

## Underlag för beslut i landstingen

# Opdivo (nivolumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

### *Begränsad utvärdering*

#### **Utvärderad indikation**

Opdivo som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Hanna Zirath (medicinsk utredare), Olof Mogard (hälsoekonom) och Konstantin Macheridis (hälsoekonom)

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Bristol-Myers Squibb AB

Diarienummer:1224/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

Opdivo som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

- Svårighetsgraden för tillståndet bedöms som mycket hög.
- Nivolumab är en antikropp som binder till och blockerar receptorn ”programmerad celledöd-1” (PD-1) och ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancerceller.
- TLV bedömer att vinflunin är jämförelsealternativet till Opdivo.
- Effekt och säkerhet av Opdivo har utvärderats i en enarmad fas-2 studie, CheckMate 275, bestående av 270 patienter med urotelcellscancer. Total överlevnad, OS, efter behandling med nivolumab var 8,57 månader i median, 95% KI 6,05-11,27. Progressionsfri överlevnad, PFS, var 2,0 månader i median, 95% KI 1,87-2,63, och objektiv responsfrekvens, ORR, var 20%, 95% KI 15,4-25,3.
- De erhållna resultaten i CheckMate 275 stöds av en annan enarmad fas 1/2 studie, CheckMate 032, vilken inkluderar 78 patienter som behandlats med nivolumab. I CheckMate 032 var OS 9,7 månader i median, PFS var 2,8 månader i median och ORR var 24,4%.
- Den relativa effekten av nivolumab utvärderas genom kovariat-justerade naiva indirekta jämförelser mot historiska data av vinflunin i andra linjen.
- Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med nivolumab vid andra indikationer.
- Det finns osäkerheter kring effekten av Opdivo som grundar sig i den kliniska studiens enarmade design.
- Företaget har uppskattat kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 200 000 – 540 000 kronor. TLV har gjort bedömningen att det finns osäkerheter kring överlevnad och behandlingslängd.
- TLV har inte granskat företagets modell i detalj i denna begränsade utvärdering.

TLV har tidigare utvärderat kostnadseffektiviteten för Opdivo för sex andra cancerindikationer. NT-rådet (nya terapier) har därför beställt en begränsad utvärdering för den aktuella indikationen urotelcellscancer. Det innebär att TLV inte detaljgranskar företagets hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak de antaganden som är gjorda av företaget.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen förändras på ett avgörande sätt.

Uppdatering av analysen kan beställas av landstingen vid behov.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag Opdivo.....</b>	<b>1</b>
2.1	Urinblåsecancer .....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi Opdivo .....</b>	<b>7</b>
	Effektmått.....	8
3.2	Kostnader .....	9
3.3	Samlad bedömning av resultaten .....	10
<b>4</b>	<b>Den etiska plattformen.....</b>	<b>11</b>

# 1 Bakgrund

---

TLV har inom Klinikläkemedelsuppdraget tidigare gjort utvärderingar av kostnadseffektiviteten för Opdivo vid indikationerna:

- Avancerat melanom (dnr: 4224/2014)
- Lokalt avancerad eller metastaserande icke småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi hos vuxna (dnr: 4226/2014)
- Lokalt avancerad eller metastaserande icke småcellig lungcancer (NSCLC) av icke skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi hos vuxna (dnr: 875/2016)
- Avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling hos vuxna (dnr: 838/2016)
- Opdivo i kombination med Yervoy vid malignt melanom (dnr: 2406/2016).
- Opdivo som monoterapi vid skivepitelial huvud- och halscancer hos vuxna som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling (dnr: 2964/2016)

## 2 Medicinskt underlag Opdivo

---

### 2.1 Urinblåsecancer

Urotelial cancer kan uppkomma i hela urinvägarna från njurbäcken till urinrör, men av alla uroteliala tumörer är urinblåsecancer är den absolut vanligaste typen. I Sverige upptäcks cirka 2700 nya fall av urinblåsecancer per år och varje år dör 800 individer till följd av sjukdomen. Incidensen för njurbäckencancer är cirka 100 fall per år och för urinrörscancer cirka 60 till 70 fall per år.

Den totala förekomsten av urotelial cancer i Sverige är i nuläget ungefär 24 500 individer. Enligt Cancerfondsrapporten från 2015 representerar cancer i urinblåsa och urinvägar den tredje vanligaste cancerformen hos män i Sverige.

Urinblåsecancer är tre gånger vanligare hos män än hos kvinnor och vid insjuknandet är de flesta 65 år eller äldre. Över 90 procent av dessa tumörer utgår från det så kallade urotelet, urinblåseslemhinnan. Det första tecknet på cancer i urinblåsan är oftast blod i urinen, så kallat hematuri. Ibland kan täta trängningar och sveda när man kissar förekomma. Även om det bara kommit blod vid något enstaka tillfälle bör en person som upptäcker blod i sin urin genomgå en fullständig utredning. Vid spridd urinblåsecancer är trötthet och viktminskning vanliga symptom<sup>1-2</sup>.

Vid diagnos är ungefär 70 till 75 procent icke-muskelinvasiva cancrar som växer på slemhinnans ytskikt eller i bindväven. I dessa fall kan all tumörvävnad avlägsnas genom operation.

En speciell form av urinblåsecancer är så kallad cancer in situ vilken enbart engagerar slemhinnan utan att någon synlig tumör kan uppfattas. Obehandlad cancer in situ löper stor risk att utvecklas till muskelinvasiv cancer.

Vid muskelinvasiv urinblåsecancer, vilket gäller 25 till 30 procent av fallen, har tumören vuxit in i djupliggande vävnader i och kring blåsan. Muskelinvasiv urinblåsecancer har hög tendens att sprida sig och bilda metastaser, och femårsöverlevnaden är endast cirka 50 procent för patienter med denna grupp av tumörer trots maximal terapi.<sup>3-4</sup>

Medianöverlevnaden vid metastaserad urinblåsecancer var 6 månader före introduktionen av behandlingsregimer med cytostatika. Med dagens terapi har den förbättrats till cirka 15 månader<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup> <http://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/frame.asp>

<sup>2</sup> RCC i samverkan, Nationellt vårdprogram, cancer i urinblåsa, njurbäcken, urin-ledare och urinrör, augusti 2015

<sup>3</sup> <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2957>

<sup>4</sup> <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/urinblasecancer>

<sup>5</sup> RCC i samverkan, Nationellt vårdprogram, cancer i urinblåsa, njurbäcken, urin-ledare och urinrör, augusti 2015

## 2.2 Läkemedlet

Denna utvärdering rör Opdivo, som innehåller substansen nivolumab, för indikationen lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

EMA godkände Opdivo för denna indikation den 2 juni 2017.

Opdivo har sedan tidigare EMA-godkännande för andra indikationer såsom malignt melanom (juli 2015), icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp (oktober 2015), icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke skivepiteltyp (april 2016), njurcellscancer i andra linjen (april 2016), klassiskt Hodgkins lymfom (nov 2016), behandling i kombination med Yervoy vid malignt melanom (maj 2016), samt vid skivepitelcancer i huvud- och halsområdet (april 2017).

### 2.2.1 Indikation

Opdivo som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Opdivo är en antikropp som binder till och blockerar en receptor som kallas ”programmerad celldöd-1” (PD-1). Härigenom blockeras dess interaktion med liganderna PD-L1 och PD-L2, som brukar uttryckas på bland annat tumörceller och andra celler i tumörens närområde. Bindningen mellan PD-1 och PD-L1/PD-L2 hämmar normalt T-cellernas celldelning och utsöndring av cytokiner, och genom att blockera denna interaktion kan immuncellerna förbli aktiva. Nivolumab ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

### 2.2.3 Dosering/administrering

Opdivo (nivolumab) doseras som intravenös infusion, 3 mg/kg, under 60 minuter varannan vecka. Upptrappning eller nedtrappning av dosen rekommenderas inte. Dosuppehåll eller permanent utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerans.

Behandlingen ska fortsätta så länge som klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.

Atypiska svar har observerats vid behandling med Opdivo. Dessa innefattar en initial, temporär ökning av tumörstorleken eller tillkomst av små nya lesioner inom de första behandlingsmånaderna, följt av tumörkrimpning. Därför rekommenderas att kliniskt stabila patienter med initialt tecken på sjukdomsprogression ska stå kvar på behandling till dess att sjukdomsprogress har bekräftats.

### 2.2.4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för behandling av mjukdelssarkom från Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket.

Följande rekommendationer kommer från Regionalt cancercentrums, RCC:s, Nationella vårdprogram för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör, publicerat augusti 2015. Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från det Nationella vårdprogrammet.

### Behandling av metastatisk sjukdom

Som första linjens behandling rekommenderas cisplatin-baserad kombinationscytostatikabehandling med antingen gemcitabin/cisplatin (GC), metotrexan/vinblastin/doxorubicin/cisplatin (MVAC) eller gemcitabin/cisplatin/paclitaxel (GCP). GC bör användas framför MVAC och GCP på grund av mildare biverkningsprofil.

Förutsättningarna för cisplatin-baserad behandling är att patienten är vid gott allmäntillstånd, har en bibehållen njurfunktion och inga i övrigt komplicerande sjukdomstillstånd. För patienter som inte är lämpade kan man använda gemcitabin-carboplatin, singel gemcitabin alternativt fördela dosen cisplatin på två dagar för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Som andra linjens behandling rekommenderas vinflunin. Vinflunin är det enda läkemedel som är registrerat för andra linjens behandling i Europa i dag. Registreringsstudien där man jämförde vinflunin och bästa möjliga omvårdnad med enbart bästa möjliga omvårdnad visade en överlevnadsvinst på 2,3 månader till fördel för vinflunin. Prognostiskt negativa faktorer för respons och överlevnad vid andra linjens behandling är lågt blodvärde, Hb <100 g/l, ECOG PS>1 och levermetastasering.

Det finns i dag inget läkemedel som är evidensbaserat eller registrerat för tredje linjens behandling. Här förordas i första hand kliniska prövningar. Det finns ett pågående nordiskt samarbete för kliniska prövningar: nordic urothelial cancer oncology group, NUCOG.

#### **2.2.5 Jämförelsealternativ**

Företaget anser att vinflunin är ett relevant jämförelsealternativ för patienter i andra linjen.

##### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer i enlighet med företaget att vinflunin är jämförelsealternativet till Opdivo.

Enligt en klinik som TLV har varit i kontakt med används endast vinflunin för andra linjens behandling av urotelcellscancer och inget annat.

#### **2.2.6 Svårighetsgrad för tillståndet**

##### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att förlänga livet.

### **2.3 Klinisk effekt och säkerhet**

#### **2.3.1 Kliniska studier**

##### **Metod**

Effekt och säkerhet av nivolumab, Opdivo, har utvärderats i en öppen enarmad fas-2 studie, CheckMate 275, samt i en enarmad fas 1/2 studie, CheckMate 032.

I studierna deltog patienter som var 18 år eller äldre med histologiskt bekräftat avancerad urotelial cancer i njurbäcken, urinledare, urinblåsa eller urinrör, samt med ECOG status 0 eller 1. Patienternas sjukdom hade progredierat efter att tidigare behandlats med minst en linje platinabaserad kemoterapi för avancerad sjukdom. Alternativt hade sjukdomen progredierat inom 12 månader efter senast erhållen dos neoadjuvant eller adjuvant terapi för lokaliserad muskelinvasiv sjukdom. Andra viktiga inklusionskriterier var att patienterna skulle ha minst en

mätbar lesion i enlighet med RECIST<sup>6</sup> version 1.1, samt att tumörvävnadsprov skulle finnas tillgängligt för analys av biomarkörer.

Exklusionskriterier var bland annat metastaser i hjärnan, förekomst av andra typer av maligniteter under de senaste 3 åren, autoimmun sjukdom eller tidigare behandling med immunsuppressiva läkemedel eller immun-checkpoint hämmare.

**Tabell 1.** Bakgrundskaraktistika för patienter i CheckMate 275 och CheckMate 032

	CheckMate 275	CheckMate 032
	Nivolumab (n = 270)	Nivolumab (n = 78)
Ålder (median)	66	65,5
<65 år (%)	45	47
≥ 65 år och <75 (%)	41	40
≥ 75 år (%)	38	13
Män (%)	78	69
ECOG PS 0 (%)	54	54
ECOG PS 1 (%)	46*	46
*En patient hade ECOG PS 3		
Hemoglobin (g/l)		
<100 (%)	18	14
≥100 (%)	82	86
0 tidigare systemisk behandling (%)	29	0
1 tidigare systemisk behandling (%)	42	33
≥2 tidigare systemiska behandlingar (%)	29	67
Lokalisation:		
Urinblåsa (%)	73	
Njurbäcken (%)	17	
Urinledare (%)	7	
Urinrör (%)	3	
Metastaser:		
Viscerala (%)	84	78
Lever (%)	28	26
Endast lymfkörtlar (%)	16	17
PD-L1 tumöruttryck (%)		
≥1%	46	68
≥5%	31	18

Totalt 270 patienter i CheckMate 275, varav 265 patienter utvärderades, och 78 patienter i CheckMate 032, erhöll nivolumab, 3 mg/kg intravenöst varannan vecka. Patienterna fick behandling tills sjukdomen progredierade, eller tills att behandlingsrelaterade oacceptabla biverkningar uppkom. Andra anledningar till behandlingsavbrott kunde vara att patienten återkallade sitt samtycke eller att den behandlande läkaren valde att avsluta behandlingen. Behandlingen med nivolumab kunde fortsätta efter sjukdomsprogress om prövaren bedömde att det gav klinisk nytta. Dosjusteringar fick inte göras, men fördefinierade dosuppehåll var tillåtna vid uppkomst av biverkningar.

#### Effektmått i CheckMate 275 studien

Primärt effektmått var objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR), i hela studiepopulationen samt i populationerna med PD-L1 tumöruttryck ≥1% och ≥5%. Objektiv responsfrekvens definieras som andelen patienter med bekräftad komplett respons (complete response, CR), samt partiell respons (partial response, PR). Objektiv responsfrekvens bedömdes av oberoende blindade radiologer (blinded independent radiologists, BIRC) enligt RECIST-1.1 kriterierna.

För patienter med respons utvärderades tid till respons (time to response, TTR) och responsduration (duration of response, DOR).

<sup>6</sup> Response evaluation criteria in solid tumors



Eftersom CheckMate 275 är en enarmad studie, sattes ett fördefinierat gränsvärde på 10% för ORR, baserat på historiska data för kemoterapibehandling i andra linjen. En ORR under 10% skulle enligt denna definition inte kunna betraktas som en förbättrad effekt av nivolumab jämfört med dagens existerande monoterapiregimer var för sig. Om det lägsta värdet i det 95% konfidensintervallet för ORR var högre än 10% skulle resultatet däremot tolkas som att nivolumab ger en förbättrad effekt jämfört mot dagens monoterapiregimer.

Viktiga sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) och total överlevnad (overall survival, OS), i hela studiepopulationen samt i populationerna med PD-L1 tumöruttryck  $\geq 1\%$  och  $\geq 5\%$ .

Progressionsfri överlevnad definieras som tiden från randomisering till dokumenterad sjukdomsprogression bedömt av BIRC enligt RECIST 1.1 kriterierna, eller död oberoende av orsak. Total överlevnad definieras som tiden från randomisering till död oberoende av orsak.

Explorativa effektmått inkluderade säkerhet och patientens skattade livskvalitet.

#### Effektmått i CheckMate 032 studien

Primärt effektmått var prövarbedömd ORR enligt RECIST- 1.1. Fördefinierade gränsvärden sattes för ORR så att resultat under 10% skulle betraktas som ej kliniskt relevant, medan ORR  $\geq 25\%$  skulle tolkas som en kliniskt relevant effekt.

Sekundära effektmått inkluderade responsduration, progressionsfri överlevnad, total överlevnad, samt säkerhet.

### **Resultat**

Resultat från studierna CheckMate 275 och Checkmate 032 sammanfattas nedan i tabell 2. Resultaten som presenteras från CheckMate 275 är uppdaterade med tre månaders ytterligare uppföljning jämfört mot publicerad data.

**Tabell 2.** Sammanfattning av studieresultat från CheckMate 275 och Checkmate 032

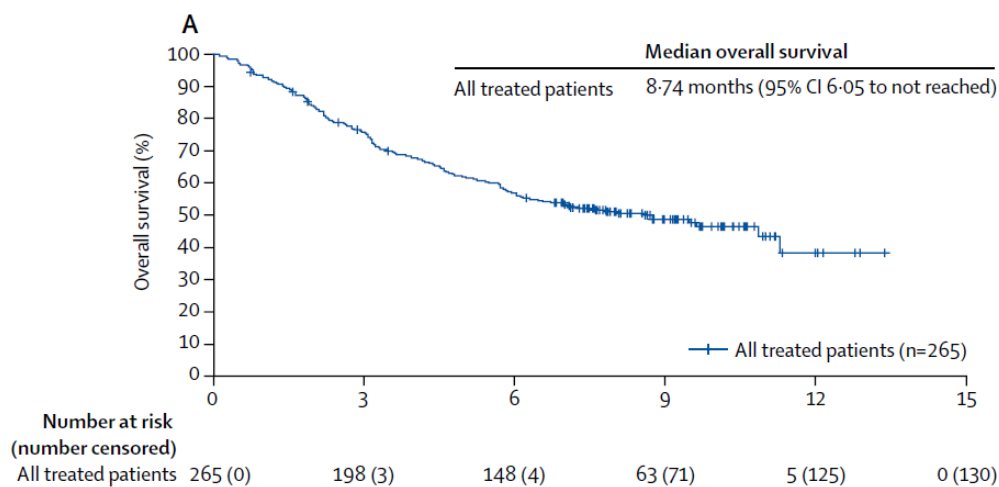
	<b>CheckMate 275</b>	<b>CheckMate 032</b>
	<b>Nivolumab (n = 270)</b>	<b>Nivolumab (n = 78)</b>
ORR (%)	20,0 (95% KI, 15,4-25,3)	24,4 (95% KI 15,3-35,4)
Komplett respons (%)	3	6
Partiell respons (%)	17	18
Stabil sjukdom (%)	22	28
Progressiv sjukdom (%)	39	38
Odefinierbar	19	9
TTR i median (månader)	1,94 (95% KI 1,6-7,2)	1,5 (95% KI 1,2-4,1)
DOR i median (månader)	10,35 (95% KI 7,52-ej uppnått)	9,4 (95% KI 5,7-12,5)
PFS i median (månader)	2,0 (95% KI 1,87-2,63)	2,8 (95% KI 1,5-5,9)
PFS efter 12 månader (%)	[-----]	21 (95% KI 12-31)
OS i median (månader)	8,6 (95% KI, 6,05-11,27)	9,7 (95% KI 7,3-16,2)
OS efter 12 månader (%)	41 (95% KI 34,8-47,1)	46 (95% KI 34-56)

#### CheckMate 275

Total överlevnad i hela populationen (intention to treat, ITT-populationen) efter behandling med nivolumab var 8,6 månader i median (95% KI 6,05- 11,27). För gruppen med PD-L1 tumöruttryck  $\geq 1\%$  var OS 11,63 månader i median, 95% KI 9,10- ej uppnått, och för gruppen med PD-L1 tumöruttryck  $\leq 1\%$  var OS 5,95 månader i median, 95% KI 4,37-8,08. Den beräknade andelen patienter som levde vid 12 månader var 41% i ITT populationen.

I figur 1 nedan visas total överlevnad för nivolumab i CheckMate 275-studien (publicerad data).

**Figur 1.** Total överlevnad i ITT- populationen



Progressionsfri överlevnad för nivolumab var 2,0 månader i median, 95% KI 1,87-2,63. Andelen patienter som levde och var progressionsfria vid 12 månader [-----]

En objektiv responsfrekvens, ORR, bekräftades i 54 av 270 patienter (20%, 95% KI 15,4-25,3), vilket uppfyllde det fördefinierade gränsvärdet på 10% för det lägsta värdet i 95% konfidensintervallet för ORR. Resultat för ORR uppdelat på PD-L1 tumöruttryck var: PD-L1 <1%: 15,8% (95% KI 10,3-22,7), PD-L1 ≥1%: 25% (95% KI 17,7-33,6) och [-----].

Responsduration vid tiden för studiens uppföljning var 10,35 månader i median (95% KI, 7,52-ej uppnått). Vid studiens uppföljning [-----] fortfarande en pågående responsduration.

#### CheckMate 032

Total överlevnad vid uppföljningstiden var 9,7 månader i median, 95 % KI 7,3-16,2. Andelen patienter som levde vid 12 månader var 45,6%, 95% KI 34-56.

Progressionsfri överlevnad i median var 2,8 månader, 95% KI 1,5-5,9. Den beräknade andelen patienter som levde och var progressionsfria vid 12 månader var 21%, 95% KI 12-31.

En prövarbedömd objektiv responsfrekvens bekräftades hos 19 av 78 patienter, 24,4%, 95% KI 15,3-35,4. Om man exkluderar fyra patienter vars tumör inte gick att mäta vid baslinjen uppmättes ORR hos 19 av 74 patienter, motsvarande 25,7%, 95% KI 16,2-37,2.

Vid studiens uppföljning var responsdurationen 9,4 månader i median (95% KI 5,7-12,5). Tid till respons var 1,5 månad i median, intervall 1,2-4,1. Vid studiens avslut hade 12 av de totalt 19 patienterna med bekräftad responsfrekvens, 63%, fortfarande en pågående responsduration.

#### **Oönskade händelser i de kliniska studierna**

Säkerheten för nivolumab har utvärderats hos 270 patienter med avancerad urotelcellscancer som ingick i CheckMate 275 och hos 78 patienter i CheckMate 032 studien.

I CheckMate 275 rapporterades behandlingsrelaterade biverkningar hos totalt 174 av 270 patienter, 64%. De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna var trötthet, 17%, klåda, 9% samt diarré, 9%. Allvarliga biverkningar av svårighetsgrad ≥3 rapporterades hos 48 av 270

patienter, 18%, där de vanligaste var trötthet och diarré av grad 3, båda 2%. Andelen studieavbrott till följd av biverkningar var 5%, och tre behandlingsrelaterade dödsfall inträffade till följd av behandling med nivolumab, motsvarande 1%.

I CheckMate 032 rapporterades allvarliga biverkningar hos totalt 36 av 78 patienter, 46%. Bland de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna var trötthet, illamående, colit, diarré och munsår inkluderade. Allvarliga biverkningar av svårighetsgrad  $\geq 3$  rapporterades hos 17 av 78 patienter, 22%, där de vanligaste var förhöjda lipasnivåer, 5%, samt förhöjda amylasnivåer, 4%. Två behandlingsrelaterade dödsfall inträffade till följd av behandling med nivolumab, motsvarande 3%.

**TLV:s bedömning:** I studien CheckMate 275 resulterade behandling med Opdivo (nivolumab) i en totalöverlevnad på 8,6 månader i median och en bekräftad objektiv svarsfrekvens på 20% hos patienter med urotelcellscancer. Resultaten stöds av en annan mindre enarmad studie med nivolumab vid urotelcellscancer, CheckMate 032.

Företagets slutsats är att nivolumab har en bättre eller som minst jämförbar klinisk effekt i förhållande till vinflunin.

TLV anser att då studierna är enarmade finns en stor osäkerhet kring hur resultaten står sig i förhållande till jämförelsealternativet vinflunin. En nätverksmetaanalys kunde inte utföras eftersom de studier som identifierats för jämförelsealternativet vinflunin inte innehöll en gemensam komparator. Den relativa effekten har istället utvärderats genom kovariat-justerade naiva indirekta jämförelser av OS och PFS mellan nivolumab och historiska data med vinflunin.

Följande tre publikationer där vinflunin tidigare utvärderats används för de indirekta jämförelserna:

Bellmunt J et al. 2009

Holmsten K et al. 2016 (retrospektiv studie över nordisk population med urotelcellscancer)

Bellmunt J et al. 2017 (Keynote 045, öppen randomiserad fas-2 studie med pembrolizumab, Keytruda i jämförelse mot docetaxel, paclitaxel eller vinflunin)

Företaget uppskattar att [-----] patienter per år är aktuella för behandling med Opdivo.

Inga större skillnader i biverkningsfrekvens eller allvarlighetsgrad rapporterades för Opdivo jämfört med tidigare studier.

### 3 Hälsoekonomi Opdivo

Företaget har inkommit med en partitioned-survival-model<sup>7</sup> för att utvärdera kostnadseffektiviteten för Opdivo jämfört med Javlor (vinflunin).

Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri sjukdom. En cykel i modellen motsvarar fyra veckor och under den här perioden kan en patient antingen stanna i samma stadie eller förflyttas till ett annat stadie. Patienterna har en genomsnittlig startålder på 66 år och modellens tidshorisont är 15 år.

<sup>7</sup> Påminner om en Markovmodell, fördelen är att denna modelltyp kan använda överlevnadsdata direkt.

De kliniska studierna för Opdivo är enarmade. Därför har företaget utfört indirekta jämförelser mot vinflunin baserat på data från tre publicerade studier<sup>8</sup>.

Företaget presenterar tre olika grundscenarier där de tre olika publicerade studierna tillämpas för inkludering av behandlingseffekten för jämförelsearmen (Javlor, vinflunin). I företagens grundscenarier hamnar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på mellan cirka 200 000 kronor och cirka 540 000 kronor. Med ett antagande om behandling med Opdivo i maximalt 22,5 månader hamnar kostnaden per QALY enligt företagens grundscenarier på mellan dominant<sup>9</sup> och cirka 320 000 kronor per QALY.

**Tabell 1:** Resultat i företagens grundscenarier.

Jämförande studie	Nivolumab vs.	Inkrementella levnadsår (LY)	Inkrementell QALY	Inkrementell kostnad/LY	Inkrementell kostnad/QALY
Bellmunt 2009	Vinflunine + BSC*	0,187	0,157	164 569 kr	195 861 kr
Holmsten 2016	Vinflunine	0,394	0,315	384 703 kr	481 442 kr
Bellmunt 2017 (Keynote 045)	Pembroli-zumab, IC**	0,248	0,210	455 109 kr	537 255 kr

\*BSC: Best Standard Care

\*\* IC: Investigators Choice: paclitaxel, docetaxel eller vinflunin

### TLV:s bedömning:

Det här underlaget är en begränsad utvärdering, vilket innebär att TLV inte har detaljgranskat företagens hälsoekonomiska modell i samma utsträckning som i andra ärenden, utan redovisar och kommenterar i huvudsak företagens antaganden. Resultaten i företagens grundscenario är inte vägledande. TLV presenterar inte ett eget grundscenario.

TLV ser en osäkerhet gällande den relativa behandlingseffekten, då studien CheckMate 275 som företaget använt i modellen för Opdivo är enarmad. Resultaten i modellen är känsliga för justeringar av behandlingseffekten i jämförelsearmen, och hur denna värderas har därför stor betydelse.

## Effektmått

### 3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Den hälsorelaterade livskvalitet som inkluderats i modellen uppmättes direkt i den kliniska studien Checkmate-275 med EQ-5D-3L som mäter livskvalitet i fem dimensioner. Svaren i EQ-5D-3L har i företagens grundscenario viktats samman med brittiska tariffer från Dolan et al (1997)<sup>10</sup>.

Överlevnadsdata för behandlingsarmen med Opdivo har hämtats från den kliniska studien CheckMate-275. Överlevnadsdata för jämförelsearmen har inkluderats från tre externa publicerade studier. Fyra prognostiska faktorer: ECOG<sup>11</sup> funktionsstatus, levermetastaser, ålder och kön, har använts för att justera för variationer i baslinjekarakteristika mellan studien CheckMate-275 och de studier som använts för modellering av jämförelsearmen<sup>12</sup>. Tabell 2 nedan

<sup>8</sup> Bellmunt J et al. 2009, Holmsten K et al. 2016, Keynote 045 (Bellmunt J et al. 2017).

<sup>9</sup> Bättre effekt till en lägre kostnad

<sup>10</sup> Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. Medical Care 1997; 35(11): 1095-1108.

<sup>11</sup> ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

<sup>12</sup> Företaget tillämpar den statistiska metoden Simulated Treatment Comparison (STC) för att hantera skillnader i baslinjekarakteristika mellan patientpopulationerna i CheckMate 275 och respektive jämförande studie.

visar de prognostiska faktorer som använts i modellen. Företaget har angett att dessa prognostiska faktorerna tagits fram med hjälp av kliniska experter och litteraturgenomgångar.

**Tabell 2:** Prognostiska faktorer som använts för att kunna inkludera behandlingseffekten för Javlor i modellen.

Article	Treatment	n	Male	median age	Age> 65	ECOG>0 (%)	Liver metastasis (%)
Check-Mate-275	Nivolumab	265	78%	66	55%	47%	29%
Bellmunt 2009	Vinflunine + BSC*	253	78%	~65	47%	72%	31%
Bellmunt 2017	Pembroli-zumab, IC**	542	74%		58%	58%	34%
Holmsten 2016	Vinflunine	100	72%	68	63%	70%	25%

\* BSC: Best Standard Care

\*\* IC: Investigators Choice: paclitaxel, docetaxel eller vinflunin

Företaget har estimerat parametriska överlevnadskurvor för OS och PFS där överlevnad extrapoleras över tid. Dessa har tagits fram med hjälp av data från de kliniska studier vilka inkluderats i respektive grundscenario. De parametriska kurvorna har anpassats till KM-data data med hjälp av olika sannolikhetsfördelningar. Val av sannolikhetsfördelning i respektive grundscenario baseras huvudsakligen på utvärdering av passform mellan de parametriska kurvorna och KM-data, med måttet AIC (Akaike Information Criterion)<sup>13</sup>.

### TLV:s bedömning:

Företaget har tillämpat indirekta jämförelser i sin modell eftersom den kliniska studien som ligger till grund för effektmåten för Opdivo är enarmad. Indirekta jämförelser medför en stor osäkerhet.

## 3.2 Kostnader

Företaget har angett att resursutnyttjande i modellen huvudsakligen baseras på bedömningar gjorda av kliniska experter. Enhetskostnader i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från Södra sjukvårdsregionens allmänna prislista 2017 och Apoteket AB 2017.

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som används i modellen för Opdivo är 13 068 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 100 mg och 5 261 kronor för en injektionsflaska á 40 mg. Läkemedlet ska administreras intravenöst varannan vecka med en dos om 3 mg/kilo kroppsvikt. Den genomsnittliga kostnaden per månad (4 veckor) och patient blir för Opdivo 62 793 kronor.

En injektionsflaska 50 mg Javlor kostar 2 522 kronor (AUP) och en injektionsflaska 250 mg Javlor kostar 12 297 kronor. Läkemedlet administreras var tredje vecka och rekommenderad dos är 320 mg/m<sup>2</sup>. Företaget har antagit en genomsnittlig kroppsvikt på 76,7 kilo för att beräkna läkemedelskostnad för Javlor<sup>14</sup>. Den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Javlor per månad (4 veckor) och patient har företaget beräknat till 46 611 kronor.

Företaget har i sitt grundscenario antagit att patienter behandlas med Opdivo och Javlor till progression, vilket innebär behandling i enlighet med tillgängliga PFS-kurvor. Därutöver har företaget uppskattat att 17,5 procent<sup>15</sup> av patienterna, både i behandlingsarmen och i jämförelsearmen, får efterföljande behandling i 3,65 månader<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

<sup>14</sup> I enlighet med Checkmate 275 och med de bois metod

<sup>15</sup> Uppskattat av kliniska experter

<sup>16</sup> Bellmunt 2013

Tabell 3 och Tabell 4 nedan visar läkemedelskostnad respektive behandlingskostnad vid olika prisnivåer för Opdivo och Javlor, för en månads behandling (4 veckor).

**Tabell 3:** Läkemedelskostnad för Opdivo och Javlor (vinflunin) vid olika prisnivåer per månad (4 veckor). Beräkningarna är baserade på listpris för Opdivo och vinflunin.<sup>17</sup>

	<b>Opdivo</b>	<b>Vinflunin</b>
100%	62 793 kr	46 611 kr
90%	56 514 kr	41 950 kr
80%	50 234 kr	37 289 kr
70%	43 955 kr	32 628 kr
60%	37 676 kr	27 967 kr
50%	31 397 kr	23 306 kr
40%	25 117 kr	18 644 kr
30%	18 838 kr	13 983 kr
20%	12 559 kr	9 322 kr
10%	6 279 kr	4 661 kr

**Tabell 4:** Behandlingskostnad (administrationskostnad + läkemedelskostnad) för Opdivo och Vinflunin vid olika prisnivåer per månad (4 veckor). Beräkningarna är baserade på listpris för Opdivo och vinflunin.<sup>17</sup>

	<b>Opdivo + adm.</b>	<b>Vinflunin + adm.</b>
100%	71 042 kr	52 417 kr
90%	64 763 kr	47 756 kr
80%	58 483 kr	43 095 kr
70%	52 204 kr	38 434 kr
60%	45 925 kr	33 773 kr
50%	39 646 kr	29 112 kr
40%	33 366 kr	24 450 kr
30%	27 087 kr	19 789 kr
20%	20 808 kr	15 128 kr
10%	14 528 kr	10 467 kr

#### **TLV:s bedömning:**

Det finns en osäkerhet kring hur länge patienter kommer behandlas med Opdivo i klinisk praxis.

### **3.2.2 Osäkerhet i resultaten**

TLV bedömer att osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget är hög. Den största osäkerheten gäller den relativa behandlingseffekten mellan Opdivo och Javlor. Detta beror på att den kliniska studien som används i modellen för Opdivo är enarmad och att det saknas direkt jämförande studier.

### **3.3 Samlad bedömning av resultaten**

Företaget presenterar tre olika grundscenarier där kostnaden per QALY ligger på mellan cirka 200 000 kronor 540 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden per QALY kan vara högre än företagets beräkningar till följd av de osäkerheter som finns, främst gällande den relativa behandlingseffekten mellan Opdivo och Javlor.

<sup>17</sup> Opdivo ingår i en nationell upphandling av PD-1 hämmare och eventuella rabatter kopplade till denna har inte tagits i beaktande.

## 4 Den etiska plattformen

---

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.