

Oppdatering av hurtig metodevurdering

Bestilling ID2017_012

Nivolumab (Opdivo) til
andrelinjebehandling av
avansert nyrecellekarsinom

Vurdering av oppdatert
dokumentasjon av overlevelsesdata
og helseøkonomiske analyser

22-02-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

NOTAT

Bakgrunn

Beslutningsforum vedtok på sitt møte 14.11.2016 at nivolumab (Opdivo®) ikke innføres til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

I beslutningsgrunnlaget inngikk en hurtig metodevurdering (14.10.2016) utført av Statens legemiddelverk, hovedsakelig basert på innsendt dokumentasjon fra MT-innehaver for Opdivo, BMS (1).

I metodevurderingen var konklusjonen at «*andrelinjebehandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom med nivolumab ikke kan regnes som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med everolimus, verken ved dagens maksimalpris eller ved tilbudt LIS-pris (for lungeindikasjonen) for nivolumab.*»

I januar 2017 leverte BMS inn et pristilbud for nivolumab i anbudskonkurranse holdt av Sykehusinnkjøp HF Legemidler. Den tilbudte prisen vil være gjeldende LIS-pris fra 15.2.2017. Statens legemiddelverk oppdaterte beregningene av kostnad per QALY med den nye LIS-prisen 18.1.2017. Konklusjonen var at nivolumab fortsatt ikke kunne anses som kostnadseffektiv andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Statens legemiddelverk mottok 3.2.2017 oppdaterte studiedata fra BMS. Den hurtige metodevurderingen som ble ferdigstilt av Legemiddelverket den 14.10.2016, var basert på data fra CheckMate 025 med minimum 14 måneder oppfølging. Det foreligger nå resultater med minimum 26 måneder oppfølging fra studien. BMS har levert en samlet dokumentasjonspakke som kan ligge til grunn for en oppdatering av den hurtige metodevurderingen av nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Denne rapporten inneholder Legemiddelverkets vurdering av den oppdaterte dokumentasjonen og revurdering av kostnadseffektiviteten av nivolumab i lys av de oppdaterte dataene fra CheckMate-025-studien og oppdatert LIS-pris på nivolumab. Vi vil i denne oppdateringen kortfattet presentere vurderingene og analysene som er oppdatert. For mer utførlig beskrivelse av data, metode m.m. henvises til den opprinnelige metodevurderingen (1).

Data for klinisk effekt

Det er levert oppdaterte, mer modne effektdata for total- og progresjonsfri overlevelse fra CheckMate 025-studien (2). Oppdaterte data bekrefter opprinnelige resultater basert på 14 måneders oppfølging for total- og progresjonsfri overlevelse (interim analyse CheckMate 025, juni 2015). Hovedresultater fra interim analyse (14 måneders oppfølging) og oppdatert analyse (26 måneders oppfølging) vises i tabell 1.

Tabell 1: Sammenligning av resultater for hhv. 14 (3) og 26 (2) måneder minimum oppfølging.

Utfallsmål	14 måneder oppfølging (Juni 2015 datalock)		26 måneder oppfølging (Mai 2016 datalock)	
	Nivolumab	Everolimus	Nivolumab	Everolimus
Median OS	25.0 (95% CI, 21.8 to not estimable [NE]) months	19.6 (95% CI, 17.6-23.1) months;	26.0 (95% CI, 22.2-29.6) months	19.7 (95% CI, 17.6-22.3) months
Hazard ratio OS (HR)	0.73 (98.5% CI, 0.57-0.93); <i>P</i> = 0.002		0.73 (95% CI, 0.61-0.88); <i>P</i> = 0.0006;	
Median PFS	4.6 (95% CI, 3.7-5.4) months	4.4 (95% CI, 3.7-5.5) months;	*	*
Hazard ratio PFS (HR)	0.88 (95% CI, 0.75-1.03); <i>P</i> = 0.11;		*	
Responstrater (ORR)	25%	5%	26%	5%
Odds Ratio (OR)	5.98; 95% CI, 3.68-9.72; <i>P</i> < 0.001;		6.13 (95% CI, 3.77-9.95); <i>P</i> < 0.0001;	
Alle bivirkninger	79%	88%	79%	88%
Alvorlige bivirkninger grad 3 og 4	19%	37%	20%	37%
Etterfølgende behandling hos de som var randomisert til everolimus	63% fikk etterfølgende behandling. De mest vanlige var axitinib (36%), pazopanib (16%) og sorafenib (9%). 2% fikk anti PD-1.		67% fikk etterfølgende behandling. De mest vanlige var axitinib (39%) og pazopanib (16%). 11% fikk anti PD-1.	

*Ikke rapportert i vedlegg 1 eller Plimack 2016, men inkludert i figur 3 og i den økonomiske modellen

De kliniske dataene for overlevelse og PFS er mer modne og bekrefter resultater fra den opprinnelige studien. Den gir riktignok ikke grunnlag for endring i valg av parametrisering av forventet overlevelsesgevinst utover studieperioden. Oppdaterte resultater stemmer godt med tidligere antatt effektstørrelse på reduksjon av risiko for død (OS) basert på 14 måneders oppfølging (interim analyse, juni 2015) og ekstrapolering utover studieperioden.

Kostnadseffektivitetsanalyser

Oppdaterte data fra CheckMate 025 ble brukt som grunnlag for oppdaterte analyser med den økonomiske modellen. Under vises forutsetninger og resultater for de oppdaterte analysene.

BMS sin hovedanalyse

Det er brukt samme forutsetninger og samme valg av parametriseringer som i BMS sin opprinnelige analyse, bortsett fra:

- Parametriseringer er gjort med de nye 26 måneders oppfølgingsdata istedenfor med de opprinnelige 14 måneders oppfølgingsdata.
- Noen pasienter får nivolumab som påfølgende behandling etter everolimus

Dette gir følgende resultater ved dagens maksimalpris for nivolumab:

Tabell 2: BMS sin hovedanalyse ved maksimalpris for nivolumab. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall

	Nivolumab	Everolimus	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 289 906	510 848	779 058
Totale QALYs	2,780	2,109	0,670
Totale leveår	3,517	2,787	0,730
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 162 111		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 067 186		

Legemiddelverket sin hovedanalyse

Det er brukt samme forutsetninger og samme valg av parametriseringer som i Legemiddelverkets opprinnelige analyse, bortsett fra:

- Parametriseringer er gjort med de nye 26 måneders oppfølgingsdata istedenfor opprinnelige 14 måneders oppfølgingsdata.

Dette gir følgende resultater ved dagens maksimalpris for nivolumab:

Tabell 3: Legemiddelverkets hovedanalyse ved maksimalpris for nivolumab. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall

	Nivolumab	Everolimus	Differanse
Totale kostnader (NOK)	993 000	476 000	518 000
Totale QALYs	2,076	1,687	0,389
Totale leveår	2,665	2.189	0,476
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 330 000		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 087 000		

Dersom en – som BMS i sin oppdaterte hovedanalyse - også antar at noen pasienter får nivolumab som påfølgende behandling etter everolimus, blir merkostnad per kvalitetsjusterte leveår 1 303 000 NOK og merkostnad per vunnet leveår 1 065 000 NOK. Denne forutsetningen betyr i seg selv altså relativt lite for resultatet.

Med gjeldende LIS-pris for nivolumab er merkostnad per kvalitetsjusterte leveår [REDACTED], og merkostnad per vunnet leveår [REDACTED] i Legemiddelverkets oppdaterte hovedanalyse.

Legemiddelverket konkluderer at andrelinjebehandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom med nivolumab kan regnes som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med everolimus ved dagens LIS-pris for nivolumab, gitt sykdommens alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk nivolumab ved behandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling vil være om lag [REDACTED] NOK i år fem, med de nye LIS-prisene.

Statens legemiddelverk, 22-02-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)

Enhetsleder

Morten Aaserud

Anja Schiel

Helle Endresen

Referanser

1. Statens Legemiddelverk. Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom 2016. Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/helseokonomiske-rapporter>.
2. Plimack ER, Motzer RJ, Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, et al., editors. Two-year efficacy and safety update from the phase III CheckMate 025 study of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). BJU INTERNATIONAL; 2016: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine. 2015;373(19):1803-13.