellet histologi utgjør om lag 30 %. I 2017 fikk 869 mennesker nyrekreft, henholdsvis 582 menn og 287 kvinner. Nyrekreft forekommer oftest i alderen 60-80 år, hvorav de fleste er mellom 65 og 75 år. Det antas at om lag 200 pasienter kan være relevant for førstelinje behandling med nivolumab og ipilimumab. Norske klinikere har anslått at de relevante pasientene har en gjennomsnittsalder på 65 år, dette støttes også av data for brukere av sunitinib i Reseptregisteret. I følge Reseptregisteret var 74 % av brukene av sunitinib menn i 2018.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientkarakteristika fra den pivotale studien er vist i tabellen under:

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Pasientkarakteristika fra CheckMate 214 (14)

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients Who Underwent Randomization.*				
Characteristic	IMDC Intermediate- and Poor-Risk Patients		Intention-to-Treat Population	
	Nivolumab plus Ipilimumab (N=425)	Sunitinib (N=422)	Nivolumab plus Ipilimumab (N=550)	Sunitinib (N=546)
Median age (range) — yr	62 (26–85)	61 (21–85)	62 (26–85)	62 (21–85)
Sex — no. (%)				
Male	314 (74)	301 (71)	413 (75)	395 (72)
Female	111 (26)	121 (29)	137 (25)	151 (28)
IMDC prognostic risk — no. (%)†				
Favorable	0	0	125 (23)	124 (23)
Intermediate	334 (79)	333 (79)	334 (61)	333 (61)
Poor	91 (21)	89 (21)	91 (17)	89 (16)
Geographic region — no. (%)				
United States	112 (26)	111 (26)	154 (28)	153 (28)
Canada and Europe	148 (35)	146 (35)	201 (37)	199 (36)
Rest of the world	165 (39)	165 (39)	195 (35)	194 (36)
Quantifiable tumor PD-L1 expression — no./total no. with evaluable data (%)				
<1%	284/384 (74)	278/392 (71)	386/499 (77)	376/503 (75)
≥1%	100/384 (26)	114/392 (29)	113/499 (23)	127/503 (25)
Previous radiotherapy — no. (%)	52 (12)	52 (12)	63 (11)	70 (13)
Previous nephrectomy — no. (%)	341 (80)	319 (76)	453 (82)	437 (80)
No. of sites with target or nontarget lesions — no. (%)‡				
1	90 (21)	84 (20)	123 (22)	118 (22)
≥2	335 (79)	337 (80)	427 (78)	427 (78)
Most common sites of metastasis — no. (%)				
Lung	294 (69)	296 (70)	381 (69)	373 (68)
Lymph node	190 (45)	216 (51)	246 (45)	268 (49)
Bone§	95 (22)	97 (23)	112 (20)	119 (22)
Liver	88 (21)	89 (21)	99 (18)	107 (20)

* Information shown in the table is based on data collected with the use of an interactive voice-response system. Percentages may not total 100 because of rounding. IMDC denotes International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, and PD-L1 programmed death ligand 1.

† Patients with favorable risk had an IMDC score of 0, those with intermediate risk had a score of 1 or 2, and those with poor risk had a score of 3 to 6. IMDC risk scores are defined by the number of the following risk factors present: a Karnofsky performance-status score of 70 (on a scale from 0 to 100, with lower scores indicating greater disability; patients with a performance-status score of <70 were excluded from the trial), a time from initial diagnosis to randomization of less than 1 year, a hemoglobin level below the lower limit of the normal range, a corrected serum calcium concentration of more than 10 mg per deciliter (2.5 mmol per liter), an absolute neutrophil count above the upper limit of the normal range, and a platelet count above the upper limit of the normal range.

‡ The number of target or nontarget lesions at baseline was not reported for one patient in the sunitinib group.

§ Shown are patients who had bone metastases with or without a soft-tissue component.

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

Den innsendte modellen bygger på pasientpopulasjonen fra den pivotale kliniske studien.

Legemiddelverkets vurdering

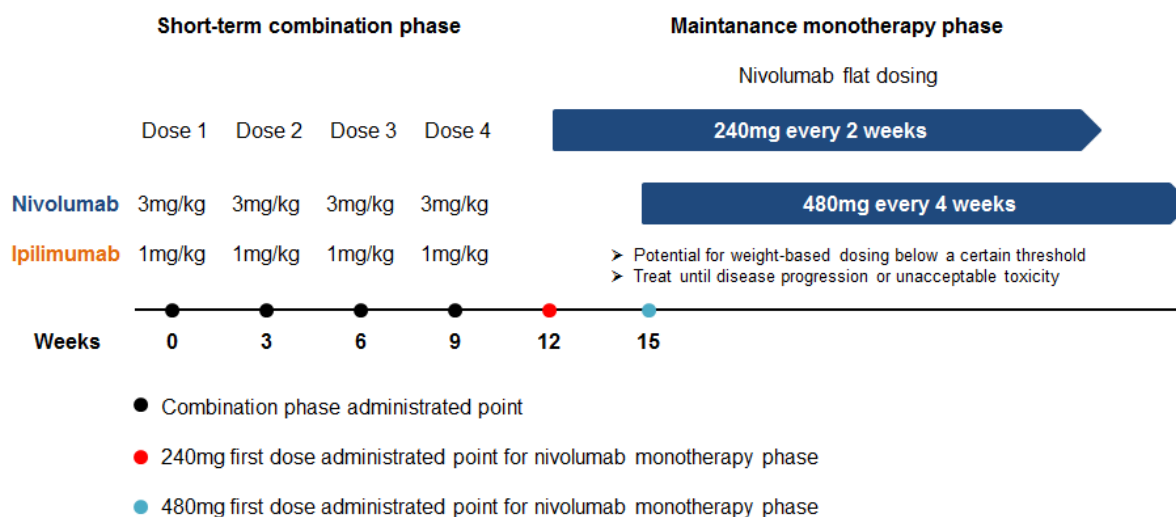
Legemiddelverket mener den pivotale kliniske studien i tilstrekkelig grad representerer pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Basert på data fra Reseptregisteret og innspill fra klinikerne, mener Legemiddelverket at pasienter som starter behandling med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab i gjennomsnitt vil være omtrent 65 år.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasientene vil bli behandlet i henhold til gjeldende preparatomtale, altså med nivolumab 3 mg/kg hver 3. uke gitt sammen med ipilimumab 1mg/kg hver 3. uke i inntil 4 sykluser, etterfulgt av videre behandling med nivolumab enten 240 mg annenhver uke eller 480 mg hver 4. uke.

Dette er vist i figuren under



Figur 2 Dosering for nivolumab og ipilimumab.

I den innsendte dokumentasjonen legger BMS til grunn at pasientene vil stanse behandlingen med nivolumab etter to år, selv om pasienten fortsatt kan ha nytte av behandlingen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den kliniske studien fikk pasientene nivolumab 3 mg/kg hver 3. uke gitt sammen med ipilimumab hver 3. uke i inntil 4 sykler, og deretter nivolumab 3mg/kg annenhver uke frem til progresjon. Behandlingen ble stanset ved uakseptable bivirkninger eller sykdomsprogresjon. Pasientene kunne fortsette behandlingen etter progresjon dersom de tolererte behandlingen, og de etter utprøvers mening fortsatt ville ha nytte behandling. I den innsendte studien fikk 39,5 % av pasientene i nivolumab/ipilimumab-armen etterfølgende behandling, mot 54 % av pasientene i sunitinib-armen.

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

I den innsendte modellen baseres behandlingens lengde på observert behandlingens lengde i studien, ekstrapolert med log-logistisk funksjon. BMS antar at pasientene vil stoppe behandling med nivolumab etter to år, selv om de ikke har opplevd sykdomsprogresjon. 40 % av pasientene får etterfølgende behandling, 75 % med kabozantinib og 25 % med sunitinib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at log-logistisk er en rimelig framskrivning av behandlingens lengde. Denne har den beste statistikk tilpasning (AIC/BIC), og gitt at dataene er relativt modne, mener Legemiddelverket at det gir et troverdig bilde av behandlingens lengde for pasienter.

Når det gjelder seponering hos pasienter med vedvarende effekt, er tilbakemeldingene fra klinikerne at pasientene trolig vil stanse behandlingen etter to år hos pasienter med stabil sykdom, eller tidligere dersom de har plagsomme bivirkninger. Pasienter som stanser behandlingen på grunn av bivirkninger er inkludert i modellen, og Legemiddelverket godtar antagelsen om at pasienter vil avbryte behandlingen etter to år. I følge tilbakemeldinger fra klinikerne, vil pasienter bli behandlet med enten kabozantinib eller sunitinib ved progresjon. Legemiddelverket godtar derfor firmaets antagelser.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk nyrekreft behandles i hovedsak med pazopanib. Basert på tilbakemeldinger fra klinikere, antar Legemiddelverket at de pasientene som får progresjon, og har tilstrekkelig god allmenntilstand, i hovedsak vil få kabozantinib siden den er anbefalt i LIS-anbudet.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den innsendte studien fikk pasientene sunitinib som komparator. I tillegg fikk 54 % av pasientene etterfølgende behandling, halvparten av disse fikk immunterapi.

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

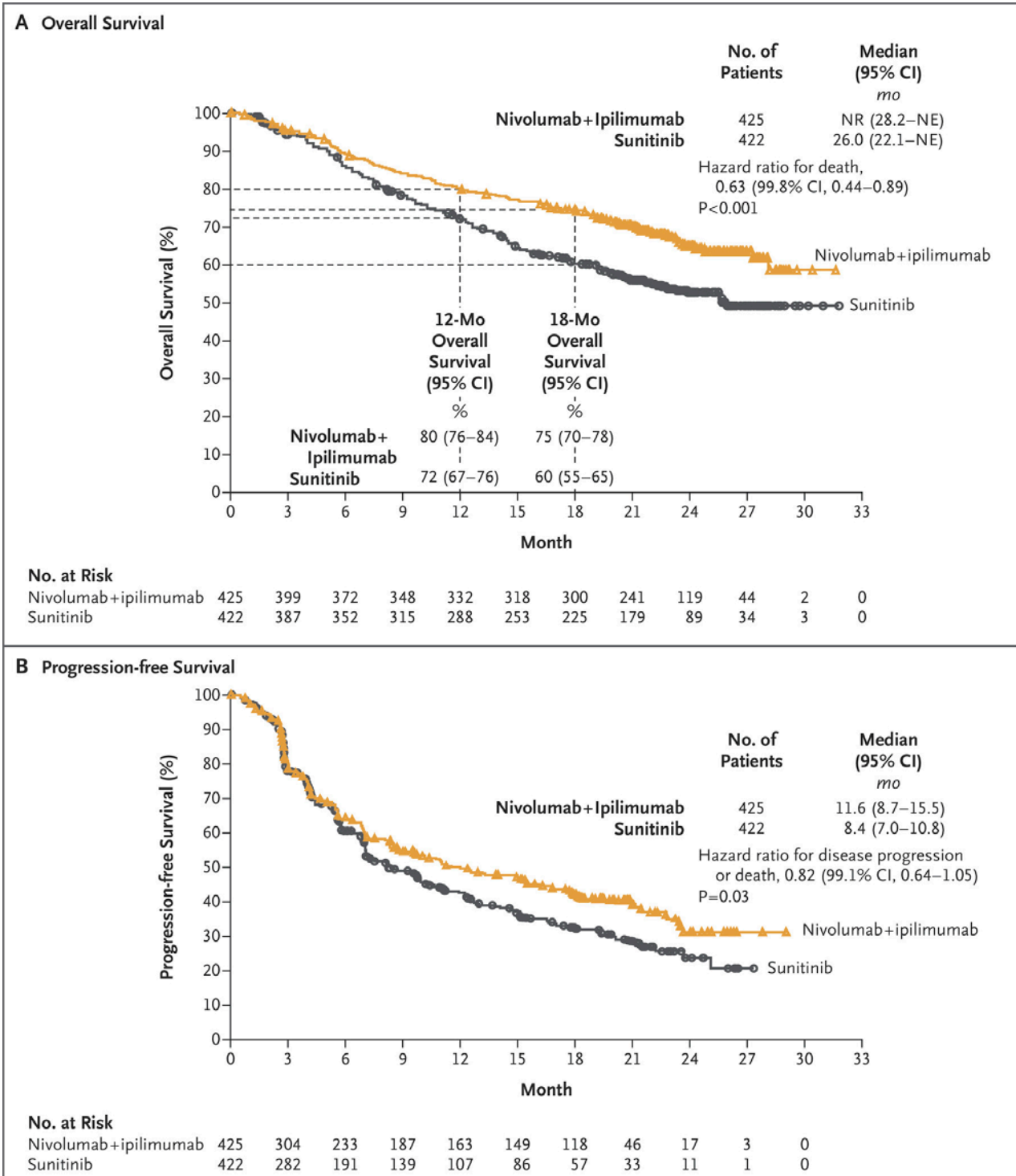
I den innsendte modellen baseres behandlingens lengde på observert behandlingens lengde i studien, ekstrapolert med log-logistisk funksjon. 55 % av pasienten får etterfølgende behandling; halvparten med nivolumab og halvparten med kabosantinib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener ekstrapoleringen av behandlingstid er rimelig, som diskutert for intervensjon. Basert på gjeldende LIS-anbud og tilbakemeldinger fra klinikerne antar Legemiddelverket at de fleste pasientene vil bli behandlet med kabozantinib (85 %) og noen med nivolumab (15 %).

3.4 UTFALLSMÅL**3.4.1 Effekt****Innsendt klinisk dokumentasjon**

I CheckMate-214-studien var median progresjonsfri overlevelse 11,6 måneder for nivolumab og ipilimumab, sammenlignet med 8,4 måneder for sunitinib. Median totaloverlevelse var ikke nådd for nivolumab og ipilimumab, og var 26 måneder for sunitinib. Totaloverlevelse etter 18 måneder var 75 % for nivolumab og ipilimumab og 60 % for sunitinib (se Figur 3)



Figur 3 Totaloverlevelse (A) og progresjonsfri overlevelse (B) fra CheckMate 214 (14).

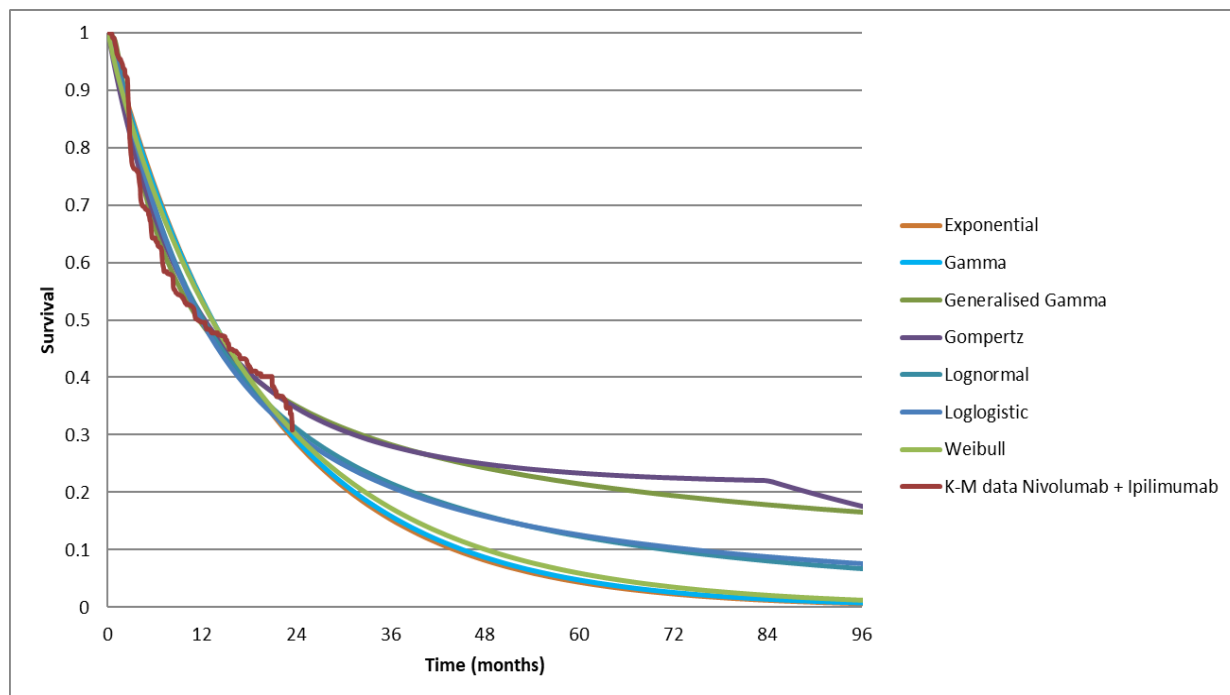
Innsendt helseøkonomisk modell.

Den innsendte økonomiske modellen baserer seg på CheckMate 214, og ekstrapolerer overlevelsen og progresjonsfri overlevelse utover den observerte perioden fra studien.

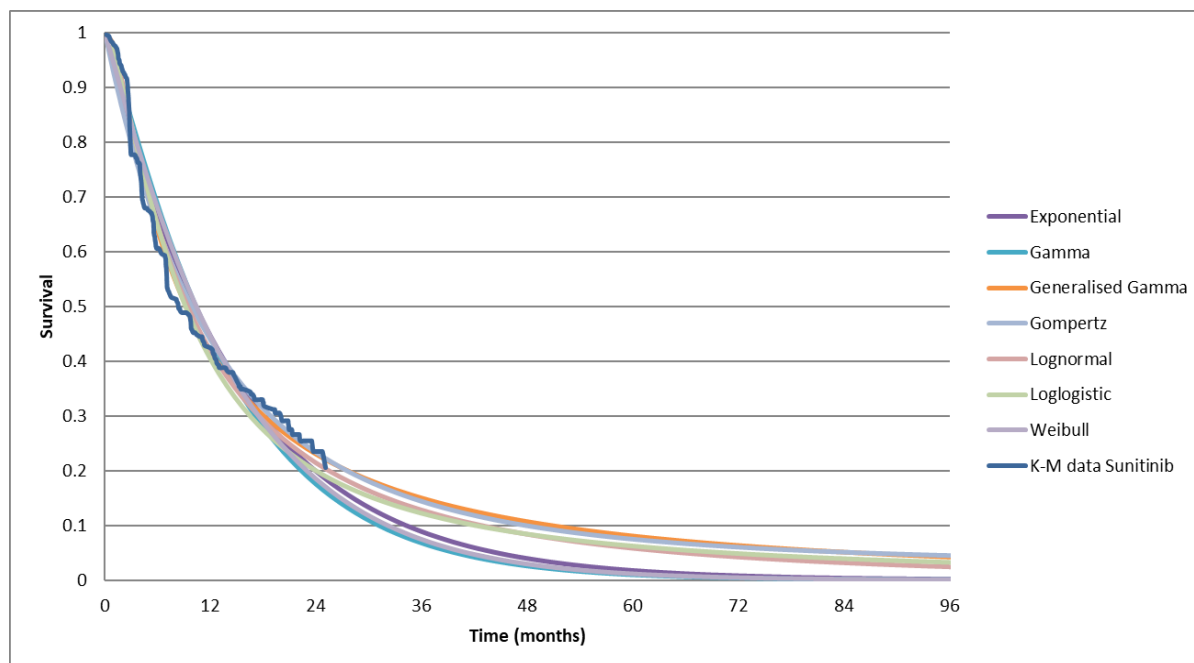
I den innsendte modellen er både PFS og OS ekstrapolert uavhengig for de enkelte armene i studien.

Progresjonsfri overlevelse

BMS mener at log-normal ekstrapolering gir det mest sannsynlige bilde av PFS over tid. Dette er basert på at log-normal sammen med generalisert gamma gir den beste statistiske tilpasningen for PFS (Tabell 5, Figur 4 og Figur 5). BMS mener at log-logistisk gir et mer sannsynlig bilde av PFS over tid, og har derfor valgt å basere seg på denne.



Figur 4 Mulige valg for parametrisering av PFS nivolumab og ipilimumab



Figur 5 Mulige for parametrisering av PFS - sunitinib

Tabell 5 Statisk tilpasning for PFS Kilde: Innsendt dokumentasjon

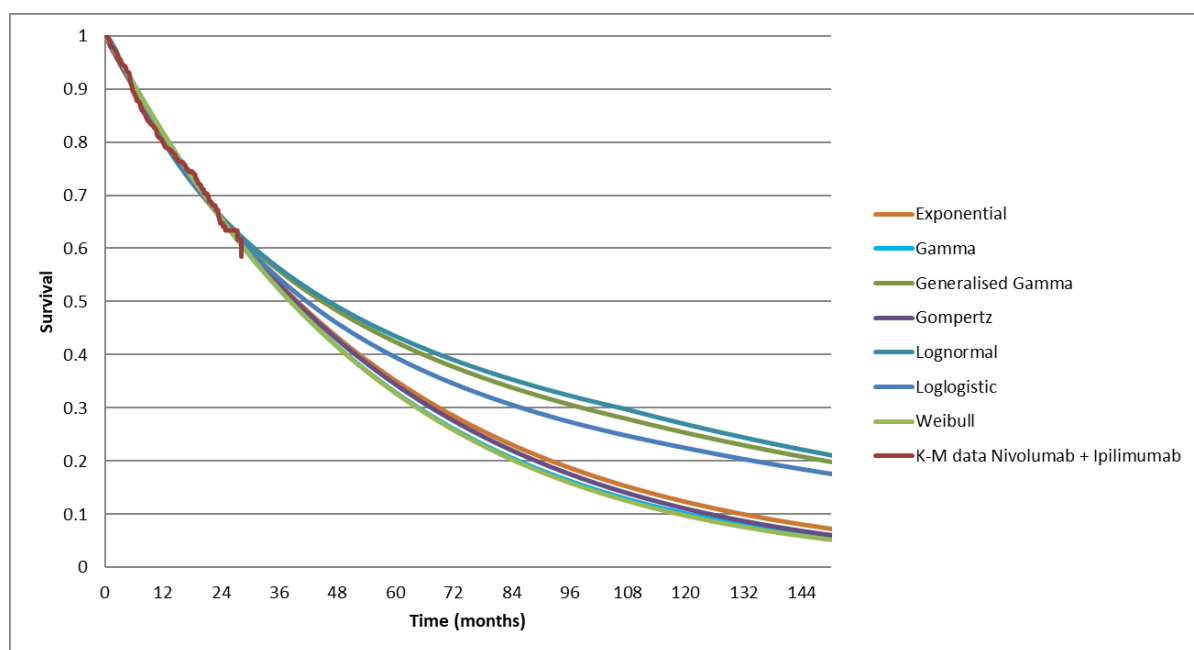
Distribution	N+I		Sunitinib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1 805,55	1 809,60	1 688,11	1 692,15
Gamma	1 807,34	1 815,45	1 685,90	1 693,99
Generalized gamma	1 746,88	1 759,04	1 654,08	1 666,22
Gompertz	1 789,02	1 797,12	1 686,45	1 694,54
Log-logistic	1 781,08	1 789,18	1 661,34	1 669,43
Log-normal	1 765,04	1 773,14	1 654,25	1 662,34
Weibull	1 805,77	1 813,87	1 688,83	1 696,92

Totaloverlevelse:

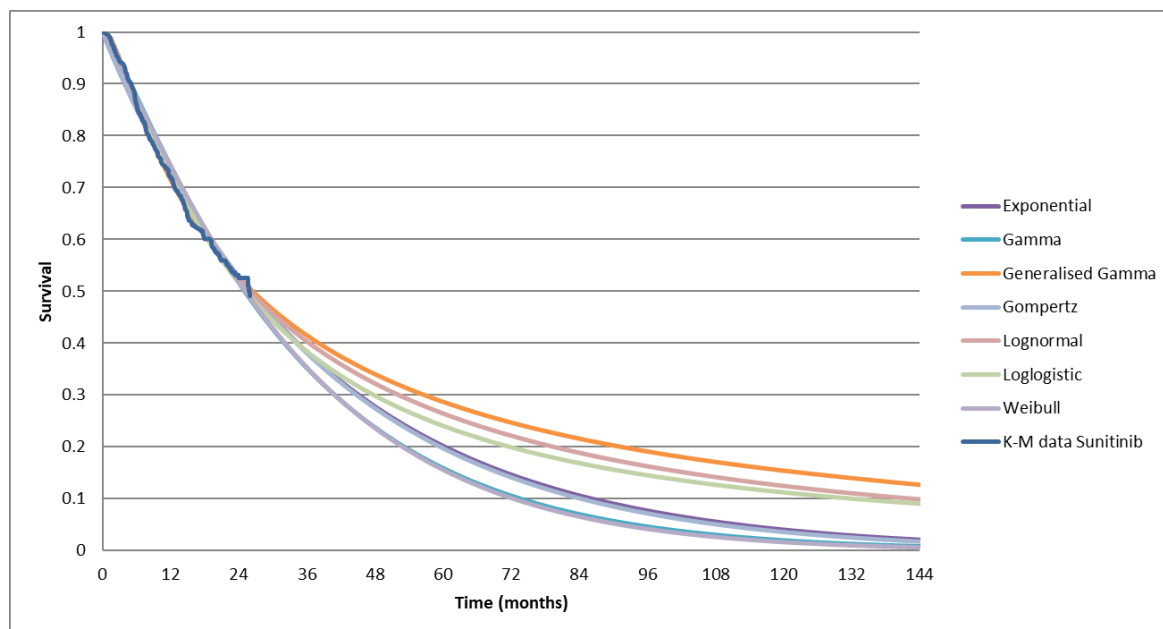
BMS har valgt å ekstrapolere totaloverlevelse med log-normal funksjon, basert i hovedsak på statistisk tilpasning (Tabell 6, Figur 6 og Figur 7).

Tabell 6 Statisk tilpasning for OS Kilde: Innsendt dokumentasjon

Distribution	N+l		Sunitinib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1 669,657	1 673,709	1 978,800	1 982,845
Gamma	1 671,011	1 679,115	1 978,536	1 986,626
Generalized gamma	1 670,329	1 682,486	1 970,133	1 982,268
Gompertz	1 671,636	1 679,740	1 980,446	1 988,536
Log-logistic	1 670,247	1 678,351	1 971,378	1 979,468
Log-normal	1 668,819	1 676,923	1 968,189	1 976,279
Weibull	1 671,199	1 679,303	1 979,583	1 987,673



Figur 6 Mulige valg for parametrisering av OS nivolumab og ipilimumab



Figur 7 Mulige for parametrisering av OS – sunitinib

Legemiddelverkets vurdering

Gitt innsendte data, og at nivolumab og ipilimumab har en annen virkemekanisme enn sunitinib, mener Legemiddelverket det er riktig å modellere de to behandlingsarmene uavhengig av hverandre.

Data for PFS er nokså modne, og Legemiddelverket mener det er rimelig å i hovedsak legge statiske kriterier til grunn for valg av framskrivning. Legemiddelverket godtar derfor framskrivningen med lognormal.

Dataene for totaloverlevelse er mindre modne, og derfor i større grad preget av usikkerhet. Den amerikanske SEER-databasen viste en 5-årsoverlevelse på 12 % (16). Disse dataene inkluderer alle risikogrupper, men er fra en periode hvor pasientene hadde noe dårligere behandling. Dataene kan derfor ikke brukes direkte til å validere ekstrapoleringene, men gir en sterk indikasjon på at en 10-års overlevelse på 10 % er urealistisk høyt. Det er vanskelig å si hvilken ekstrapolering som gir et realistisk bilde av langtidsoverlevelsen, men Legemiddelverket velger å bruke Weibull i sin hovedanalyse siden den ser ut til å gi en mer realistisk langtidsoverlevelse enn firmaets forslag. Andre ekstrapoleringer vil bli diskutert som scenarioanalyser.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningene i Check-mate 214 er oppsummert i tabellen under:

Tabell 7 Bivirkninger fra CheckMate 214

Table 3. Treatment-Related Adverse Events Occurring in 15% or More of Treated Patients in Either Group.*				
Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N = 547)		Sunitinib (N = 535)	
	Any Grade†	Grade 3 or 4	Any Grade‡	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
All events	509 (93)	250 (46)	521 (97)	335 (63)
Fatigue	202 (37)	23 (4)	264 (49)	49 (9)
Pruritus	154 (28)	3 (<1)	49 (9)	0
Diarrhea	145 (27)	21 (4)	278 (52)	28 (5)
Rash	118 (22)	8 (1)	67 (13)	0
Nausea	109 (20)	8 (1)	202 (38)	6 (1)
Increased lipase level	90 (16)	56 (10)	58 (11)	35 (7)
Hypothyroidism	85 (16)	2 (<1)	134 (25)	1 (<1)
Decreased appetite	75 (14)	7 (1)	133 (25)	5 (<1)
Asthenia	72 (13)	8 (1)	91 (17)	12 (2)
Vomiting	59 (11)	4 (<1)	110 (21)	10 (2)
Anemia	34 (6)	2 (<1)	83 (16)	24 (4)
Dysgeusia	31 (6)	0	179 (33)	1 (<1)
Stomatitis	23 (4)	0	149 (28)	14 (3)
Dyspepsia	15 (3)	0	96 (18)	0
Mucosal inflammation	13 (2)	0	152 (28)	14 (3)
Hypertension	12 (2)	4 (<1)	216 (40)	85 (16)
Palmar–plantar erythrodysesthesia	5 (<1)	0	231 (43)	49 (9)
Thrombocytopenia	2 (<1)	0	95 (18)	25 (5)

* These events were considered by investigators to be related to treatment.

† There were eight treatment-related deaths in the nivolumab-plus-ipilimumab group: one each due to pneumonitis, pneumonia and aplastic anemia (the cause of death in this case was updated after the database lock to treatment-related), immune-mediated bronchitis, lower gastrointestinal hemorrhage, the hemophagocytic syndrome, sudden death, liver toxic effects, and lung infection.

‡ There were four treatment-related deaths in the sunitinib group: two due to cardiac arrest and one each due to heart failure and multiple organ failure.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er de bivirkningene som hadde mer enn 5 % forekomst av grad 3 eller høyere inkludert (Tabell 8). Alle bivirkningen utløser en kostnad og et helsetap per hendelse. I modellen er det antatt ulike bivirkninger for pazopanib og sunitinib.

Tabell 8 Bivirkninger inkludert i innsendt modell, med frekvens

Type of adverse event	Incidence in N+I patients	Incidence in sunitinib patients
Fatigue	6.2%	10.1%
Anaemia	3.7%	6.0%
Diarrhoea	4.6%	6.2%
Hypertension	3.3%	17.6%
Hand-Foot Syndrome	0.0%	9.2%
Neutropenia	6.2%	6.2%

Tabell 9 Helsetap og varighet av bivirkninger i modellen

Adverse event	Disutility	Source	Mean duration (weeks)
Fatigue	-0.204	Swinburn et al. 2010	10
Diarrhoea	-0.261	Swinburn et al. 2010	3
Anaemia	-0.119	Swinburn et al. 2010	10
Hypertension	-0.153	Swinburn et al. 2010	10
Hand foot syndrome	-0.326	Swinburn et al. 2010	12
Neutropenia	-0.232	Average of Swinburn et al. 2010 disutilities	10

Legemiddelverkets vurdering

Det ville vært en fordel om modellen hadde inkludert flere bivirkninger, spesielt bivirkninger som ofte sees med immunterapi. Imidlertid er bivirkninger av liten betydning for den totale kostnadseffektiviteten til behandlingen, og Legemiddelverket legger derfor de innsendte bivirkningene til grunn. I firmaet hovedanalyse er ikke bivirkninger modellert særskilt, siden det brukes ulike nyttevekter for de ulike armene. Gitt Legemiddelverkets konklusjon under, inkluderes nyttetap for bivirkninger i modellen. Siden det ikke er vist noe forskjeller av betydning mellom pazopanib og sunitinib når det gjelder sikkerhet, velger Legemiddelverket å bruke data direkte fra den kliniske studien i sin analyse, også for pazopanib.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Data for helserelatert livskvalitet ble innhentet direkte fra pasientene i CheckMate 214 ved hjelp av det generiske instrumentet EQ-5D-3L. Data ble samlet fra pasientene ved baseline (rett før behandlingsstart) og så hver 4. uke i de neste 33 måneder av studien noe som betyr opptil 10 data-innhentinger.

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevektene som inngår i den helseøkonomiske modellen er omdannet fra pasientenes svar på EQ-5D-3L spørreskjema i CheckMate 214 til nyttevekter (QALY-vektene), med følgende stadier; Progresjonsfri (PF), progresjon (PD) og død.

Tabellen under viser disse nyttevekter som ble estimert gjennom bruk av «repeated measure regression» og «pattern-mixture model» analysene basert på Cella 2018 og Motzer 2018b (14, 17). Nyttvektene er verdsatt med UK-tariffer.

Tabell 10 Nyttvekter fordelt på helsestadium benyttet i den helseøkonomiske modellen

	PF (SE)	PD (SE)	Død
Nivolumab + Ipilimumab	0,819 (0,222)	0,786 (0,234)	0
Sunitinib	0,776 (0,240)	0,753 (0,238)	0
Samlet Nyttvekter	0,786	0,772	0

I BMS sin hovedanalyse er sykdomsspesifikke nyttevekter brukt i stadium PF (0,819 i N+Ipi armen vs 0,786 i Sunitinib armen), men samlet nyttevekter er brukt i begge behandlingsarmene i stadium PD (0,772). Det er også ikke benyttet egne eksplisitte nyttevekter for bivirkninger i BMS sin hovedanalysen da det antas at bivirkningene er allerede inkludert i de behandlingsspesifikke nyttevektene for PF.

Modellen gir mulighet for å velge mellom samlet eller sykdom/behandlingsspesifikke nyttevekter for de to armene.

Aldersjusterte nyttevekter er også inkludert i modellen som et alternativ for å redegjøre for økt morbiditet og redusert funksjon knyttet til økende alder. Aldersjusteringen er beregnet ved å bruke en multiplikasjonsmetode beskrevet i «NICE DSU Technical Support - Document 12» (18). Nyttvektene for den generelle befolkningen brukt i aldersjusteringen, listet i tabellen under, er testet i BMS sin scenarioanalyser.

Tabell 11 Nyttverdier knyttet til den generelle befolkningen (kilde: Bjurstrøm 2001 og Sun 2012) (19, 20).

Aldersgruppe (år)	Nyttverdi
50-54	0,82
55-73	0,80
74-88	0,76
89+	0,72

Nyttetap som følge av bivirkninger av grad 3+ er ikke beregnet i BMS sin basecase fordi den baserer seg på sykdomsspesifikke nyttevekter, noe som BMS mener hensyn-tar nyttetapet som følge av bivirkningene.

Nyttetap (som følge av bivirkninger) ved valg av samlet nyttevekter er basert på en studie av Swinburn et al. (21), og en justering basert på frekvensen og den observerte varigheten av grad 3+ bivirkninger i Checkmate 214, se

Tabell 12. Dette inngår da i modellen som et engangstap i den første behandlingssyklusen. Tabell 13 viser nyttetapet som inngår i modellen når samlet nyttevekter brukes istedenfor sykdomsspesifikke nytteverdier.

Tabell 12 Forekomsten av grad 3 bivirkninger brukt i helseøkonomisk modellen og hentet fra CheckMate 214

Type bivirkning	Forekomst N+I-armen	Forekomst sunitinib armen	Forekomst pazopanib armen
Utmattelse/trøtthet	6,2%	10,1%	10,65%
Anemi	3,7%	6,0%	1,3%
Diaré	4,6%	6,2%	0,0%
Hypertensjon	3,3%	17,6%	0,0%
Hånd-fot-syndrom	0,0%	9,2%	5,8%
Nøytropeni	6,2%	6,2%	3,6%

Tabell 13 Nytteverdier forbundet med bivirkninger

Type bivirkning	Nyttetap	Kilde	Varighet i gjennomsnitt (uker)
Utmattelse/trøtthet	-0,204	Swinburn et al. 2010	10
Anemi	(0,119)	Swinburn et al. 2010	3
Diaré	(0,261)	Swinburn et al. 2010	10
Hypertensjon	-0,153	Swinburn et al. 2010	10
Hånd-fot-syndrom	-0,326	Swinburn et al. 2010	12
Nøytropeni	-0,232	Gjennomsnitt av nyttetap i Swinburn et al. 2010	10

Det totale nyttetapet som følge av bivirkninger som inngår i modellen er vist i

Tabell 14.

Tabell 14 Det totale nyttetap som følge av bivirkninger i modellen

Behandlingsarm	Nyttetap
Nivo+ Ipi	-0,03
Sunitinib	-0,12

Legemiddelverkets vurdering

BMS bruker en regresjonsmodell for å estimere livskvalitet ved å bruke EQ-5D-3L data samlet i CheckMate 214. Legemiddelverket mener dette er en styrke i den innsendte helseøkonomiske analysen at nyttevektene i hovedsak hentes direkte fra hovedstudien.

Videre har BMS valgt å ikke inkludere aldersjustering av nyttevekter i sin basecase, men som et alternativt i scenarioanalyser. Legemiddelverket mener at aldersjustering skal som regel inkluderes i basecase analyser for å kunne fange økt morbiditet og redusert funksjon knyttet til økende alder. Legemiddelverket velger derfor, i samsvar med våre retningslinjer, å aldersjustere nyttevektene.

Legemiddelverket mener det er en svakhet at designet på studien helsenyttedataene er basert på et «open-label», noe som kan lede til bias. Dette er spesielt viktig siden BMS i sin basecase antar forskjellige nytteverdier for pasientene i samme helsestadium basert på type behandlingen de får, og der nivo+ipi-armen kommer særlig godt ut. For eksempel har progrediert pasienter i Nivo+ipi-armen høyere nytteverdi (0,819) enn pasienter i progresjonsfri helsetilstand i sunitinib-armen (0,786). Dette er til tross for at CheckMate 214 rapporterte en høyere andel pasienter som sluttet/stoppet behandling på grunn av bivirkninger i Nivo+ipi-armen vis-à-vis sunitinib-armen (henholdsvis 22 % vs. 12 %). Legemiddelverket mener derfor at sykdomsspesifikke nytteverdier basert på den «open label» studien som BMS bruker gir et usannsynlig forskjell i nytteverdier for de to behandlingsarmene. Videre mener Legemiddelverket at «samlet nyttevekter» for både PF og PD helsestadiene gir et bedre estimat på nytteverdier, og derfor velger å endre dette i sin basecase.

Når det gjelder nyttetap forbundet med bivirkninger har BMS valgt å bruke data hentet fra Swinburn studien justert for frekvens og varigheten av grad 3 bivirkninger fra CheckMate 214. Swinburn studien er ikke knyttet til noen spesiell intervensjon, men bruker den generelle populasjonen i UK for verdsetting av helsetilstandene. Legemiddelverket mener dette er en svakheten siden studien ikke bruker informasjon fra pasienter som er direkte rammet av nyrecellekreft som kilde til informasjon om helsenytt/nyttetap. Imidlertid velger Legemiddelverket å ikke vurdere nøye nyttetapet forbundet med bivirkninger hentet fra Swinburn da dette har svært liten påvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen brukt i modellen. Legemiddelverket mener likevel at nyttetapet skal brukes i basecase sammen med samlet nyttevekter.

Legemiddelverket er enige med BMS sin bruk av nyttevekter basert på britiske verditariffer, noe som er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer og tidligere metodevurderinger på terapiområdet.

Legemiddelverket velger i tråd med diskusjonen over å endre helsenytt og nyttetap-data brukt i modellen fra sykdomsspesifikke nyttevekter til samlet nyttevekter med fratregg for observerte bivirkninger.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab mot pazopanib.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

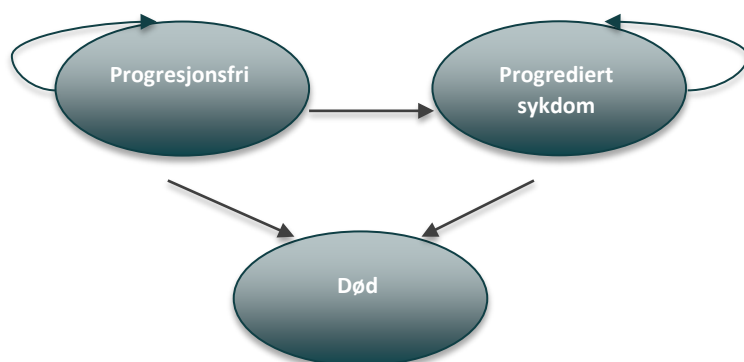
Modellbeskrivelse

BMS bruker en «partitioned survival» CUA-analyse i sin helseøkonomiske modell til å estimere kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY) og kostnaden per oppnådd leveår (LY). De viktigste effekt og sikkerhetsdataene som brukes i modellen er hentet fra hovedstudien CheckMate 214.

Modellen bruker kohortsimulering til å estimere forskjeller i kostnader og nytte mellom behandlingsarmene og ligner på struktur på andre modeller for tilsvarende sykdomsområde som Legemiddelverket har metodevurdert.

Modellen baserer seg på tre gjensidig utelukkende helsestadier - se Figur 8.

- Progresjonsfri stadium (PF) – pasientene (startalder i modellen er 61 år) går inn i modellen i dette stadiet og blir her så lenge de ikke opplever sykdomsprogresjon eller død.
- Progresjonsstadium (PD) – dette er stadiet der pasienter som har progrediert flyttes til. Her vil primær behandling være seponert og andre linje behandling kan initieres. Herfra er det ikke mulig å gå tilbake til progresjonsfri tilstand, men pasientene kan bli værende her over tid eller dø.
- Død - dette er en absorberende tilstand.



Figur 8 Modellsjema

Modellen er en «partitioned survival» -modell som estimerer hvor mange pasienter som til enhver tid er i de ulike stadia. Det kumulative arealet under kurven definerer distribusjonen av pasientkohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonten. Dette er i motsetning til Markov modeller som baserer seg på overgangssannsynligheter, kostnader og nyttevekter knyttet til hver av disse helsestadiene. Følgende formler (der OS er totaloverlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse) for kumulative sannsynligheter for overlevelse brukes i BMS sin hovedanalyse;

$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

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

Overlevelseskurvene er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i CheckMate 214. Modellen går over 25 år i BMS sin basecase og har en sykluslengde på 1 uke.

Det er knyttet kostnader og nytteverdi (forventet helse relatert livskvalitet) til helsetilstandene PF og PD. Nytteverdiene for tilstandene PF og PD er beskrevet nærmere i kapittel 3.4.3. ved overgang til stadiet død modelleres det en engangskostnad knyttet til terminalbehandling og pleie.

Førstelinje behandling med kombinasjonsbehandlingen nivo+ipi vs. Sunitinib gis kun i stadiet PF, mens andrelinje behandling begynner ved overgang til stadiet PD. Kostnadene forbundet med andrelinje og annen påfølgende behandling (PD-stadiet) i BMS sin basecase er modellert basert på pasient andelene observert i CheckMate 214 som fikk påfølgende behandling – se Tabell 15.

Tabell 15 Andel pasienter og type påfølgende behandling pasienter fikk i CheckMate 214

	First-line treatment	
Subsequent treatment	N+I	Sunitinib
Nivolumab		50%
Sunitinib	25%	
Pazopanib		
Cabozantinib	75%	50%

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Etter Legemiddelverkets mening er den valgte strukturen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandlingen med nivo+ipi sammenlignet med sunitinib til behandling i førstelinje av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekreft. Modellen er av en type som er brukt i flere tidligere metodevurderinger, spesielt innenfor vurdering av kreftlegemidler. Modellen er fleksibel og transparent med hensyn på at Legemiddelverket selv kan endre de fleste inputdata i modellen.

Legemiddelverket har valgt å endre startalder i modellen til 65 år. Dette er gjort for å kunne være i samsvar med den aktuelle norske pasientpopulasjonen samt tidligere metodevurderinger gjort i samme populasjon (22, 23).

Legemiddelverket godtar den innleverte modellen med endring til startalderen i modellen fra 61 år til 65 år.

4.1.1 Analyseperspektiv

BMS sin basecase analyse er gjort i en form for et utvidet helsetjeneste perspektiv som inkluderer direkte kostnader og helse-effekt relatert til behandling av nyrecelle karsinom, i tillegg til indirekte kostnader (reisekostnader) knyttet til tidsbruken ved infusjon og ved reise til spesialister for både pasienter og pårørende.

Modellen har en tidshorisont på 25 år. BMS mener dette er rimelig gitt at under 1 % av pasientene er estimert å være i live i modellen etter 25 år. Det er også mulig å velge andre tidshorisonter som faller mellom 1 til 25 år. Både kostnader og helsenytte diskonteres med 4 % iht. Legemiddelverkets retningslinjer (24).

Legemiddelverkets vurdering

I sin basecase har BMS valgt å beregne en timekostnad på tapt fritid og en reisetidskostnad på totalt 2 timer (1 time reise og 1 time infusjon) for omsorgspersoner. Når det gjelder pasientene er disse kostnadene lagt til under administrasjonskostnader.

Legemiddelverket mener at det ikke foreligger gode nok data til å kunne kvalitetssikre/vurdere størrelsen på tapt fritid for pasienten og pårørende. Legemiddelverket godtar likevel BMS sin tilnærming da dette har liten innvirkning på resultatene.

Diskonteringen følger Legemiddelverkets retningslinjer og godtas som den er. Tidsperspektivet på 25 år er kanskje noe langt. Langtidsoverlevelse for denne gruppen pasienter er usikker, prognosen er dårlig. Legemiddelverket har vurdert å sette ned tidshorisonten til 20 år for å samsvare med andre metodevurderinger gjort av Legemiddelverket for samme sykdomsgruppen (22). Dette har imidlertid lite å si for resultatet av den helseøkonomiske analysen, gitt Legemiddelverkets valg av parametrisering av kurver for totaloverlevelse (OS). Legemiddelverket aksepterer derfor BMS sin valg av 25 års tidshorisont og bruker dette i Legemiddelverkets hovedanalyse.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er lagt inn kostnader knyttet til de ulike helsetilstandene i modellen. Både direkte kostnader som følge av sykdommen og indirekte kostnader forbundet med tap av fritid inngår i innlevert helseøkonomisk analyse.

Legemiddelkostnader førstelinje behandling

Legemiddelprisene (eks. mva) er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase. I induksjonsfasen for nivo+ipi er legemiddelprisen per 4 ukers syklus basert på en pasientvekt på 77 kg og et doseringsregime på 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab. Dette har også blitt brukt før i BMS sin STA for andrelinjebehandling av nyrecelle karsinom som ble metodevurdert av Legemiddelverket i 2016 (25). Legemiddelkostnadene for nivo+ipi i induksjonsfasen er presentert i Tabell 16. Legemiddelkostnader for

nivolumab monoterapi i vedlikeholdsfasen er også beregnet på en lignende måte ved bruk av en vektbasert dosering. Imidlertid brukes det en fast dosering av nivolumab monoterapi (240 mg hetteglass per 4. ukes syklus) i BMS sin basecase.

En oversikt over legemiddelkostnader i vedlikeholdsfasen for nivolumab monoterapi, sunitinib og påfølgende behandlingsalternativer er gitt i Tabell 17.

Tabell 16 Legemiddelkostnader brukt i BMS sin basecase i induksjonsfasen for nivo+ipi

Treatment	Formulation per vial/cap	Vial size or tablets per pack	Unit cost per vial or pack	Acquisition cost per 4 weeks (induction phase)	Reference
Nivolumab	100 mg	1 vial	NOK 10 732,16	NOK 106 361,68	(26)
Nivolumab	40 mg	1 vial	NOK 4 312,32		(26)
Ipilimumab	50 mg	1 vial	NOK 35 701,28		(26)

Tabell 17 Legemiddelkostnader brukt i BMS sin basecase i vedlikeholdsfasen

Treatment	Formulation per vial/cap	Vial size or tablets per pack	Unit cost per vial or pack	Acquisition cost per 4 weeks (maintenance phase)	Reference
Nivolumab	100 mg	1 vial	NOK 10 732,16	NOK 51 433,28	(26)
Nivolumab	40 mg	1 vial	NOK 4 312,32		(26)
Nivolumab	240 mg	1 vial	NOK 25 716,64		Communication by BMS [a]
Sunitinib	50 mg	30 tablets	NOK 42 377,60	NOK 39 552,43	(26)
Subsequent treatment only					
Pazopanib	200 mg	90 tablets	NOK 27 988,88	NOK 26 122,95	(26)
Cabozantinib	20 mg	84 tablets	NOK 58 018,08	NOK 54 150,21	(26)

Administrasjonskostnader

Det er benyttet en administrasjonskostnad for intravenøs behandling med nivolumab på 2 438,26 NOK per infusjon. Kostnaden inkluderer administrasjon og en tidskostnad basert på DRG-koden 911B som gjelder for en poliklinisk konsultasjon forbundet med kreft i urinveiene (27), og er i samsvar med BMS sin STA for blærekreft som ble metodevurdert av Legemiddelverket i 2018 (23).

Monitoreringskostnader

Det skilles mellom monitoreringskostnader anvendt i de første 12 ukene av behandlingen og kostnader som påløper etter det for pasienter som blir behandlet med sunitinib, pazopanib eller kabozantinib. Midlertidig er nivo+ipi pasienter ikke estimert å pådra seg forskjellige monitoreringskostnader de første 12 ukene eller i påfølgende behandlingsuker. Disse antagelser er basert på uttalelser fra kliniske eksperter BMS har intervjuet.

Estimerte kostnader forbundet med monitorering er oppsummert for hver behandling i:

Tabell 18 Monitoreringskostnader - nivo+ipi

Tabell 19 Monitoreringskostnader sunitinib

Tabell 20 Monitoreringskostnader pazopanib

Tabell 21 Monitoreringskostnader kabozantinib

Tabell 18 Monitoreringskostnader - nivo+ipi

Resource name	Number required per 4 weeks		Unit cost (NOK)	Total cost (NOK)	Reference
	Treatment initiation (first 12 weeks)	Monitoring costs after first 12 weeks			
Hepatic enzymes	2	2	81,00	162,00	(28) codes: 701a and 708b
Creatinine/renal function	2	2	27,00	54,00	(28) code: 708d
Thyroid test	2	2	3 500,00	7 000,00	(29)
Total blood count	2	2	63,00	126,00	(28) code: 706f
Complete hormone panel (TSH, FT4, ACTH, Kortisol, Prolaktin, FSH, LH)	1	1	1 086,00	1 086,00	(30)

Source: (28-30)

Tabell 19 Monitoreringskostnader sunitinib

Resource name	Number required per 4 weeks		Unit cost (NOK)	Total cost (NOK)	Reference
	Treatment initiation (first 12 weeks)	Monitoring costs after first 12 weeks			
Hepatic enzymes	2	0.66	81,00	162,00	(28) codes: 701a and 708b
Creatinine/renal function	2	0.66	27,00	54,00	(28) code: 708d
Thyroid test	2	0.66	3 500,00	7 000,00	(29)
Total blood count	2	1	63,00	126,00	(28) code: 706f

Source: (28, 29)

Tabell 20 Monitoreringskostnader pazopanib

Resource name	Number required per 4 weeks		Unit cost (NOK)	Total cost (NOK)	Reference
	Treatment initiation (first 12 weeks)	Monitoring costs after first 12 weeks			
Hepatic enzymes	2	1	81,00	162,00	(28) codes: 701a and 708b
Creatinine/renal function	2	1	27,00	54,00	(28) code: 708d
Thyroid test	2	1	3 500,00	7 000,00	(29)
Total blood count	2	1	63,00	126,00	(28) code: 706f

Source: (28, 29)

Tabell 21 Monitoreringskostnader kabozantinib

Resource name	Number required per 4 weeks		Unit cost (NOK)	Total cost (NOK)	Reference
	Treatment initiation (first 12 weeks)	Monitoring costs after first 12 weeks			
Hepatic enzymes	2	1	81,00	162,00	(28) codes: 701a and 708b
Creatinine/renal function	2	1	27,00	54,00	(28) code: 708d
Thyroid test	2	1	3 500,00	7 000,00	(29)
Total blood count	2	1	63,00	126,00	(28) code: 706f

Source: (28, 29)

Kostnader forbundet med sykdomshåndtering

BMS baserer estimatene på ressursbruken i PF og PD helsetilstandene på data fra Helsedirektoratets DRG-koden 911B og estimater hentet fra Aleris. I tillegg benyttes det en engangskostnad (10 689,58 NOK) for alle pasienter når de går inn i modellen (PFS-helsetilstand). Dette er ifølge BMS fordi det forventes en forskjell i antall spesialistbesøk i løpet av modellperioden, noe som er enklere å modellere som en engangskostnad. Engangskostnaden er basert på estimater fra kliniske eksperter BMS har intervjuet (2 spesialistbesøk hver fjerde uke i de tre første 4-ukers behandlingssyklusene, og deretter 1 spesialistbesøk per 4 uke). Innleggelse i PF stadiet estimeres til å være 3 dager per 4 uke for 10 % av pasientene, mens i PD stadiet er det 5 dager for 50 % av pasientene som befinner seg i stadiet. Dette er basert på uttalelser fra kliniske eksperter BMS har intervjuet.

Tabell 22 viser ressursbruken i PF stadiet mens Tabell 23 viser ressursbruken i PD stadiet.

Tabell 22 Ressursbruken i PF stadiet

Resource name	Number required per 4 weeks	Unit cost (NOK)	Total cost (NOK)	Reference
Specialist visit	1	1 650,26	1 650,26	(27) code: 911B
Hospitalization inpatient oncology ward	3	4 364,51	1 309,35	(27) code: 319
CT scan	0,307	2 720	835,04	(31) CT with contrast

SOURCES: (27, 31)

CT: Computed tomography; PFS: Progression-free survival

Tabell 23 Ressursbruken i PD stadiet

Resource name	Number required per 4 weeks	Unit cost (NOK)	Total cost (NOK)	Reference
Specialist visit	1	1 650,26	1 650,26	(27) code: 911B
Palliative radiotherapy	0,1	2 490	249,00	(31) MR
Hospitalization inpatient oncology ward	5	4 364,51	10 911,29	(27) code: 319
CT scan	0,330	2 720	897,60	(31) CT with contrast

Source: (27, 31)

CT: Computed tomography; PD: Progressed disease

Kostnader i livets slutfase

Det benyttes en engangskostnad basert på ulike kilde for pasienter som går inn i stadiet død. Tabell 24 oppsummerer kostnader som inngår i modellen når det gjelder kostnader ved stadiet død.

Tabell 24 Kostnader i livets slutfase

Resource	Proportion of patients	Frequency	Unit cost (NOK)	Total cost (NOK)	Reference
Hospitalization (10 days)	65 %	1	57 932,95	37 656,42	(27) code: 318
Advanced health care at home (30 days)	75 %	30	427,00	9 607,50	(28) code: 2fk
Hospice care (15 days)	30 %	15	2 606,04	11 727,18	(32)
Total				58 991,10	

source: (27, 28, 32)

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

I modellen er det forutsatt at pasienter som progredierer vil behandles i henhold til norsk klinisk praksis. . Når det gjelder fordelingen av markedsandeler og potensielle alternativene for hvilken legemiddelbehandling pasientene får i begge armene etter progresjon, baserer BMS seg på anslag fra kliniske eksperter de har snakket med. Tabell 25 viser andelen pasienter som får etterfølgende behandling

samt type behandling i begge armene i BMS sin basecase. Videre viser Tabell 26 viser varigheten av etterfølgende behandling.

Tabell 25 Andel pasienter som får etterfølgende behandling og type behandling

Subsequent treatment	First-line treatment	
	N+I	Sunitinib
Nivolumab		50%
Sunitinib	25%	
Pazopanib		
Cabozantinib	75%	50%

Abbreviations: N+I=nivolumab in combination with ipilimumab

Tabell 26 Varigheten av etterfølgende behandling

Subsequent treatment	Average duration of therapy (months)	Source
Nivolumab	13,49	BMS Norway 2L RCC model
Sunitinib	12,55	BMS US 2L RCC model
Pazopanib	10,68	BMS US 2L RCC model
Cabozantinib	13,49	Assumed same as nivolumab

Kostnader tilknyttet bivirkninger

Det er inkludert kostnader og nyttetap tilknyttet bivirkninger i modellen, se avsnitt 3.4.3. De inkluderte bivirkningene som ligger til grunn for kostnadsberegningen er basert på alle observerte behandlingsrelaterte grad 3+ bivirkninger som hadde mer enn 5 % forekomst i CheckMate 214, samt uttalelse fra kliniske eksperter BMS har snakket med. Beregningen samsvarer også med BMS sin STA for hode-halskreft som ble metodevurdert i 2017 (33).

Tabell 27 Bivirkningskostnader brukt i BMS sin basecase

Adverse event	Cost item	Unit cost	Frequency	Total cost	Reference
Fatigue	Oncologist visit	1 650,26	1	1 650,26	Norwegian clinical experts, (27) code: 911B
Anaemia	Blood transfusion	3 213,67	1	3 213,67	BMS submission to NoMA for head and neck cancer, (27) code: 816R
Diarrhoea	Specialist visit (90%), emergency visit (10%)	3 674,01	1	3 674,01	Norwegian clinical experts, (27) code: 911O and 183
Hypertension	Managed with monitoring visit	N/A	N/A	N/A	Norwegian clinical experts
Hand-food syndrome	Managed with monitoring visit	N/A	N/A	N/A	Norwegian clinical experts
Neutropenia	Hospitalization inpatient care	4 364,51	1	4 364,51	BMS submission to NoMA for head and neck cancer, (27) code: 319

Indirekte Kostnader

BMS har valgt å beregne, i sin basecase, en timekostnad på tapt fritid (197 NOK) og en reisetidskostnad på totalt 2 timer (1 time reise og 1 time infusjon), noe som gir en samlet kostnad på 394 NOK per administrasjon for omsorgspersoner. For pasientene er disse kostnadene lagt til under administrasjonskostnader, noe som øker administrasjonskostnader fra 1 650 NOK til 2 044 NOK. Tabell 28 viser disse kostnadene.

Tabell 28 Kostnader forbundet med tapt fritid i BMS sin basecase

Drug	Time (hours)	Travel time (hours)	Total time (hours)	Total costs per person (NOK)	Total costs patient + caregiver per visit (NOK)
Infusion	1	1	2	394	788
Specialist visit	1	1	2	394	788

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelkostnader førstelinje behandling

Det er benyttet maks AUP ekskl. mva. for både intervensjonsbehandling og komparatorbehandling. Legemiddelprisene har stor betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen. Flere av legemidlene som inngår i analysen har LIS-priser (nivlumab, ipilimumab, sunitinib, kabozantinib og pazopanib). Legemiddelverket bruker legemiddelprisen til pazopanib (som er anbudsvinneren og dermed komparatorbehandling) som en proxy for behandling med sunitinib som er komparatoren brukt i modellen. Legemiddelverket presenterer også sin basecase analyse med både oppdaterte maks AUP og med konfidensielle LIS-legemiddelprisene.

Administrasjonskostnader

Kostnaden som ligger til grunn for intravenøs infusjon er basert på DRG-koden 911B som gjelder for poliklinisk konsultasjon forbundet med kreft i urinveiene, og som har vært brukt tidligere i BMS sin STA for blærekreft som ble metodevurdert av Legemiddelverket i 2018. Legemiddelverket vurderer at administrasjonskostnadene er håndtert på en rimelig måte og dermed godtar måten de er modellert i analysen.

Kostnader forbundet med sykdomshåndtering og monitorering

Legemiddelverket har vurdert de innsendte kostnadene og mener anslagene for både ressursbruk og enhetskostnader er basert på rimelige kilder. Det er usikkerhet i anslagene, og det hadde vært å foretrekke at det var tilgjengelig anslag direkte fra studien på både ressursbruk og enhetskostnader. Dette er normalt ikke rimelig å forvente, og tilnærmingen er derfor utbredt for å anslå norske kostnader i mangel av mer presise anslag.

Legemiddelverket vurderer BMS sin modellering av en engangskostnad når det gjelder besøk til spesialister som rimelig. Dette er fordi det forventes forskjeller i antall og tidspunktet på spesialistbesøk i løpet av modellperioden, noe som er enklere å modellere som en engangskostnad. Legemiddelverket velger derfor å akseptere de innsendte kostnadene.

Kostnader i livets slutfase

Legemiddelverket er enig med BMS om at kostnadene modellert i livets slutfase er litt høyere enn for andre sykdomsgrupper som nivolumab har indikasjon for. Legemiddelverket vurderer at modellerte kostnadene ikke har stor påvirkning på resultatet av analysen, og dermed aksepterer disse uten å vurdere dem nøyere.

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

Legemiddelkostnader er beregnet basert på antagelsen om andelen som får etterfølgende behandling samt markedsfordelingen av aktuelle legemidler. 40 % av pasientene i intervensjonsarmen (nivo+ipi) estimeres å få etterfølgende behandling hvorav 75 % får kabozantinib mens 25 % får sunitinib. I komparator armen estimeres det at 54 % får etterfølgende behandling hvorav 50 % av disse får nivolumab mens resten får kabozantinib. Legemiddelverket godtar BMS sin tilnærming til etterfølgende behandling men velger å endre markedsfordelingen i komparator armen basert på gjeldende LIS-anbud og tilbakemeldinger fra klinikerne. Legemiddelverket endrer fordelingen i egen basecase slik at de fleste pasientene får behandling med kabozantinib (85 %) og noen med nivolumab (15 %).

Kostnader tilknyttet bivirkninger

Legemiddelverket mener håndtering av bivirkningskostnadene i modellen er beskrevet tilstrekkelig. Det er noe usikkerhet knyttet til de eksakte kostnadene for håndtering av enkelte bivirkninger, men ettersom modellerte bivirkninger påvirker analysen i svært liten grad samt at disse har vært metodevurdert tidligere velger Legemiddelverket å godta innsendte kostnadene uten å undersøke dette nærmere.

Indirekte Kostnader

BMS mener at inklusjon av kostnader forbundet med tapt fritid for både pasienter og pårørende samt kostnader knyttet til reisetiden, er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket er enig at verdien av tid knyttet til reisen til/fra behandlingsstedet samt transportkostnader knyttet til dette (for både pasienter og pårørende) kan inkluderes dersom de er relevante og godt dokumenterte. Dette er spesielt relevant dersom intervensjonsbehandlingen og komparatorbehandlingen har svært ulike virkning på behandlingstider og/eller reisetider. Legemiddelverket mener at det ikke foreligger gode nok data til å kunne kvalitetssikre/vurdere størrelsen på taptfritid for pasienten og pårørende spesielt når det gjelder reisetid til spesialist. Legemiddelverket velger allikevel å godta disse kostnadene og måten de er modellert da det ikke er stor forskjeller mellom armene (ca. 8 000 NOK) eller en stor innvirkning på IKERen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 29: Diskonterte Kostnad (Per pasient) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, basert på maks AUP ekskl. mva.

	Nivolumab + ipilimumab	sunitinib	Differanse
Totale kostnader	1 981 244	1 382 942	598 302
Totale QALYs	4,221	2,779	1,441
Totale leveår	5,338	3,592	1,746
Merkostnad per vunnet QALY			415 071
Merkostnad per vunnet leveår			342 701

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

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

- Startalderen i modellen endret til 65 år
- Endret fremskrivningen av totaloverlevelse til Weibull i begge armene
- Bruk «samlet nytteverdier» for stadiet PF og PD og inkludert nyttetap knyttet til bivirkninger
- Bruk aldersjusteringen for helsenytt
- Endre markedsfordelingen i komparatorarmen ved etterfølgende behandling
- Ingen vial sharing
- Legemiddelkostnader er oppdatert til 2019 priser
- Legemiddelprisen for komparatorarmen er basert på anbudsvinneren for 2019 - pazopanib
- Bruk av LIS-priser ekskl. mva

Tabell 30: Diskonterte Kostnad (Per pasient) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, basert på maks AUP ekskl. mva.

	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader	1 787 174	1 179 202	607 972
Totale QALYs	2,999	1,913	1,087
Totale leveår	3,860	2,579	1,281
Merkostnad per vunnet QALY			559 464
Merkostnad per vunnet leveår			474 615

Tabell 31 Diskonterte Kostnad (Per pasient) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, basert på LIS-AUP ekskl. mva.

	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	2,999	1,913	1,087
Totale leveår	3,860	2,579	1,281
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

For detaljerte scenarionalyser, se appendiks 2.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for nivolumab, ipilimumab, sunitinib, pazopanib og kabosantinib (pris)
- Hvilken behandling pasientene får ved progresjon
- Ekstrapolering av totaloverlevelse
- Når pasienter med vedvarende effekt avslutter behandlingen med nivolumab

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab sammenlignet med pazopanib:

559 464 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP

████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med LIS-pris (AUP) for alle legemidler som inngår i analysen.

474 615 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

██████████ per vunnet leveår med LIS-pris (AUP) for alle legemidler som inngår i analysen.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser presentert i Appendiks 3: Budsjettberegninger har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kombinasjonsbehandlingen opdivo + yervoy (nivolumab + ipilimumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 71 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Med basis i legemiddelpriser fra LIS AUP inkl. merverdiavgift vil dette reduseres til om lag [REDACTED] NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte: Effekten av nivolumab og ipilimumab hos pasienter med metastatisk nyrecellekreft og intermediær eller dårlig prognose er dokumentert basert på en direkte sammenlignende studie mellom disse legemidlene og sunitinib. Det er ikke vist om pasientene kunne fått lik effekt av nivolumab alene, men dette er ikke relevant for denne metodevurderingen.

På tidspunkt for analysen i den innsendte studien var under halvparten av pasientene døde i intervensjonsarmen. Dette gjør at overlevelsen må fremskrives, og denne fremskrivingen er, som alltid, usikker og skjønnspreget. Dersom det viser seg at Legemiddelverkets valg av fremskriving er for konservativt når det kommer oppdaterte data, vil dette medføre at kostnadseffektiviteten til denne kombinasjonen blir bedre.

Basert på det gjeldende LIS-anbudet, har Legemiddelverket brukt kostnader til pazopanib i vår hovedanalyse. Siden effekten mellom pazopanib og sunitinib er antatt å være likeverdig, har Legemiddelverket valgt å bruke effektdata for sunitinib direkte fra den innsendte studien.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk: Legemiddelverket har lagt til grunn at alle pasienter som fortsatt er progresjonsfrie og står på behandling etter to år seponerer behandlingen med nivolumab. Videre er det lagt til grunn at ingen pasienter vil starte opp igjen om de senere får progresjon. Dette er basert på tilbakemeldinger fra klinikere, men dette er fortsatt usikkert gitt den begrensede erfaringen med en slik behandlingsstrategi. Legemiddelverket har også, basert på tilbakemeldinger fra klinikerne, lagt til grunn at pasienter på pazopanib vil fortsette behandling til progresjon, også utover to år. Siden disse legemidlene har ulike virkemekanismer, mener Legemiddelverket at dette er realistisk. Dersom pasienter får behandling med nivolumab utover to år, eller ny behandling med nivolumab ved progresjon, vil kostnadseffektiviteten bli dårligere.

Det finnes flere behandlingsalternativer ved nyrekreft, og mange av dem inngår i LIS-anbudet. Både valg av komparator og etterfølgende behandling i denne saken har vært påvirket av de gjeldende LIS-anbefalingene. Det samme gjelder mange av legemiddelprisene, og resultatet av nye LIS-anbud vil kunne påvirke resultatet av denne metodevurderingen.

Legemiddelverket vurderer at avansert nyrecelle karsinom er en alvorlig sykdom og har estimert et absolutt prognose tap (APT) på 13,7 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet: Den største usikkerheten er knyttet til fremskrivingen av overlevelse. Dette er imidlertid som forventet, gitt at forventet median overlevelse er nokså lang, og at man derfor hadde PFS som primærendepunkt i studien. Videre er det noe usikkerhet knyttet til antagelsene om dagens og fremtidens kliniske praksis, både når det gjelder behandlingens lengde og valg av etterfølgende behandling. Legemiddelverket mener likevel at usikkerheten ikke er større enn det som kan forventes og aksepteres for denne indikasjonen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger: Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasientpopulasjonen med kombinasjonsbehandlingen nivolumab og ipilimumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 71 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret (maks AUP). Med basis i

legemiddelpriser fra LIS AUP inkl. merverdiavgift vil dette reduseres til om lag [REDACTED] NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 15-11-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Bjørn Oddvar Strøm
David Mwaura

REFERANSER

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2016 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>.
2. Urology EAo. Guideline Renal Cell Carcinoma 2018 [Available from: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft 2015 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/685/Nyrekreft-handlingsprogram-med-retningslinjer-IS-2364.pdf>.
4. Onkolex. Nyrekreft [Available from: <http://oncolex.no/Nyre?lg=print>.
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Opdivo. 2019.
6. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Yervoy. 2019.
7. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917-27.
8. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591-7.
9. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2018.
10. Sykhusinnkjøp dl. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 2019 [Available from: [https://sykhusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%201907\)%20og%20kolonistimulerende%20\(LIS1910\)%20legemidler%202019.pdf](https://sykhusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%201907)%20og%20kolonistimulerende%20(LIS1910)%20legemidler%202019.pdf).
11. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fracon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2016;65:102-8.
12. Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2018;70:127-37.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(8):722-31.
14. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(14):1277-90.
15. European Medicines Agency. Assessment report 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

16. National Cancer Institute. SEER*Explorer [Available from: https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=72&data_type=4&graph_type=5&compareBy=sex&series=stage&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&chk_race_1=1&chk_age_range_1=1&chk_stage_106=106&advopt_precision=1&showDataFor=race_1_and_age_range_1.
17. Cella D, GrÅ¼nwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. American Society of Clinical Oncology; 2018.
18. Ara R, Wailoo AJ. NICE DSU Technical Support Document 12: The use of health state utility values in decision models. In: NICE, editor. 2011.
19. Burstrm K, Johannesson M, Diderichsen FJQolr. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. 2001;10(7):621-35.
20. Sun S, Irestig R, Burstrm B, Beijer U, Burstrm KJSjoph. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. 2012;40(2):115-25.
21. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MPJCMr, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. 2010;26(5):1091-6.
22. Legemiddelverk S. Kabozantinib (Cabometyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. 2019.
23. Legemiddelverk S. Nivolumab (Opdivo) til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.; 2018.
24. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. Statens Legemiddelverk; 2018.
25. Legemiddelverk S. Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. 2016.
26. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk Oslo2018 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>.
27. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2018. 2017.
28. Den norske legefrening. Normaltariff for fastleger og legevakt 2017-2018. 2017.
29. Aleris Rntgen. Pris ultralyd, skjoldbruskkjertel 2018 [Available from: <https://www.alerisrontgen.no/undersokelser/ultralyd/pris-ultralyd/>.
30. Oslo Universitetssykehus. Prisliste for analyser og arbeid utført ved Avdeling for medisinsk biokjemi, OUS. 2017 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Forskningsst%C3%B8tte/Prisliste%20MBK%2020170929.xls>.
31. Aleris Rntgen. Prisliste Oslo City 2018 [Available from: <https://www.alerisrontgen.no/oslo-city/priser/>.
32. Johansen I, Lindbak M, Stanghelle JK, Brekke M. Independence, institutionalization, death and treatment costs 18 months after rehabilitation of older people in two different primary health care settings. BMC Health Services Research. 2012;12(400).
33. Legemiddelverk S. Nivolumab (Opdivo) for the treatment of recurrent or metastatic platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. 2017.
34. Krefregisteret. Cancer in Norway 2016: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2016.

APPENDIKS 1 SCENARIOANALYSER

For å belyse effekten av noen av valgene man kunne gjøre i modellen, har Legemiddelverket gjennomført scenarioanalyser. Alle analysen er gjennomført med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse med maksimal AUP uten mva, og ved at alle andre parametere er beholdt som i denne analysen.

I tillegg til de parametrene som er vist under er legemiddelkostnader viktige i analysen. Priser på de ulike legemidlene som inngår i analysen, både som intervensjon, komparator og etterfølgende behandling er avhengig av LIS-anbudet. For komparator og etterfølgende behandling vil også valg av legemiddel avhenge av LIS-anbudet. Siden rabattnivået er ulikt for ulike produkter, mener Legemiddelverket at en scenarioanalyse av etterfølgende behandling er lite informativ ved maksimal AUP, og velger derfor å ikke vise denne.

I tabellene under er firmaets base case i *kursiv* og Legemiddelverkets hovedanalyse i **fet skrift**.

Ekstrapoleringer

PFS	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER	Endring fra SLVs basecase
Eksponentiell	kr 652 522	1,08	kr 605 172	8 %
Weibull	kr 635 446	1,08	kr 587 669	5 %
Log-normal	kr 607 972	1,09	kr 559 464	0 %
Log-logistisk	kr 602 489	1,09	kr 553 911	-1 %
Gompertz	kr 531 796	1,10	kr 483 044	-14 %
Generalisert gamma	kr 543 706	1,10	kr 494 857	-12 %
Gamma	kr 640 870	1,08	kr 593 252	6 %

OS	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER	Endring fra SLVs basecase
Eksponentiell	kr 600 519	1,05	kr 571 728	2 %
Weibull	kr 607 972	1,09	kr 559 464	0 %
<i>Log-normal</i>	<i>kr 660 836</i>	<i>1,30</i>	<i>kr 506 490</i>	<i>-9 %</i>
Log-logistisk	kr 657 652	1,31	kr 503 806	-10 %
Gompertz	kr 589 368	1,00	kr 588 298	5 %
Generalisert gamma	kr 601 911	1,06	kr 567 490	1 %
Gamma	kr 608 724	1,09	kr 559 579	0 %

Behandlingslengde	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER	Endring fra SLVs basecase
Ekspontiell	kr 700 553	1,09	kr 644 659	15 %
Weibull	kr 641 396	1,09	kr 590 222	5 %
Log-normal	kr 538 171	1,09	kr 495 233	-11 %
Log-logistisk	kr 559 551	1,09	kr 514 907	-8 %
Gompertz	kr 586 735	1,09	kr 539 923	-3 %
Generalisert gamma	kr 607 972	1,09	kr 559 464	0 %
Gamma	kr 655 843	1,09	kr 603 517	8 %

Som vi kan se av tabellene er det nokså små utslag ved endringer i de ulike parametriseringsvalgene. Dette skyldes i noen grad at kostnadene også øker når det antas bedre effekt. Dette er spesielt tydelig for OS, hvor det er en nokså betydelig økning både i kostnader og QALYs ved bruk av log-normal.

Tid til seponering av nivolumab

Tabellen under viser effekten av å seponere pasienter som har vedvarende effekt nivolumab og ipilimumab ved ulike tidspunkter. Det antas at effekten ikke vil bli påvirket.

Behandlingslengde	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER	Endring fra SLVs basecase
1 år	kr 368 673	1,09	kr 339 258	-39 %
2 år	kr 607 972	1,09	kr 559 464	0 %
3 år	kr 750 601	1,09	kr 690 714	23 %
5 år	kr 905 107	1,09	kr 832 892	49 %
Ingen begrensning	kr 1 051 962	1,09	kr 968 031	73 %

Som vi ser av tabellen over påvirkes kostnadseffektiviteten sterkt av hvor lenge pasienter med vedvarende effekt får behandling med nivolumab.

Bivirkninger

Bivirkninger i modellen	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER	Endring fra SLVs basecase
Sunitinib	kr 607 972	1,09	kr 559 464	0 %
Pazopanib	kr 608 454	1,02	kr 595 226	6 %

I modellen har BMS lagt inn mindre bivirkninger for pazopanib enn sunitinib. Som nevnt over mener Legemiddelverket at disse er sammenlignbare også for bivirkninger, men effekt er likevel ikke veldig stor.

Livskvalitetsvekter

	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER	Endring fra SLVs basecase
Armspesifikke, både før og etter progresjon	kr 607 972	1,13	kr 539 042	-4 %
<i>Armspesifikke før progresjon, felles etter</i>	<i>kr 607 972</i>	<i>1,08</i>	<i>kr 562 480</i>	<i>1 %</i>
Felles nyttervekter, med aldersjustering	kr 607 972	1,09	kr 559 464	0 %
Felles nyttevekter, uten aldersjustering	kr 607 972	1,09	kr 559 464	0 %

Som vi ser gir aldersjustering i praksis svært liten utslag på ICER. Valg av behandlingsspesifikke nyttevekter gir en litt lavere ICER, og mer hvis man antar at nyttevektene er forskjellige både før og etter progresjon. Forskjellene er generelt små.

Alder

Alder påvirker både overlevelse og livskvalitet i modellen. Effektene vises under:

Alder	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	ICER	Endring fra SLVs basecase
50	kr 608 274	1,10	kr 554 930	-1 %
55	kr 608 274	1,10	kr 554 929	-1 %
60	kr 608 309	1,10	kr 555 464	-1 %
61	<i>kr 608 331</i>	<i>1,09</i>	<i>kr 555 827</i>	<i>-1 %</i>
65	kr 607 972	1,09	kr 559 464	0 %
70	kr 602 390	1,05	kr 575 355	3 %
75	kr 569 443	0,88	kr 650 423	16 %

Som vi ser har alder lite å si for kostnadseffektiviteten, med mindre vi antar at pasientgruppen er betydelig eldre i gjennomsnitt enn det Legemiddelverket har lagt til grunn. Alder påvirker også alvorlighetsberegninger, som ikke er vist her.

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med sunitinib.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen $A = 65$ år. Kilder for alder er basert på informasjon fra kliniske eksperter samt Kreftregisteret (1). BMS har levert dokumentasjon basert på CheckMAte 214 som hadde en gjennomsnittsalder på 61. Legemiddelverket velger å bruke 65 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)³ og Burström et al (2001)⁴. Tabell 33 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over. I dette tilfelle vil det ved 65 års alder være en gjennomsnittlig forventet 15,8 år kvalitetsjusterte gjenværende leveår.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen. Dette tallet er usdikontert 2,056 QALY.

² SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

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

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

4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 32: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	15,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	2,06
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,74

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 13,74 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under **Feil! Fant ikke referansekilden.** viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

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

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

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

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

Tabell 33: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

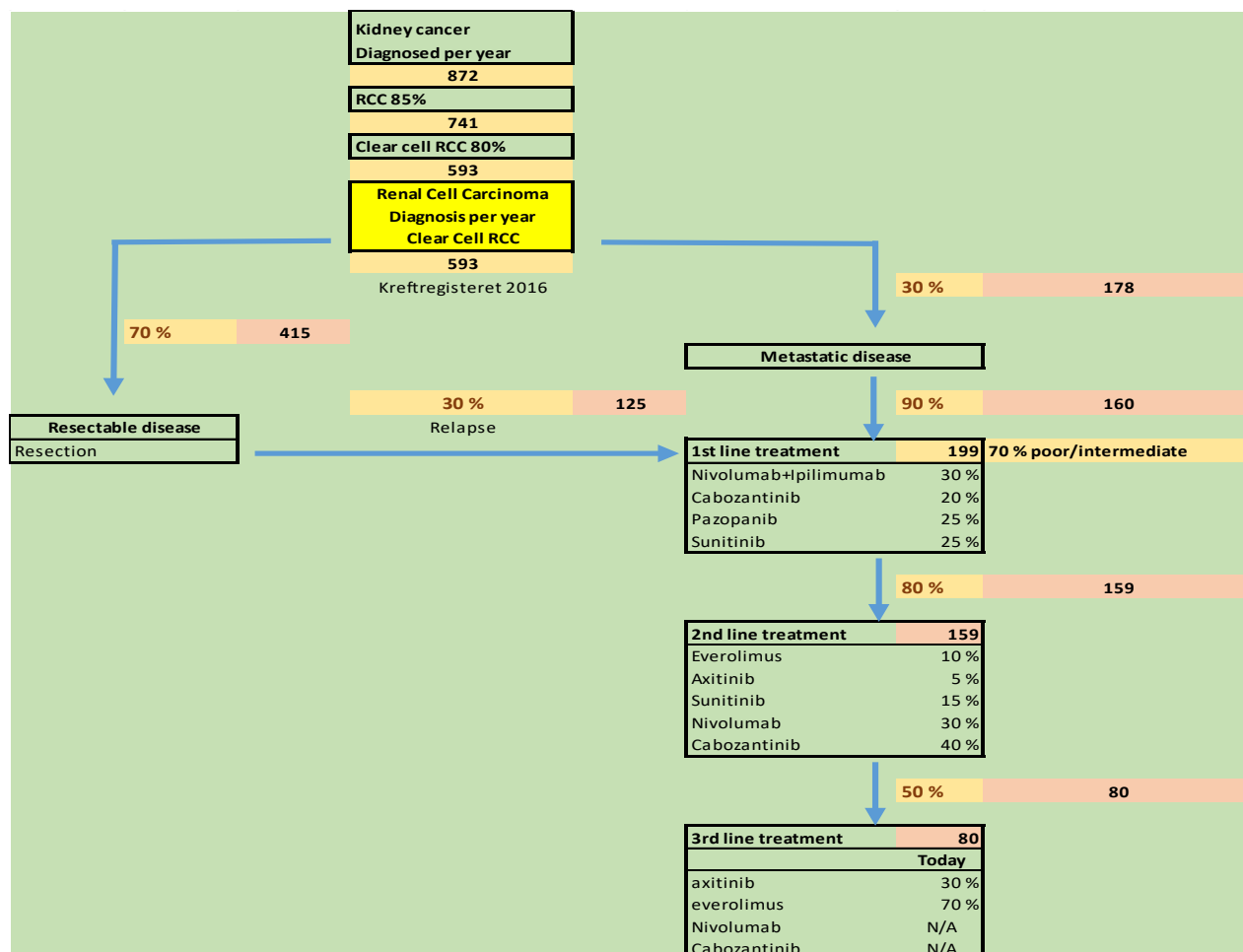
Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten i denne omgang. Dette fordi vi mener at beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor betydning budsjettmessig. Administrasjonskostnader forbundet med kombinasjonsbehandlingen nivolumab og ipilimumab er høyere enn for komparator armen (som konsekvens av formuleringen), men Legemiddelverket mener likevel at kostnadene er små sammenliknet med legemiddelkostnadene.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I innlevert dokumentasjon anslås det i budsjettberegningene at det vil være ca. 285 pasienter årlig som får behandling for lokal avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) i 1. linje. Videre anslås det at pasienter med «poor/intermediate risk» som er aktuelle for behandling med kombinasjonen nivo+ipi er om lag 200 pasienter per år. Kilder for pasientanslagene er hentet blant annet fra kreftregisteret (34). diagrammet under viser antagelsene som BMS har gjort samt kildene det baseres på.



Figur 9 Anslag antall pasienter aktuelle for behandling

Tallet på estimerte aktuelle pasientpopulasjon støttes også av norske klinikere og har blitt brukt i en tidligere metodevurdering Legemiddelverket har vurdert (22). Videre anslår BMS en årlig pasientøkning på 2 %. Legemiddelverket godtar pasienttallet og bruker dette i budsjettberegningene.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med kombinasjonsbehandlingen med opdivo + yervoy (nivolumab + ipilimumab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 34. Dette gjelder for situasjonen der opdivo + yervoy besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 35.

Tabell 34 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med opdivo + yervoy og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom opdivo + yervoy tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kombinasjonsbehandling opdivo + yervoy (Nivolumab + Ipilimumab)	80	91	104	116	129
Sutent (Sunitinib)	60	56	52	48	43
Votrient (Pazopanib)	60	56	52	48	43

Tabell 35 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med opdivo + yervoy og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom opdivo + yervoy ikke tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kombinasjonsbehandling opdivo + yervoy (Nivolumab + Ipilimumab)	0	0	0	0	0
Sutent (Sunitinib)	100	102	104	106	108
Votrient (Pazopanib)	100	102	104	106	108

I følge norsk klinisk praksis (kapitell 1.4.2) er det per dags dato 6 substanser som har indikasjon for aktuelle førstelinjebehandling: tivozanib, pazopanib, sunitinib, bevacizumab med interferon og temsirolimus samt immunterapi med kombinasjonen ipilimumab og nivolumab. I norsk klinisk praksis består standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft av tyrosinkinasehemmere - sunitinib eller pazopanib. Sunitinib var mest brukt av norske sykehus i 2018 grunnet de da gjeldene LIS anbefalinger. I de LIS-anbefalingene som gjelder i dag er pazopanib anbefalt. I denne metodevurderingen har Legemiddelverket valg å bruke pazopanib som en proxy også for pasienter som får sunitinib når det gjelder vurderingen av kostnader og effekt. Legemiddelverket velger å gjøre det samme også når det gjelder budsjettberegningene da dette muliggjør bruk av den innleverte helseøkonomiske analysen. Dette betyr at pasienter som får enten pazopanib eller sunitinib settes sammen slik at pasientantallet i år 5 blir 216.

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket velger å hente utgifter per pasient per år de første 5 årene fra Legemiddelverkets hovedanalysen – se kapitell 4.2.2. I tillegg beregnes det insidens på 2 % per år fra år 2, som i BMS sin anatagelsen. Disse nye pasienter får samme sykdomsutvikling og behandling som pasienter som starter i år 1. for legemiddelkostnadene beregner Legemiddelverket to scenarier, et basert på maks AUP og et med LIS priser. Videre, for å få samsvar med den helseøkonomiske modellen og budsjettet benyttes det legemiddel behandlingens lengden og doseringen brukt i modellen. Behandlingsvarigheten ved behandling med kombinasjonen opdivo + yervoy beregnes til 11,94 måneder mens varigheten for behandling med pazopanib beregnes til 9,66 måneder.

Beregningene inkluderer merverdiavgift og er uten diskontering.

Tabell 36 Legemiddelutgifter per år – dersom kombinasjonsbehandling med opdivo + yervoy blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kombinasjonsbehandling opdivo + yervoy (Nivolumab + Ipilimumab)	68 697 445	78 143 343	89 306 678	99 611 295	110 774 630
Votrient (pazopanib)	36 784 351	34 332 061	31 879 771	29 427 481	26 362 118

Tabell 37 Legemiddelutgifter per år – dersom kombinasjonsbehandling med opdivo + yervoy IKKE blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kombinasjonsbehandling opdivo + yervoy (Nivolumab + Ipilimumab)	0	0	0	0	0
Votrient (pazopanib)	61 307 251	62 226 860	63 759 541	64 985 686	65 905 295

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden (maks AUP inkl. merverdiavgift) er presentert i Tabell 38.

Tabell 38 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
opdivo + yervoy (Nivolumab + Ipilimumab) blir innført	105 481 796	112 475 404	121 186 449	129 038 776	137 136 748
opdivo + yervoy (Nivolumab + Ipilimumab) ikke innført	61 307 251	62 226 860	63 759 541	64 985 686	65 905 295
Budsjettvirkning av anbefaling	44 174 544	50 248 544	57 426 907	64 053 089	71 231 452

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kombinasjonsbehandlingen opdivo + yervoy (nivolumab + ipilimumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 71 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Med basis i legemiddelpriser fra LIS AUP inkl. merverdiavgift vil dette reduseres til om lag [REDACTED] NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

APPENDIKS 4: 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 behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

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

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

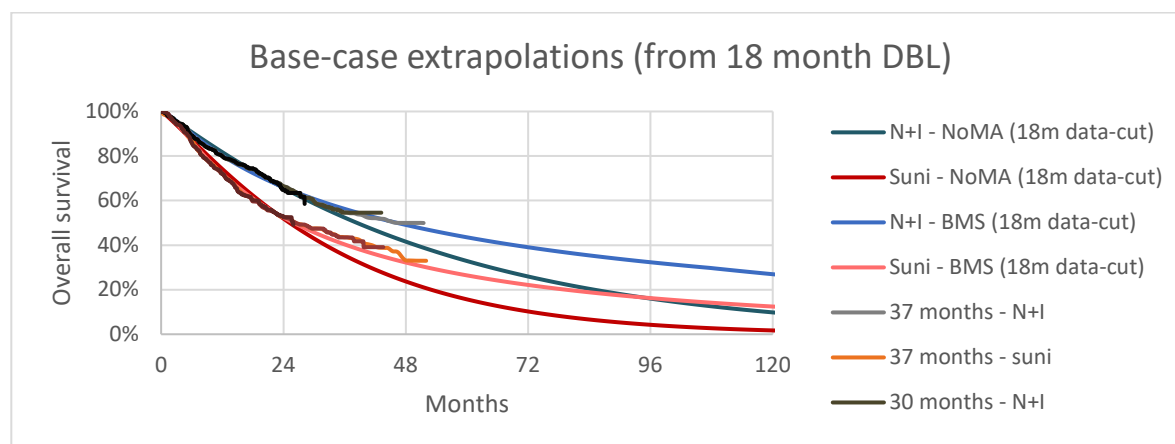
Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen.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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Det bør være konsistens i sentrale forutsetninger mellom metodevurderinger innenfor samme indikasjon med samme komparator. Basert på en gjennomsnittsalder på 65 år får man en alvorlighetsgrad på 14,3 i metodevurderingen av kabozantinib og 13,7 i metodevurderingen av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. Siden kabozantinib har vært til Beslutningsforum med en alvorlighetsgrad på 14,3 bør den samme alvorlighetsgraden legges, da komparator er lik.

Legemiddelverkets valg av Weibull for ekstrapolering av OS mangler etter BMS sitt syn begrunnelse og klinisk plausibilitet. Som figuren under viser, passer SLVs valg av ekstrapolering svært dårlig med data for langtidsoverlevelse fra CheckMate 214, og medfører en betydelig undervurdering av langtidsoverlevelse for både nivo+ipi-armen og sunitinib-armen. Log-normal ekstrapolering som var valgt av BMS, ser ut til å i langt større grad predikere langtidsoverlevelse, selv om den undervurderer OS for sunitinib-armen noe.



Praksisen med valg av kurver som viser seg å undervurdere langtidsoverlevelse, gjaldt også for vurderingen av nivolumab for andrelinje RCC der ekstrapoleringen valgt av Legemiddelverket hadde dårlig statistisk tilpasning til langtidsdataene, som figuren under viser.

