

Adjuvant behandling av melanom stadium III & IV

Bakgrunn

Legemiddelverket har jobba med tre hurtige metodevurderingar for adjuvant behandling av melanom etter fullstendig reseksjon. Dokumentasjonspakkar for Keytruda (pembrolizumab), Opdivo (nivolumab) og Tafinlar i kombinasjon med Mekinist (dabrafenib og trametinib) vart mottekne 05.07.18, 07.08.18 og 12.10.18. I samråd med helseføretaka, har Legemiddelverket greia ut sakene parallelt, til trass for ulikskapar i metodologi og tilgjengelege data. Resultat og vurderingar blir oppsummert i dette dokumentet.

Adjuvant behandling

Adjuvant behandling er tilleggsbehandling etter primærbehandling, i dette tilfelle kirurgi, for å redusere risikoen for tilbakefall av kreft og dermed auka sjukdomsoverleving. I Noreg finst det fire terapiregimer med marknadsføringsløyve for adjuvant behandling av melanom, med indikasjonar for ei heterogen gruppe pasientar i stadia III og IV, med og utan BRAF-mutasjonar. Felles for alle er indisert behandling i inntil 12 månader etter fullstendig reseksjon. Behovet for adjuvant behandling i melanom er stort: i 2010 vart det vist at 5-års tilbakefallsfri overleving for stadia IIIA, IIIB og IIIC var 63 %, 32 % og 11 % (1).

PD-1-hemmarane nivolumab og pembrolizumab har same verknadsmekanisme og er negative regulatorar av immunresponsen. Dabrafenib gitt i kombinasjon med trametinib er målretta behandling ved BRAF-mutasjon i tumor, som fører til redusert angiogenese, bremsar celledeling og aukar apoptose. Den fjerde behandlinga er interferon-alpha, eit pleiotropisk cytokin med uvisst verknadsmekanisme i kreftbehandling. Behandlinga blir ikkje brukt i Noreg og blir ikkje omtalt i dette notatet.

Datagrunnlag/PICO

Tre store, randomiserte, dobbeltblinda studiar med til saman over 3200 pasientar som har fått adjuvant behandling i inntil 12 månader, dannar datagrunnlaget for metodevurderingane. Pasientane er, ved datakutt brukt i innsendte dokumentasjonspakkar, følgt opp i 18 (Keynote-054, pembrolizumab), 24 (CheckMate-238, nivolumab) og 36 månader (COMBI-AD, dabrafenib i kombinasjon med trametinib). I tillegg finst det 5-års oppfølgingsdata frå CA184-029 (ipilimumab vs observasjon), som inkluderte 476 pasientar i placebogruppa ved baseline. COMBI-AD og Keynote-054 har begge placebo, dvs. observasjon, som komparator, medan CheckMate-238 har ipilimumab som komparator, sjå Tabell 3 for oversikt over studiane.

Det norske fagmiljøet har vore aktive deltakarar i fleire av dei kliniske utprøvingane, og studiepopulasjonane er i all hovudsak representative for norsk klinisk praksis, med eit par unntak. Studiepasientane er generelt yngre (5-10 år) og i betre form enn pasientane som truleg vil få tilbod om behandling i norsk klinisk kvardag. Handlingsprogrammet (2) har laga ei tilråding for eventuell bruk av adjuvant behandling i norsk klinisk praksis.

Pasientgrunnlaget i Noreg

Med utgangspunkt i talet på nye melanomtilfelle i 2016 (n=2114) frå Kreftregisteret, ein forventa auke i insidens på 2,8 % [Kreftregisteret, 12, 13], og fordeling av pasientar i stadium (6 % stadium III og 50 % av desse med BRAF-mutasjon, og 8,8 % stadium III og IV), er forventa utvikling av pasientgrunnlaget for dei tre adjuvante behandlingane, uavhengig av kvarandre, som i Tabell 1. Dei

aller eldste pasientane med uttalt komorbiditet (ca. 10-20 % av pasientane) vil ikkje vere aktuelle for adjuvant behandling.

Tabell 1: Estimert pasientgrunnlag for kvart legemiddel, uavhengig av kvarandre, år 1 til 5

	Aktuell behandling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Insidens melanom		2 297	2 361	2 427	2 495	2 565
Stadium III	Pembrolizumab	124	127	131	135	139
Stadium III BRAF-mutasjon	Dabrafenib+ trametinib	62	64	66	67	69
Stadium III&IV	Nivolumab	182	187	192	198	203

Det er uvisst kor stor den faktiske pasientpopulasjonen vil vere, og det er noko skilnad i anslaga Legemiddelverket har fått frå fagmiljøet og frå Kreftregisteret.

Dosering og administrasjon

Pembrolizumab og nivolumab blir begge gitt som intravenøs infusjon. Dabrafenib og trametinib er tablettar. Preparata doserast som skildra i Tabell 2.

Tabell 2: Dosering ved adjuvant behandling

	Dosering
Pembrolizumab	200 mg q3w eller 400 mg q6w
Nivolumab	3 mg/kg q2w
Dabrafenib+trametinib	150 mg bid + 2 mg qd

q3w: kvar 3.veke, bid: 2 gonger dagleg, qd: 1 gong dagleg

Godkjent indikasjon er behandling i 12 månader, og gitt erfaringane frå dei kliniske studiane og tilbakemeldingar frå fagmiljøet, er 12 månaders behandlinglengde realistisk i norsk klinisk praksis. Det er eit visst sannsyn for at terskelen er lågare for å avslutte adjuvant behandling grunna biverknader enn ved aktiv sjukdom. Median behandlinglengde i CheckMate-238 var 11,5 månader, og 19,6 dosar. I Keynote-054 fekk pasientane gjennomsnittleg 14 dosar. I COMBI-AD fekk 38 % av ulike grunnar redusert dosen, og årleg kumulativ dose svarte til 238 dagar med trametinib og 222 dagar med dabrafenib.

Effektdata frå dei kliniske studiane

Ei samanfatting av resultatane frå studiane av adjuvant immunterapi og målretta behandling i melanom er presentert i Tabell 3. Ipilimumab er ikkje godkjent som adjuvant behandling i Europa, men placebokohorten frå studien CA184-029 gir data på langtidsoverleving for pasientar som ikkje har fått adjuvant behandling. Desse blir brukt i indirekte samanlikning med nivolumab og som alternativt datagrunnlag for framskrivning av COMBI-AD-data.

Studiedata viser at 55-60 % av pasientane i placebogruppene ikkje har hatt tilbakefall 12 månader etter fullstendig reseksjon av melanomet (randomisering). Tilsvarande tal for pasientane som fekk adjuvant behandling var rundt 75 %. Tilbakefallsfri overleving (RFS) var signifikant betre for pasientar etter adjuvant behandling enn placebo ved alle rapporterte tidspunkt. Det ser ut til å vere ein effekt på totaloverleving (OS), men data frå CheckMate-238 og Keynote-054 er for umodne til å estimere kva forlenging RFS kan bety for OS. 3-års OS frå COMBI-AD er 88 % (dabrafenib+ trametinib) vs. 77 % (placebo), og 3-års RFS er 58 % vs 39 %. 5-års OS for pasientar utan adjuvant behandling finn vi i CA184-029-studien: over 50 % av pasientane er framleis i live etter 5 år, 30 % har ikkje hatt

tilbakefall. I same studien ser vi ein viss samanheng mellom 12-månader RFS og 5-års OS, men det manglar langtids studiedata frå CheckMate-238, Keynote-054 og COMBI-AD til å vise ein slik samanheng.

Tabell 3: Adjuvant behandling av melanom: studieoversikt (modifisert frå (3))

Studie	Legemiddel	Pasientgruppe	Utfallsmål	12-mnd RFS	Toksisitet
EORTC 18071 / CA184-029(4)	Ipilimumab vs placebo	Stadium III, fullstendig reseksjon	5-år RFS: 40,8 % Ipi 30,3 % plac 5-år OS: 65,4 % Ipi 54,4 % plac	64 % Ipi 56 % plac	Grad 3/4: 54 % Ipi 26 % plac 1 % død av AE (Ipi)
CheckMate-238(5)	Nivolumab vs ipilimumab	Stadium IIIB, IIIC, IV, fullstendig reseksjon	12-mnd RFS: 71 % Nivo 61 % Ipi 24-mnd RFS: 63 % Nivo 50 % Ipi	71 % Nivo 61 % Ipi <i>Stadium IIIB&C</i> 72 % Nivo 62 % Ipi	Grad 3/4: 14 % Nivo 46 % Ipi 0,4 % død av AE (Ipi)
EORTC 1325 / Keynote-054(6)	Pembrolizumab vs placebo	Stadium III, fullstendig reseksjon	12-mnd RFS: 75 % Pembro 61 % plac 18-mnd RFS: 72 % Pembro 54 % plac	75 % Pembro 61 % plac	Grad 3-5: 15 % Pembro 3 % Plac 1 død av AE (Pembro)
COMBI-AD(7, 8)	Dabrafenib+ trametinib vs placebo	Stadium III, fullstendig reseksjon, BRAF-mutasjon	3 år RFS: 58 % Da+Tr 39 % plac 3-år OS: 86 % Da+Tr 77 % plac	88 % Da+Tr 56 % plac	SAE: 36 % Da+Tr 10 % plac 1 død av AE (Da+Tr)

Uvissa i framskriving av RFS og OS

Som presentert i Tabell 3, er det stort samsvar mellom dei to PD-1-hemmarane for RFS. RFS data er umodne og relativ effektskilnad mellom intervensjon og komparator utover studieperioden er usikker. Det er likevel tydeleg at Kaplan-Meier-kurvane for tilbakefallsfri overleving (RFS) i begge studiane skil lag, og at denne positive skilnaden mellom intervensjon og komparator ser ut til å vare. Data for OS er ikkje tilgjengelege frå Keynote-054 og CheckMate-238, og det er difor stor uvisse knytt til etablering av den relative effekten av legemidla på OS. COMBI-AD-studien viser ein signifikant skilnad i OS etter 3 år, sjølv om data frå denne studien også er umodne.

Historiske og førebelse data frå studiane i Tabell 3 peikar mot at forlenga RFS kan bety forlenga OS, men dataa er ikkje tilstrekkelige til å slå fast kor stor OS-gevinsten vil vere. Følgeleg er det svært stor

uviste knytt til berekning av inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER). Legemiddelverket har difor ikkje kunne rekne ut ein IKER for nivolumab eller pembrolizumab.

Nyttevektene

Det er små skilnader i nyttevektene i analysane for dei tre preparata, men desse skilnadene har liten innverknad på kostnadseffektiviteten og blir ikkje diskutert vidare.

Kostnader og budsjett

Behandlingskostnadane ved å ta i bruk adjuvant behandling vil vere ulik for dei tre produkta, grunna skilnader i både pasientgrunnlaget og pris. Tabell 4 listar legemiddelkostnaden ved å behandle ein pasient i adjuvant setting (12 månader). Legemiddelverket legg doseintensiteten frå studiane til grunn for utrekningane.

Tabell 4: Legemiddelkostnader per pasient

Produkt	Maks AUP inkl. mva NOK	LIS AUP inkl. mva NOK
Opdivo (nivolumab)	661 552	
Keytruda (pembrolizumab)	1 063 444	
Tafinlar+Mekinist (dabrafenib+trametinib)	1 305 208	

Om ein tar utgangspunkt i det estimerte pasienttalet per legemiddel (sjå Tabell 1) og ser på kvart legemiddel uavhengig av kvarandre, vil legemiddelkostnadane i år 5 sjå slik ut (Tabell 5):

Tabell 5: Legemiddelkostnaden i år 5 for kvart legemiddel uavhengig av kvarandre

Produkt	Tal på pasientar behandla	Maks AUP inkl. mva NOK	LIS AUP inkl. mva NOK
Opdivo (nivolumab)	203	134 383 515	
Keytruda (pembrolizumab)	139	147 287 256	
Tafinlar+Mekinist (dabrafenib+trametinib)	69	90 059 352	

Legemiddelverket har spurt kliniske ekspertar om forventa bruk i klinisk praksis dersom alle tre preparata blir tatt i bruk. Grunna biverknader og moglege interaksjonar, vil dabrafenib i kombinasjon trametinib truleg vere mest aktuell for pasientar som av ulike grunnar ikkje kan få immunterapi. Pasientar med komplett reseksjon av stadium IV-sjukdom er berre aktuelle for behandling med nivolumab, som er det einaste produktet med indikasjon for dette stadiet. Kva del av marknaden dei ulike preparata vil ta er vanskeleg å estimere, og er avhengig av kva preparat som eventuelt blir tatt i bruk, resultat av eventuelle anbudsprosessar, og individuelle behov og forhold hos den einskilde pasienten.

Andre moment, slik som kostnader knytt til administrasjon av legemidla ved behandlingane, kan spele inn i ei avgjerd om innføring. Nivolumab og pembrolizumab er begge infusjonspreparat, medan dabrafenib og trametinib er tablettar. Administrasjonskostnaden per pasient er presentert i Tabell 6. Administrasjonskostnadene vil bli redusert om doseringsendringar blir innført i norsk klinisk praksis.

Tabell 6: Administrasjonskostnader ved adjuvant behandling

Infusjonskostnader pr. medikament NOK		Pembrolizumab og nivolumab	
Gjennsnittskostnad		1756	
Arbeidskostnader fra sykehusapotek		499	
Engangsutstyr		106	
Tilsetningsstoffer		6	
Sum infusjonskostnader		2367	
Produkt	Administreringar per år	Totalt per år, NOK	
Nivolumab			
Pembrolizumab			

Med føresetnad om at adjuvant behandling inneber både forlenga tid til tilbakefall og at færre pasientar får tilbakefall, kan det forventast innsparingar i form av reduserte behandlingstkostnader for pasientane som unngår tilbakefall og tidleg død. Dette vil redusere dei totale budsjettkonsekvensane for spesialisthelsetenesta ved å ta i bruk adjuvant behandling. Legemiddelverket meiner at ein slik reduksjon er sannsynleg. Det finst likevel ikkje tilgjengelege data som stadfestar ei slik innsparing, og det er ikkje mogleg å talfeste kva storleik ein slik eventuell reduksjon i behandlingstgifter vil ha.

Om det ikkje er tilfelle at adjuvant behandling gjer færre tilbakefall, men berre ein utsetting i tid til tilbakefalla inntreff, må kostnadane for den adjuvante behandlinga vurderast opp mot den gevinsten som ligg i at pasientane får leve lengre utan tilbakefall, slik det er vist i studiedata.

Ved å ta i bruk adjuvant behandling til heile eller deler av pasientgruppa, med alle eller berre nokon av legemidla, vil kostnadane for legemiddel ligge mellom 83 millionar og 147 millionar NOK (inkl. mva med maks. AUP) og mellom [redacted] NOK med LIS AUP (inkl. mva). Kombinasjonar av dei ulike legemidla vil kunne gje dyrare og billegare løysningar.

Legemiddelverket meiner det er truleg at å ta i bruk adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV vil gje auka budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenesta, grunna legemiddelkostnadane for den adjuvante behandlinga. Dersom det viser seg at bruk av adjuvant behandling fører til unngåtte tilbakefall, vil budsjettkonsekvensane for spesialisthelsetenesta blir lågare enn estimert.

Alder og alvorsgrad

I Legemiddelverkets tidlegare metodevurderingar av pembrolizumab og nivolumab til behandling av metastatisk melanom (9, 10) er det brukt ein gjennomsnittleg alder på 62 år. I adjuvant setting vil pasientar vere noko yngre. Fagmiljøet meiner gjennomsnittsalder i den norske pasientpopulasjonen aktuelle for behandling med pembrolizumab og nivolumab vil vere 60 år, medan pasientar med BRAF-mutasjonar er mellom 55 og 60 år.

Legemiddelverket har, med utgangspunkt i data frå COMBI-AD, berekna eit absolutt prognosetap på mellom 11 og 14 QALY for pasientar etter fullstendig reseksjon av stadium III melanom.

Oppsummering

Legemiddelverket meiner at dei positive RFS-dataa for både nivolumab, pembrolizumab og dabrafenib i kombinasjon med trametinib viser god effekt på forlenga tid til tilbakefall, og færre

tilbakefall i studieperioden. Det er heller ingen indikasjon på at tilbakefalla berre blir utsett til eit seinare tidspunkt ettersom det i studieperiodane ikkje er teikn på noko opphoping av tilbakefall etter avslutta adjuvant behandling. I følge Romano et. al skjer 80 % av tilbakefall av melanom innan 3 år (1). Difor er det sannsynleg at adjuvant behandling fører til færre tilbakefall fordi RFS blir forlenga. Sjølv om adjuvant behandling skulle vise seg å berre føre til utsetting av tilbakefall, er det ein gevinst for pasientane å leve lenger utan tilbakefall. Legemiddelverket kan ikkje vurdere om innføring av adjuvant behandling oppvegast av innsparingane ved unngått tilbakefall.

Førebelse data frå studiane skildra i dette notatet saman med historiske data frå andre studiar (11), peikar mot at forlenga tid til tilbakefall også kan bety forlenga OS. Om vi aksepterer denne samanhengen mellom forlenga RFS og OS, kan vi òg forvente forlenga OS ved adjuvant behandling med nivolumab, pembrolizumab og dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Det tilgjengelege datagrunnlaget for nivolumab og pembrolizumab er likevel ikkje tilstrekkeleg til å slå fast kor stor ein eventuell langtidsoverlevingsgevinst vil vere, og dermed kan ikkje Legemiddelverket berekne den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen ved innføring av desse som adjuvant behandling av melanom. Legemiddelverket bereknar den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen for dabrafenib i kombinasjon med trametinib som adjuvant behandling av melanom stadium III til å vere om lag [REDACTED] NOK (LIS AUP eks. mva).

Referansar

1. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3042-7.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer 2018 [7:[Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1427/IS-2664Handlingsprogram%20maligne%20melanomer%206%20utgave%20retting%20av%20manglende%20tekst%20i%20publisert%20versjon%20-%20umerket.pdf>.
3. Kwak M, Farrow NE, Salama AKS, Mosca PJ, Hanks BA, Slingluff CL, et al. Updates in adjuvant systemic therapy for melanoma. *J Surg Oncol.* 2019;119(2):222-31.
4. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):522-30.
5. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-35.
6. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-801.
7. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
8. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;Jco1801219.
9. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Nivolumab til behandling av avansert melanom 2015 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Opdivo_melanom_2015.pdf.
10. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab til behandling av avansert melanom 2015 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_melanom_2015.pdf.
11. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *Journal of the National Cancer Institute.* 2018;110(1).
12. Krefregisteret. Cancer in Norway 2016 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106-070218.pdf>.
13. Krefregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for føflekkreft - Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak 2016 [Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/14_arsrapport_2016_foflekkreft.pdf