

Underlag för beslut i landstingen

Opdivo (nivolumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Opdivo som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

Datum för expediering av underlag: 2016-06-29

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget 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: Anna Strömberg (medicinsk utredare), Olof Lindgren (hälsoekonom)

Klinisk expert: Ulrika Harmenberg, M.D. PhD, Assoc. Prof. Avdelningen för Onkologi, Radiumhemmet Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Bristol-Myers Squibb AB

Diarienummer: 838/2016

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Opdivo som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.
- Mycket hög svårighetsgrad
- Nivolumab är en antikropp som binder till och blockerar receptorn ”programmerad celledöd-1” (PD-1).
- TLV har gjort bedömningen att everolimus är ett relevant jämförelsealternativ.
- Behandling med Opdivo har jämförts mot everolimus i en randomiserad, öppen fas-III-studie, benämnd CheckMate 025. Opdivo gav en statistiskt signifikant ökad total överlevnad på 5,45 månader (25 versus 19,55 månader) ($HR^1 = 0,73$) och en 19,7 procent bättre objektiv svarsfrekvens. Ingen statistiskt signifikant skillnad i PFS har visats i studien.
- Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med nivolumab.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Om patienter behandlas till progression eller om behandling sätts ut tidigare.
 - Hur stor effekten är gällande långtidsöverlevnad.
 - Hur mycket patienter väger i genomsnitt i den hälsoekonomiska modellen.
- Priset för Opdivo som används i den hälsoekonomiska modellen är 12 908 kronor per injektionsflaska á 100 mg och 5 260 kronor per injektionsflaska á 40 mg.
- Opdivo kostar ungefär 67 000 kronor per månad och patient. Motsvarande kostnad för Afinitor (everolimus) är ungefär 38 000 kronor.
- Kostnaden per vunnet QALY för Opdivo vid njurcellscancer bedöms ligga mellan 760 000 kronor och 1,18 miljoner kronor vid en jämförelse mot Afinitor (everolimus).
- Osäkerheten bedöms vara hög och ligger främst i huruvida patienter behandlas till progression eller om behandlingen avslutas innan progression vid en viss förutbestämd tidpunkt (stoppregel). Det finns även en osäkerhet kring effekten av Opdivo bortom de kliniska studierna samt en osäkerhet kring skillnader karakteristiska för patienterna i den kliniska studien jämfört med den aktuella patientgruppen i Sverige. Dessa faktorer har en betydande påverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY).

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

¹ HR = Riskkvot

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag Opdivo.....	1
2.1	Njurcellscancer	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi Opdivo	11
3.1	Effektmått	12
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
4	Resultat	18
4.1	Företagets grundscenario.....	18
4.2	TLV:s grundscenario.....	20
4.3	Budgetpåverkan.....	23
4.4	Samlad bedömning av resultaten	23
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	23
6	Den etiska plattformen.....	23
7	Referenser.....	24
8	Bilaga	25

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)

2 Medicinskt underlag Opdivo

2.1 Njurcellscancer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Njurcancer Nationellt vårdprogram (mars 2013).

Njurcancer består av flera olika cancertyper med genetiska skilda förändringar[1]. Det finns flera undergrupper av njurcellscancer där klarcellig njurcancer står för den största andelen med 80 procent [2].

I Sverige upptäcks cirka 1000 fall av njurcellscancer varje år. Medianåldern för diagnos är kring 70 år. Andelen patienter med njurcellscancer är i Sverige kring 2,3 procent för män respektive 1,5 procent hos kvinnor. Rökning och kraftig övervikt är två kända riskfaktorer för njurcellscancer. De vanligaste symtomen vid diagnos är blod i urinen, magsmärter eller helt ospecifika symtom[1].

Prognosen för avancerad njurcellscancer är dålig. Hos patienterna som upptäcks med en lokalt avancerad sjukdom utvecklar cirka 40 procent metastaser.

Fram till 2005 var cytokiner² den vanligaste behandlingen för den här gruppen. Sedan dess har målinriktade läkemedel som tyrosinkinashämmare mot VEGF och mTOR-hämmare godkänts[2].

Medianöverlevnaden för den här gruppen varierar mellan 8,8, 27 eller 43 månader beroende på vilken nivå på sjukdom enligt en MSKCC-gradering (The Memorial Sloane Kettering Cancer Centre), där prognosen antingen kan vara dålig, intermediär eller god, se bilaga [3].

Företaget uppskattar att upp till ■■■ patienter i Sverige årligen kan bli aktuella för behandling i andra linjen varav ■■■ skulle behandlas med Opdivo. TLV:s förståelse utifrån information från en expert är att kring ■■■ patienter kan vara aktuella för behandling i Sverige årligen.

2.2 Läkemedlet

Opdivo, som innehåller substansen nivolumab, godkändes av EMA i den centrala proceduren i april 2016 för indikationen njurcellscancer i andra linjen som rör denna utvärdering.

Opdivo har sedan tidigare EMA-godkännande för andra indikationer såsom malignt melanom (juli 2015), icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp (oktober 2015) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke skivepiteltyp (april 2016).

² Cytokin: interleukin-1 (IL-1) och tumörnekrotiserande faktor- α (tnf- α) immunmodulerare

2.2.1 Indikation

Opdivo som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer efter tidigare 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 celledelning och utsöndring av cytokiner, och genom att blockera denna kan dessa immunceller 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.

Upptoppning eller nedtrappning av dosen rekommenderas inte. Dosuppehåll eller permanent utsättning kan krävas hos enskilda individer. Detaljerade instruktioner för dosjusteringar vid olika biverkningar återfinns i produktresumén. Opdivo ska sättas ut permanent vid immunrelaterade biverkningar av grad 2 eller 3 som kvarstår trots adekvat behandling och om det inte är möjligt att minska dosen kortikosteroid till 10 mg prednison, eller motsvarande per dag (kortikosteroider används för att behandla biverkningar).

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

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för njurcancervård från Socialstyrelsen och Läkemedelsverket. Det finns ett nationellt vårdprogram för njurcancer publicerat i mars 2013 från Regionalt cancercentrum (RCC). Vid andra linjens behandling, vilket är aktuellt för detta underlag, rekommenderas i Vårdprogrammet efter tidigare behandling med tyrosinkinashämmare mot VEGF³ annan tyrosinkinashämmare mot VEGF eller everolimus. Vid tidigare behandling med bevacizumab + interferon rekommenderas sunitinib. Se rekommendationer enligt evidensgrad i tabell 1 nedan:

Tabell 1. Rekommendation i andra linjen enligt Vårdprogrammet för njurcellscancer 2013[1]

Rekommendation i andra linjen enligt Vårdprogrammet för njurcellscancer 2013
Axitinib kan övervägas som andra linjens behandling.
Everolimus kan övervägas efter svikt på en eller två linjers behandling med tyrosinkinashämmare mot VEGF vid metastatisk njurcancer (grad A rekommendation)
Sunitinib kan övervägas efter svikt på primär behandling med kombinationen bevacizumab och interferon (grad C rekommendation)
Axitinib kan övervägas efter svikt på primär immunmodulerande behandling vid metastatisk njurcancer med god/intermediär prognos (grad A rekommendation)
Pazopanib kan övervägas efter svikt på primär immunmodulerande behandling vid metastatisk njurcancer med god/intermediär prognos (grad A rekommendation)
Sorafenib kan övervägas efter svikt på primär immunmodulerande behandling vid metastatisk njurcancer med god/intermediär prognos (grad A rekommendation)
Sorafenib kan även övervägas efter svikt på behandling med annan VEGF hämmare vid metastatisk njurcancer (grad B rekommendation)

³ Tyrosinkinashämmare mot VEGF (vaskulär endotel tillväxtfaktor)= antiangiogen behandling. Exempelvis sunitinib, axitinib, pazopanib, sorafenib

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har i den kliniska studien CheckMate 025 jämfört behandling med Opdivo mot Afinitor (everolimus). I den hälsoekonomiska modellen har företaget presenterat en hälsoekonomisk jämförelse baserad på studiedata mot everolimus.

TLV:s förståelse från en expert är att främst tyrosinkinashämmare mot VEGF används i första linjen. I andra linjens behandling ges i lika stor andel: everolimus, axitinib och annan tyrosinkinashämmare.

Företaget har efter förfrågan från TLV kommit in med en indirekt jämförelse mellan Opdivo och axitinib där effekten dem emellan har undersökts genom fyra led av studier. I den matchade och justerade indirekta jämförelsen visade Opdivo en statistiskt signifikant fördel i OS jämfört med axitinib med HR: 0,63 (95% KI 0,48, 0,82). Företaget hävdar att vid en hälsoekonomisk jämförelse mot axitinib skulle troligen kostnaden bli lägre per kvalitetsjusterat levnadsår än vid jämförelsen mot everolimus eftersom de kommit fram till att effekten av axitinib är lägre än för everolimus.

Enligt TLV:s expert har många betraktat axitinib som en effektivare drog än everolimus i andra linjen efter tidigare VEGF-hämmare.

TLV:s bedömning: Everolimus har i Vårdprogrammet en grad A-rekommendation för användning i andra linjen efter svikt på en eller två linjers behandling med tyrosinkinashämmare mot VEGF vid metastatisk njurcellscancer. TLV:s förståelse från en expert är att everolimus är ett av de vanligaste alternativen i andra linjens behandling. Därmed delar TLV företagets bedömning att everolimus är ett relevant jämförelsealternativ.

TLV gör även bedömningen att axitinib skulle kunna vara ett relevant jämförelsealternativ eftersom det förefaller ges i ungefär samma utsträckning som everolimus. Även axitinib har en grad A-rekommendation i Vårdprogrammet. Det saknas dock direkt jämförande studier mellan Opdivo och axitinib.

Everolimus och axitinib har ungefär samma månadskostnad. Det finns en osäkerhet i skillnaden i effekt dem emellan eftersom det saknas direkt jämförande studier. Den enda publicerade indirekta jämförelsen dem emellan påstår att preparaten har samma effekt i PFS. Jämförelsen saknar gemensamt jämförelsealternativ och då den är ojusterad värderas den endast som en jämförelse mellan två observationsstudier.

Då det inte finns några säkra data på skillnaden mellan everolimus och axitinib och det både finns argument för att det ena eller det andra skulle ha en bättre effekt, har TLV valt att endast utgå ifrån en hälsoekonomisk analys mot everolimus. Analysen mot everolimus innehåller mindre grad av osäkerhet än en eventuell analys mot axitinib skulle göra eftersom den baseras på data från en direkt jämförande studie.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög⁴ 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.

⁴ På en skala låg- medelhög- hög - mycket hög

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Metod [2]

Effekt och säkerhet av nivolumab utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie CA209025 (CheckMate 025) hos patienter med avancerad metastaserande klarcellig njurcellscancer som fått återfall efter tidigare antiangiogen behandling.

Totalt 821 patienter randomiserades (1:1) till att antingen få:

- Nivolumab 3 mg/kg via intravenös infusion varannan vecka (n=410) eller
- Everolimus 10 mg peroralt dagligen (n=411)

Patienterna tilläts erhålla behandling i båda behandlingsgrupperna efter progression så länge klinisk nytta erhöles, eller till icke accepterbar toxicitet uppkom.

Dosreduktioner var tillåtna i everolimusgruppen enligt produktresumé eller per lokal standardpraxis men inte i nivolumabgruppen.

Patienterna som inkluderades skulle ha ≥ 70 procent på skalan för Karnofsky Performance Score⁵ och mätbar sjukdom enligt RECIST 1.1-kriterierna⁶. Patienterna skulle ha fått minst en men inte fler än 2 tidigare antiangiogena behandlingsregimer. Exklusionskriterier var bland andra: tidigare eller nuvarande CNS-metastaser, tidigare behandling med mTOR-hämmare, autoimmun sjukdom, kronisk leversjukdom, hiv, hepatit B eller C.

Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS)⁷

Sekundära effektmått inkluderade bland andra:

- objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR⁸) bedömd av prövare enligt RECIST-kriterierna
- progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS)⁹ bedömd av prövare enligt RECIST-kriterierna
- behandlingsduration
- OS, ORR och PFS baserat på PD-L1 status¹⁰

Grupperna stratifierades via ett centraliserat system utifrån MSKCC¹¹ riskgrupp, antalet tidigare behandlingslinjer med antiangiogen tarepi (1 versus 2) och region (USA/Canada versus Västeuropa versus övriga världen).

Patienterna fick delta i studien oavsett PD-L1-status. De flesta av patienterna hade ett kvantifierbart PD-L1-uttryck (90,2 versus 93,9 procent).

En översikt över patientkaraktäristika i studien visas nedan i Tabell 2:

⁵ Karnofsky performance status är en skala som mäter prestationsförmågan hos cancerpatienter mellan 0%-100%. Ju högre värde, desto bättre allmäntillstånd.

⁶ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST], version 1.1

⁷ OS: definierat som tid från randomisering till död av vilken orsak som helst

⁸ ORR: andel patienter med komplett svar eller partiellt svar enligt RECIST-kriterierna, version 1.1

⁹ PFS: definierat som tiden från randomisering till sjukdomsprogression eller död

¹⁰ PD-L1-uttryck definierat som andel i procent av tumörcellerna som visade på PD-L1 i plasmamembranet i minst 100 utvärderade tumörceller i den validerade metoden Dako PD-L1 IHC

¹¹ MSKCC: se tabell i bilaga

Tabell 2. Översikt av patientkaraktäristika från registreringsstudien CheckMate 025 [2]

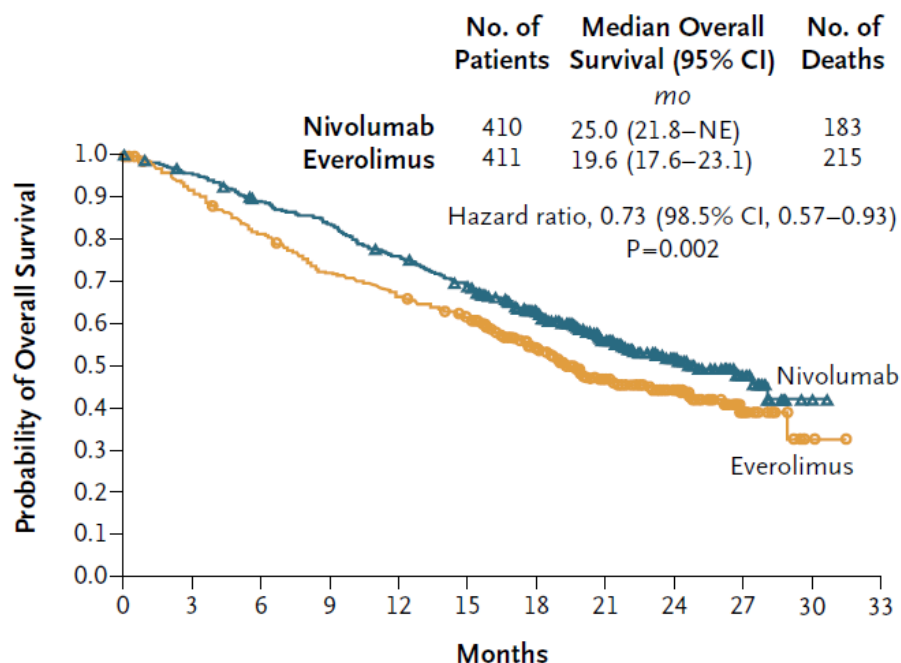
	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Ålder (median)	62,0	62,0
Män (%)	76,8	74,0
Karnofsky Performance Status (100 %)	30,7	32,6
Karnofsky Performance Status (90 %)	36,6	31,6
Karnofsky Performance Status (80 %)	26,8	28,2
Karnofsky Performance Status (70 %)	5,4	7,3
Karnofsky Performance Status (<70 %)	0,5	0,2
Baslinjerisk enligt MSKCC God prognos (%)	35,4	36,0
Baslinjerisk enligt MSKCC Intermediär prognos (%)	49,0	49,4
Baslinjerisk enligt MSKCC Dålig prognos (%)	15,6	14,6
Antal tidigare behandlingar (1) vid metastatisk/avancerad sjukdom (%)	67,8	62,3
Antal tidigare behandlingar (2) vid metastatisk/avancerad sjukdom (%)	26,8	33,8
Antal tidigare behandlingar (3) vid metastatisk/avancerad sjukdom (%)	5,1	3,5

Resultat[2]

Nivolumab visade en statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad jämfört med everolimus; HR = 0,73; (95% KI: 0,57, 0,93); p-värde: 0,0018. Medianöverlevnaden var 25 versus 19,55 månader och andelen patienter som inte avlidit ett år efter studiestart var 76,0 versus 66,7 procent.

I Figur 1 nedan visas total medianöverlevnad för nivolumab versus everolimus i studien CheckMate 025.

Figur 1. Median total överlevnad bedömd av prövare från registreringsstudien CheckMate 025[4]



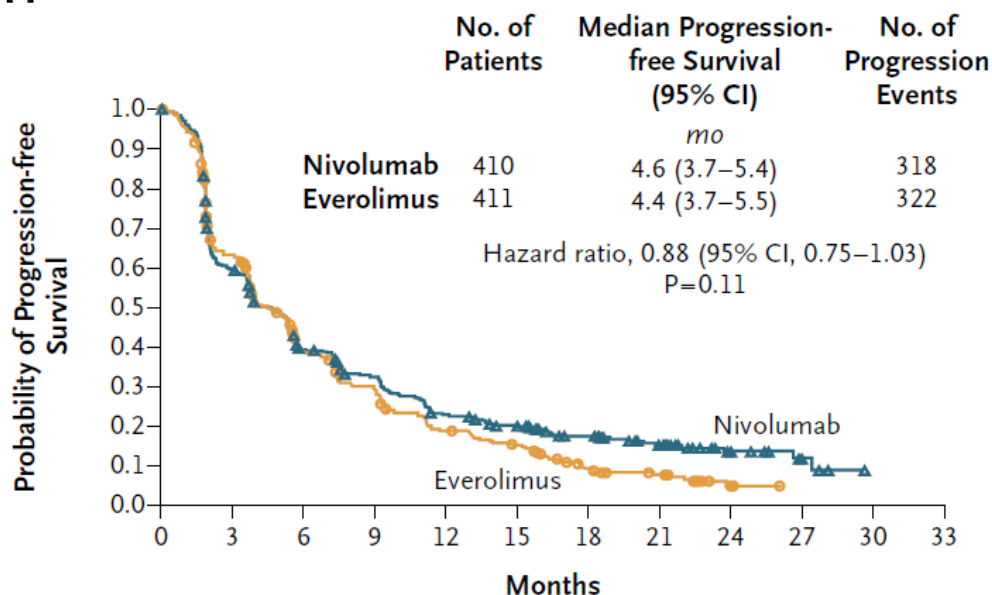
No. at Risk

Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

Det fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna i progressionsfri överlevnad men en numerisk fördel för nivolumabgruppen (HR = 0,88; 95% KI: 0,75, 1,03; p-värde: 0,1135). Medianvärdet för progressionsfrihet var 4,60 versus 4,44 månader. Andelen patienter som inte progredierat vid ett år var fler i nivolumabgruppen (23 versus 19 procent).

I Figur 2 nedan visas progressionsfri överlevnad i median för nivolumab versus everolimus i studien CheckMate 025.

Figur 2. Progressionsfri överlevnad i median bedömd av prövare från registreringsstudien CheckMate 025[4]



No. at Risk

Nivolumab	410	230	145	116	81	66	48	29	11	4	0	0
Everolimus	411	227	129	97	61	47	25	16	3	0	0	0

En bättre prövarbedömd objektiv svarsfrekvens (ORR) sågs hos patienter som erhöll nivolumab jämfört med dem som erhöll everolimus (25,1 procent jämfört med 5,4 procent). Skillnaden i ORR var 19,7 procent. Riskkvot: 5,98 (95% KI: 3,68, 9,72) p-värde: <0,0001.

Svarsdurationen bedömd av prövare var i båda behandlingsgrupperna 11,99 månader.

44,1% av patienterna i nivolumabgruppen och 46,1% av patienterna i everolimusgruppen behandlades med respektive läkemedel efter progression.

Behandlingsdurationen var 5,54 versus 3,71 månader i respektive behandlingsgrupp.

Nivolumab har jämfört med everolimus och baslinjevärden, visat en förbättring i livskvalitet mätt enligt validerade mätmetoder¹².

PD-L1

90,2 procent versus 93,9 procent av patienterna i respektive behandlingsgrupp hade PD-L1¹³-uttryck. Det fanns en fördel i OS för nivolumab versus everolimus oavsett PD-L1-uttryck.

¹² Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) och EuroQoL EQ-5D.

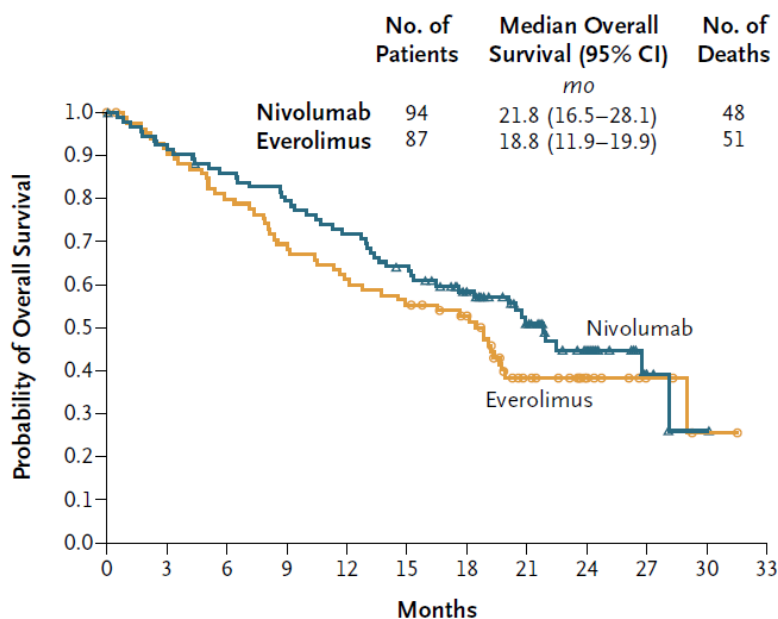
¹³ För att utreda ifall en patient hade PD-L1-uttryck användes en IHC-assay med kanin-anti-human PD-L1-antikroppar. Metoden validerades med Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay

Överlevnaden var längre i gruppen med <1 procent än i gruppen med ≥1 procent PD-L1-uttryck. Se resultaten nedan i tabell 3 och figur 3 och 4.

Tabell 3 OS i en subgruppsanalys av fördefinierade grupper med olika PD-L1-nivå [2]

PD-L1 uttryck	Antal patienter	Median-OS (månader)	HR	95% KI
≥ 1 procent	94 versus 87	21,82 versus 18,79	0,79	0,53, 1,17
< 1 procent	276 versus 299	27,37 versus 21,22	0,77	0,60, 0,97

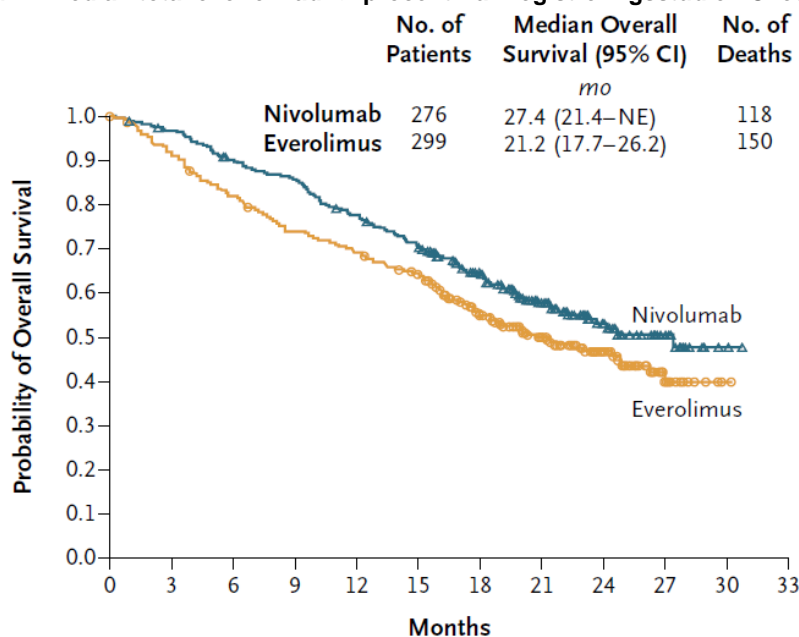
Figur 3. Median total överlevnad ≥1 procent PD-L1 från registreringsstudien CheckMate 025[4]



No. at Risk

Nivolumab	94	86	79	73	66	58	45	31	18	4	1	0
Everolimus	97	77	68	59	52	47	40	19	9	4	1	0

Figur 4. Median total överlevnad <1 procent från registreringsstudien CheckMate 025[4]



No. at Risk

Nivolumab	276	265	245	233	210	189	145	94	48	22	2	0
Everolimus	299	267	238	214	200	192	137	92	51	16	1	0

Resultaten i PFS vid de olika PD-L1-nivåerna liknade dem för hela studiepopulationen. Se nedan i tabell 4:

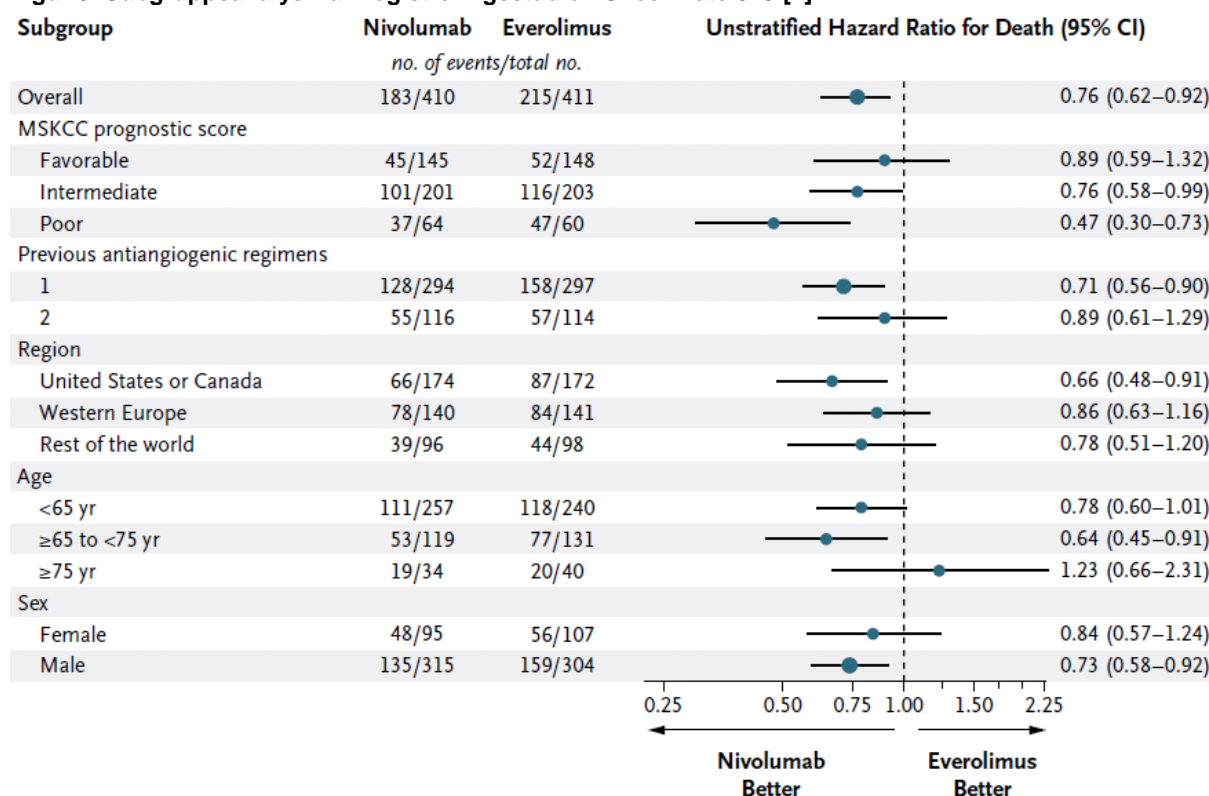
Tabell 4 PFS i en subgruppsanalys av fördefinierade grupper med olika PD-L1-nivå[2]

PD-L1 uttryck	Antal patienter	Median-PFS (månader)	HR	95% KI
≥ 1 procent	94 versus 87	5,36 versus 4,17	0,80	0,57, 1,12
< 1 procent	276 versus 299	3,94 versus 4,67	0,89	0,74, 1,07

En högre ORR visades i nivolumabgruppen än i everolimusgruppen oavsett PD-L1-grupp.
 ORR PD-L1 ≥ 1 procent: 30,9 procent versus 3,4 procent
 ORR PD-L1 < 1 procent: 22,8 procent versus 6,4 procent

I figur 5 nedan presenteras resultat i OS för fördefinierade subgrupper i studien.

Figur 5. Subgruppsanalys från registreringsstudien CheckMate 025 [4]



Oönskade händelser i den kliniska studien [2]

Nästan alla patienterna fick någon oönskad händelse (AE (adverse event)) oavsett grad¹⁴ i samband med behandling (97,8 versus 97,2 procent). AE av grad 3-4 rapporterades hos 53,2 versus 56,4 procent.

Läkemedelsrelaterade oönskade händelser (alla grader) rapporterades mer sällan i nivolumabgruppen än i everolimusgruppen (78,6 versus 87,9 procent). Detta gällde även läkemedelsrelaterade oönskade händelser av grad 3-4 (18,7 versus 36,5 procent).

Allvarliga oönskade händelser (serious adverse events, SAE)) rapporterades hos 47,7 versus 43,6 procent. Läkemedelsrelaterade allvarliga oönskade händelser (alla grader) rapporterades hos 11,6 procent i nivolumabgruppen och 13,4 procent i everolimusgruppen.

¹⁴ De oönskade händelserna graderades enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

Läkemedelsrelaterade oönskade händelser som ledde till avslutande av behandling var lägre i nivolumabgruppen (7,6 versus 13,1 procent). De läkemedelsrelaterade oönskade händelserna av grad 3-4 som ledde till avslutande av behandling var (4,7 versus 7,1 procent).

Färre patienter dog i nivolumabgruppen än i everolimusgruppen (44,6 versus 53,7 procent). Inga dödsfall rapporterades vara orsakade av nivolumab i studien.

Biverkningar enligt produktresumén[5]

Vanligast ($\geq 10\%$) förekommande biverkningarna var trötthet (34 %), utslag (19 %), klåda (14 %), diarré (13 %), illamående (13 %) och minskad aptit (10 %). Majoriteten av biverkningarna var milda till måttliga (grad 1 eller 2).

TLV:s bedömning: Patientkaraktäristika var välbalanserad mellan de två behandlingsgrupperna. TLV:s förståelse från en expert är att patientpopulationen motsvarade svenska patienter förutom att fler patienter har en Karnofsky Performance Status på 70 procent än i studien, det vill säga de mår sämre. Medelåldern för diagnos är 70 år och medianåldern för patienterna i studien var 62 år. Därmed gör TLV bedömningen att patienterna var yngre i studien än i verkligheten, vilket ger en viss osäkerhet i resultaten.

Studien var designad som en öppen studie vilket ger en viss osäkerhet i uppmätt resultat i livskvalitet samt i PFS och ORR eftersom resultaten inte mättes av oberoende prövare, vilket rekommenderades av CHMP. Nivolumabs stora effekt på OS minskar däremot osäkerheten i resultaten.

I studien hade alla patienter klarcellig njurcellscancer vilket innebär att information om effekt i gruppen med icke-klarcellig njurcellscancer saknas. Den gruppen är dock begränsad till cirka 20 procent av alla patienter och en studie pågår i den patientgruppen.

Sammanfattningsvis visade studien CheckMate 025 att nivolumab gav en statistiskt signifikant ökad total överlevnad på 5,45 månader vilket anses vara kliniskt meningsfullt.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i PFS mellan behandlingsgrupperna. Kurvan separerades först efter 6 månader vilket sannolikt kan förklaras med "pseudoprogrediering" som kan inträda vid behandling med immunoterapi¹⁵. Vid ett år efter behandlingsstart visade Opdivo en fördel jämfört med everolimus då 23 versus 19 procent inte hade progredierat.

De subgrupper som hade bäst nytta av behandlingen var patienter med dålig prognos enligt MSKCC. Nivolumab har inte visat någon nytta i OS för patienter som var över 75 år, men den gruppen var liten. Detta bidrar till en osäkerhet i effekten för dessa patienter.

En tredjedel av patienterna fick behandling i tredje linjen vilket kan ha försämrat resultaten generellt. Därmed skulle nivolumab kunna tänkas ha en något bättre effekt i andra linjen.

I studien fick båda gruppernas patienter behandlas efter sjukdomsprogrediering om behandlande läkare bedömde att patienten kunde erhålla klinisk nytta. 44,1 procent av patienterna fortsatte med behandling efter progrediering i nivolumabgruppen och 46,1 procent i everolimusgruppen. I de hälsoekonomiska beräkningarna har nyttan hos denna patientgrupp vägts in och även de extra kostnader som uppkom vid längre behandling.

¹⁵ Vid mätning enligt RECIST-kriterier mäts storleken av tumören vilket innebär att det inflammatoriska svaret från behandlingen ger en "svullnad tumör" vilket kan tolkas som att progrediering har skett.

Opdivo gav en lägre incidens av läkemedelsrelaterade biverkningar och avbrott än everolimus. Inga större skillnader i biverkningsfrekvens eller allvarlighetsgrad har setts vid behandling med Opdivo jämfört med tidigare studier.

3 Hälsoekonomi Opdivo

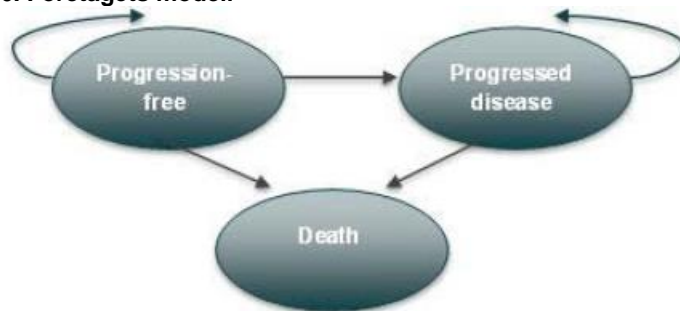
När ett läkemedel introduceras på marknaden finns oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandlingen kan ge upphov till bortom den tidsperiod som omfattas av det kliniska underlaget tillämpas som regel modellering vid hälsoekonomiska bedömningar. Så har även skett vid denna bedömning av Opdivo (nivolumab).

För att uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling av Opdivo har företaget inkommit med en partitioned-survival-modell¹⁶. Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri sjukdom. Övergångssannolikheterna bygger på effektmåten progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

I modellen jämförs Opdivo med Afinitor.

Data och patientkaraktäristika är i modellen främst hämtade från den kliniska studien CheckMate 025[6]. Vid inträde är patienternas genomsnittsalder 62 år och väger i genomsnitt 77 kg. Modellens tidshorisont är 25 år och en modellcykel är 4 veckor lång. Tidshorisonten innebär i praktiken en livstidsmodellering eftersom mortaliteten i patientpopulationen är hög. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

Figur 6. Företagets modell



TLV:s bedömning: Modellen företaget använt är lämpligt uppbyggd till sin struktur. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och TLV gör bedömningen att den fångar de flesta relevanta kostnader och effekter behandling med Opdivo medför.

Patienternas ålder i den kliniska studien och den hälsoekonomiska modellen förefaller vara något låg då genomsnittsalderen för att insjukna med njurcellscancer är runt 70 år. TLV har bitt företaget åldersjustera modellen för att den bättre ska återspegla hur patientpopulationen i klinisk vardag ser ut. Företaget menar att det inte finns möjlighet att åldersjustera modellen enligt TLV:s önskemål. För att ta hänsyn till åldersskillnaden kommer TLV att anta en kortare tidshorisont på 15 år samt åldersjustera nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen. Att använda en kortare tidshorisont är inte en helt optimal lösning för att återspegla en högre genomsnittsalder, detta på grund av att en kortare tidshorisont endast påverkar den senare delen av modellen. Innebörden blir att de kostnader och effekter som sker fram till år 15 förblir oförändrade när de med största sannolikhet skulle minska i och med att en äldre population har en högre mortalitet. Att korta ner tidshorisonten innebär att kostnaden per vunnet QALY kan vara något överskattad.

¹⁶ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt.

I den hälsoekonomiska modellen anges en genomsnittlig vikt på 77 kg i patientpopulationen. Denna vikt härstammar från en norsk studie och inte från de aktuella patienterna i den kliniska studien CheckMate 025[6]. Den genomsnittliga vikten i CheckMate 025[6] var 82,4 kg, vilket företaget menar är något över genomsnittet i de undersökningar företaget genomfört. Företaget använder således en undersökning som genomfördes i Norge då företaget menar att dessa patienter bäst skulle återspegla de patienter som är aktuella för behandling i Sverige.

Den norska undersökningen innehåller ett fåtal patienter (30 stycken), samtidigt har företaget inte redovisat patientkaraktäristika för denna patientpopulation. TLV gör därmed bedömningen att denna uppskattning innehåller för stora osäkerheter för att dra konkreta slutsatser på patienternas genomsnittliga vikt. TLV kommer därmed använda den genomsnittliga vikten hos den västeuropeiska subgruppsanalysen från CheckMate 025[6] i sitt grundscenari.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) som hämtats från studien CheckMate 025[6]. Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar för att modellera överlevnadskurvorna i den hälsoekonomiska modellen.

Den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat¹⁷ har utvärderats med AIC¹⁸ och BIC¹⁹.

Då Kaplan-Meier-estimaterna för PFS separerar runt 6 månader håller inte det proportionella hazards-antagandet. Företaget har därmed valt att extrapolera de progressionsfria överlevnadskurvorna med en enskild parametrisk funktion som justeras för form och skala.

Enligt de genomsnittliga AIC- och BIC-resultaten genererade en 2-knot spline-hazard-modell bäst statistisk passform till bakomliggande effektdata och är den modell företaget valt att extrapolera de progressionsfria överlevnadskurvorna med.

Eftersom proportionella hazards antagandet höll för total överlevnad har företaget modellerat dessa överlevnadskurvor med en enskild parametrisk modell.

Enligt AIC- och BIC-resultaten genererade en log-logistisk-funktion bäst statistisk passform till bakomliggande effektdata och är den modell företaget valt att extrapolera total överlevnad med.

Företaget har genom registerdata från Regionala Cancercentrum i Samverkan (2015) försökt validera de extrapolerade överlevnadskurvorna som återfinns i den hälsoekonomiska modellen. Eftersom Opdivo inte var tillgängligt för den aktuella patientpopulationen bedömde företaget att det rimligaste tillvägagångssättet var att validera den extrapolerade överlevnadskurvan för Afinitor gentemot registerdata. Resultaten indikerade att den log-logistiska-funktionen var den funktion som passade registerdata bäst. Conditional survival²⁰

¹⁷ Funktion av överlevnadsdata.

¹⁸ Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

¹⁹ Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning

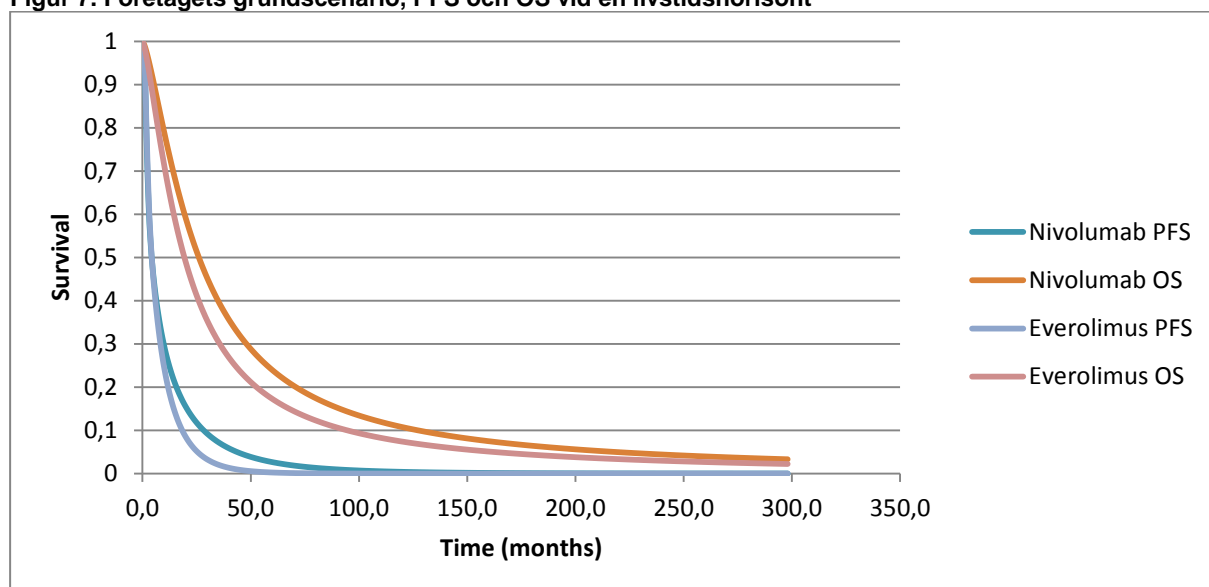
²⁰ Conditional survival är ett mått som mäter sannolikheten att överleva från exempelvis år 2 till 5. Det vill säga, har en patient överlevt till år 2 har de en viss sannolikhet att överleva till år 5.

från år 2 till år 5 är i det svenska registret ungefär 50 procent och den extrapolerade överlevnadskurvan för Afinitor genererar en conditional survival på lite drygt 40 procent.

Företaget har även använt SEER²¹ ett Amerikanskt register för att validera den extrapolerade totala överlevnaden för Afinitor, som genererar liknande resultat som det svenska registret.

Både Opdivo och Afinitor administreras fram till sjukdomsprogression med undantag för om behandlande läkare bedömde att det fanns klinisk nytta med att fortsätta behandling bortom sjukdomsprogression. Företaget har därför utvärderat ifall de progressionsfria överlevnadskurvorna går att användas som proxy för behandlingstid. Företaget menar att den progressionsfria överlevnadskurvan endast kan användas som proxy för Afinitor då behandlingstiden och den progressionsfria överlevnadskurvan korrelerade med varandra. För Opdivo korrelerade inte den progressionsfria överlevnadskurvan med behandlingstiden då en större andel patienter fortsatte behandling efter progression. Därför använder företaget behandlingstiden istället för den progressionsfria överlevnadskurvan för att fånga de läkemedelskostnader som behandling med Opdivo medför.

Figur 7. Företagets grundscenario, PFS och OS vid en livstidshorisont



TLV:s bedömning: Idag saknas långtidsdata för att göra en rimlig bedömning kring den effekt Opdivo kan tänkas ha bortom den period som omfattas av de kliniska studierna, varför en extrapolering måste göras.

TLV bedömer i enlighet med företaget att de modeller som valts för att extrapolera överlevnadskurvorna både visuellt och statistisk (AIC och BIC) förefaller passa underliggande data bäst.

Att validera de extrapolerade överlevnadskurvorna med extern registerdata bedöms som en styrka och ger en indikation huruvida extrapoleringen över- eller underskattar de modellerade överlevnadskurvorna för Afinitor. Svagheter med valideringen i det här fallet är att företaget endast matchat registerdata utifrån antalet patienter som genomgått en nefrektomi (kirurgiskt borttagande av njure). Prognosen hos patienter som genomgått en nefrektomi är betydligt bättre jämfört med de patienter som inte genomgått denna operation. I den kliniska studien CheckMate 025[6] var det lite drygt 89 procent av patienterna som genomgått en

²¹ Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute, NIH, USA. <http://seer.cancer.gov/>

nefrektomi vilket bedöms som en hög siffra enligt de uppgifter TLV har till sitt förfogande. I den nationella kvalitetsregisterrapporten för njurcancer (2014) var andelen patienter som genomgått en nefrektomi ungefär 61 procent år 2014. Det finns därmed en risk att de patienter som ingick i den kliniska studien har en betydligt bättre prognos jämfört med de patienter som återfinns i svensk klinisk vardag.

Då det inte går att jämföra patientkaraktistika mellan CheckMate 025[6] och det svenska registret blir det svårt att dra några paralleller mellan de två. Det går inte heller att dra några konkreta slutsatser kring huruvida de modellerade överlevnadskurvorna för Opdivo är över- eller underskattade då det inte finns långtidsdata för dessa patienter.

TLV bedömer precis som företaget att det är rimligt att använda behandlingsdurationen för att fånga de behandlingkostnader som uppstod i den kliniska studien. Att bedöma hur många och hur länge patienter kan tänkas bli aktuella för behandling efter progression är svårt att prognosticera.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av njurcellscancer, vilket speglas i modellen. De nyttovikter som används i den hälsoekonomiska modellen är härledda från patienter i den kliniska studien CheckMate 025[6]. Under studieperioden mättes patienternas livskvalitet med EQ-5D formuläret²². Svaren har sedan konverterats till nyttovikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen (Dolan)[7] och den erfarenhetsbaserade svenska värderingen (Burström et al.)[8]. Den brittiska värderingen används i företagets grundscenario.

Från livskvalitetsundersökningen har behandlingsarmarna olika genomsnittliga nyttovikter beroende på vilken behandling patienterna fick och vilket hälsostadium de befann sig i. Behandling med Opdivo genererade en statistiskt signifikant förbättring av livskvaliteten jämfört med Afinitor.

Tabell 5. Nyttovikter för de olika hälsostadierna

Behandling	Tariff	Progressionsfri sjukdom	Stabil sjukdom	Progredierad sjukdom
Opdivo	Brittiska	0,870	0,801	0,776
Opdivo	Svenska	0,909	0,878	0,865
Afinitor	Brittiska	0,843	0,799	0,743
Afinitor	Svenska	0,908	0,877	0,852

I analysen tas också hänsyn till de effekter läkemedelsbiverkningar har på den hälsorelaterade livskvaliteten. Företaget menar att de livskvalitetsundersökningar som genomförts fångar de livskvalitetsminskningar som biverkningar för med sig.

TLV:s bedömning: Då nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är härledda från CheckMate 025[6], är de baserade på den relevanta patientpopulationen. Eftersom patienternas ålder förefaller vara något låg i förhållande till svensk klinisk vardag kommer TLV åldersjustera nyttovikterna för att bättre återspegla svenska förhållanden.

För att åldersjustera nyttovikterna har TLV utgått från en studie publicerad av Burström et al.[9]. Rent tekniskt används kvoten mellan åldersgruppen 60 till 69 och 70 till 79 för att sedan göra avdrag på de nyttovikter patienter i CheckMate 025 rapporterat. Då CheckMate 025 var en öppen studie är det inte helt osannolikt att patienternas uppmätta livskvalitet

²² EQ-5D är ett instrument som används för att skatta livskvalitet. Instrumentet innehåller fem frågor, där varje fråga har tre svarsalternativ. De fem frågorna är rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet. De tre svarsalternativen är inga problem/svårigheter, vissa problem/svårigheter och stora problem/svårigheter.

påverkats av vetenskapen om huruvida de fick det nya läkemedlet Opdivo gentemot Afinitor, vilket bidrar till en ökad osäkerhet.

TLV använder precis som företaget den brittiska tariffen i sitt grundscenario och utför känslighetsanalyser med den svenska tariffen.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnaderna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från Socialstyrelsen 2015, Södra Regionvårdsnämnden 2015, TLV.se 2016 och från Apoteket AB 2016.

Resursallokering och biverkningshantering för modellens olika stadier har samlats in genom intervjuer med kliniska experter inom terapiområdet.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som används i modellen för Opdivo är 12 908 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 100 mg och 5 260 kronor för en injektionsflaska á 40 mg. Läkemedlet ska administreras intravenöst varannan vecka med en dos om 3 mg per kg kroppsvikt. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för Opdivo ungefär 60 000 kronor.

Priset som används i modellen för Afinitor är 38 089,19 kronor för en förpackning med 30 tabletter á 10 mg. Rekommenderad dos är 10 mg en gång dagligen. Behandlingen bör fortsätta så länge klinisk nytta ses eller till oacceptabel toxicitet inträffar.

I CheckMate 025[6] behandlas vissa patienter efter progression om behandlande läkare bedömde att patienten kunde erhålla klinisk nytta, om patienten inte progredierade väldigt hastigt, om patienten tolererade behandlingen väl, hade ett gott allmäntillstånd samt mötte övriga kriterier definierade i studieprotokollet. Läkemedelskostnader efter progression är inkluderade i den hälsoekonomiska modellen.

Företaget antar att det finns en andel patienter som kommer behandlas i tredje linjen då patienter antingen progredierat på Opdivo eller Afinitor. Andelen patienter som går vidare och behandlas i tredje linjen är härledda från den kliniska studien CheckMate 025[6], hur länge patienter erhåller behandling i tredje linjen har företaget hämtat från en studie publicerad av Motzer et al.[10].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att en liten andel av de patienter som behandlas kan erhålla klinisk nytta trots inledande tecken på progressiv sjukdom, och att de därför erhåller behandling efter progression. I den hälsoekonomiska modellen har företaget inkluderat effekten av behandling efter progression och de läkemedelskostnader som tillkommer hos dessa patienter.

TLV bedömer i enlighet med företaget att det är rimligt att en andel patienter kan tänkas erhålla behandling i tredje linjen. TLV:s expert menar att behandling i tredje linjen med största sannolikhet kommer uppstå i lika stor utsträckning för de patienter som behandlas med Opdivo gentemot de patienter som behandlas med Afinitor. TLV antar därför att behandling kommer ske i lika stor utsträckning oberoende av vilken behandling patienterna erhö.

3.2.2 Behandlingslängd

I den hälsoekonomiska modellen antar företaget att patienter behandlas till progression och att en andel patienter får fortsatt behandling med Opdivo efter progression. Företaget har använt en parametrisk statistisk fördelning av behandlingsdurationen för att projicera hur stor andel av patienterna som skulle behandlas efter tidpunkten för när de kliniska studierna

avslutades. Detta medför att en liten andel av patienterna kommer erhålla behandling under många år i den hälsoekonomiska modellen. Det medicinska värdet av en så pass lång behandlingstid för patienter som inte progredierat i sin sjukdom är ännu inte känt.

Hos patienter som upplever ett varaktigt behandlingssvar kan det vara möjligt att avbryta behandling med Opdivo innan progression och ändå behålla klinisk nytta. Stöd för detta finns i studien CheckMate 003[11], som hade en stoppregel på 22,5 månader. Det är den enda studien på Opdivo som studerat något annat än en regim med behandling till progression. I denna studie avslutade 7 av 22 patienter behandling med Opdivo vid 22,5 månader vilket påvisar en fortsatt klinisk nytta trots utsättande av Opdivo. Detta skulle enligt företaget potentiellt stödja hypotesen att det är möjligt att avsluta behandling med Opdivo vid en fördefinierad tidpunkt.

TLV:s bedömning: Antagandet om behandlingstid har stor påverkan på resultaten. TLV har därför valt att presentera två analyser, en analys där patienter behandlas till progression och en där patienter avbryter behandling vid 22,5 månader.

Med den kunskap vi har idag kan TLV inte uttala sig huruvida ett behandlingsstopp på 22,5 månader är rimligt eller inte. För att kunna besvara frågan kring ett behandlingsstopp vid en fördefinierad tidpunkt behövs långtidsdata som kan styrka ett sådant antagande. Olika behandlingstidsintervaller kommer presenteras som känslighetsanalyser för att illustrera hur behandlingstidsintervallen påverkar resultaten.

3.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnader för olika typer av ingrepp och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram genom svenska regionala prislistor och genom intervjuer med kliniska experter inom terapiområdet.

TLV:s bedömning: Vårdkostnader är inte drivande i modellen, och företagets antaganden kring vårdkostnader och resursutnyttjande förefaller vara i linje med vad som observerats i tidigare ärenden inom samma terapiområde.

3.2.4 Biverkningar (oönskade händelser)

I den hälsoekonomiska modellen har kostnader och resursutnyttjande för biverkningar inkluderats. Intervjuer med kliniska experter användes för att validera de applicerade kostnader och resursutnyttjande som biverkningar kan tänkas medföra.

De biverkningar som är inkluderade i modellen är de biverkningar som klassas som grad 3 eller högre och förekom hos fler än 1 procent i studiepopulationen. Kostnaderna är modellerade som en engångskostnad som uppstår i början av simuleringarna.

TLV:s bedömning. Kostnader för biverkningar är små och påverkar endast resultatet marginellt.

3.2.5 Indirekta kostnader

I vanliga fall ingår indirekta kostnader i form av det produktionsbortfall en sjuk patient kan tänkas ha. Men företaget har valt att inte inkludera indirekta kostnader i den hälsoekonomiska modellen eftersom den genomsnittliga åldern på patienterna i modellen är 62 år och att företagets kliniska experter bekräftat att de patienter som kan tänkas arbeta i den här gruppen är mycket låg. Kapaciteten att kunna arbeta förefaller enligt företaget inte förändras för patienter med progressionsfri eller progredierad sjukdom.

TLV:s bedömning: TLV brukar normalt sett begära att indirekta kostnader inkluderas i de hälsoekonomiska modellerna. Men i det här fallet delar TLV företagets uppfattning kring att exkludera de indirekta kostnaderna eftersom det skulle ha en minimal påverkan på resultatet. Om något så kan det anses vara ett konservativt antagande, eftersom Opdivo förlänger tiden en patient befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet och därmed sannolikheten för att en patient ska kunna fortsätta arbeta.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- *Patienter behandlas med Opdivo under hela perioden de befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet.*
- *En större andel av de patienter som erhöll Afinitor behandlas i tredje linjen.*
- *Modellens tidshorisont är 25 år.*
- *De rapporterade nyttovikterna används (ojusterade för ålder). Företaget använder sig av en genomsnittlig vikt på 77 kg i den hälsoekonomiska modellen.*

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY vid andra linjens behandling med Opdivo jämfört med Afinitor till ungefär 930 000 kronor och leder till en QALY-vinst på 0,686.

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenario

	Opdivo	Afinitor	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	876 204 kr	294 050 kr	582 154 kr
Övriga sjukvårdskostnader	667 966 kr	610 070 kr	57 896 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	1 544 170 kr	904 120 kr	640 050 kr
Levnadsår (LY)	3,68	2,93	0,75
QALYs	2,903	2,217	0,686
Kostnad per vunnet levnadsår för Opdivo			854 855 kr
Kostnad per vunnet QALY för Opdivo			932 830 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser. De känslighetsanalyser som påverkar resultaten mest är antaganden om tidshorisonten och patienternas genomsnittliga vikt.

Tabell 7. Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		640 050 kr	0,686	932 830 kr
Alternativa tidshorisonter	5 år	533 550 kr	0,364	1 464 991 kr
	10 år	607 692 kr	0,534	1 137 182 kr
	15 år	628 193 kr	0,614	1 023 327 kr
	20 år	636 219 kr	0,658	966 237 kr
Alternativa kroppsvikter	66,8 kg	572 719 kr	0,686	834 700 kr
	72,6 kg	572 719 kr	0,686	843 700 kr
	82,4 kg	721 028 kr	0,686	1 050 849 kr
Överlevnadskurva	PFS istället för TTD	477 915 kr	0,686	696 528 kr
Alternativa	6 månader	633 273 kr	0,686	922 953 kr

behandlingsdurationser (tredje linjen)	12 månader	615 970 kr	0,686	897 735 kr
Behandlingslängd	Behandlingsstopp vid 22,5 månader	383 196 kr	0,686	558 482 kr
	Behandlingsstopp vid 3 år	488 453 kr	0,686	711 887 kr
	Behandlingsstopp vid 5 år	566 343 kr	0,686	825 407 kr
	Behandlingsstopp vid 8 år	608 702 kr	0,686	887 141 kr
	Behandlingsstopp vid 10 år	620 866 kr	0,686	904 870 kr
	Behandlingsstopp vid 15 år	633 802 kr	0,686	923 724 kr
	Behandlingsstopp vid 20 år	638 223 kr	0,686	930 166 kr
Livskvalitet	Svenska nyttovikter	640 050 kr	0,690	927 143 kr

4.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer den bästa uppskattningen för kostnad per QALY vid andra linjens behandling med Opdivo jämfört med Afinitor till ungefär 760 000 kronor när inga patienter får fortsatt behandling med Opdivo bortom 22,5 månader trots att de fortfarande är progressionsfria. Samma analys utan en stoppregel på 22,5 månader resulterar i en ungefärlig kostnad per QALY på 1,18 miljoner kronor.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- *Analysen görs med och utan stoppregel på 22,5 månader.*
- *Lika stor andel av patienterna behandlas i tredje linjen oavsett behandlingsarm.*
- *Modellens tidshorisont kortas till 15 år.*
- *Patienternas nyttovikter ålderjusteras.*
- *Den genomsnittliga vikten hos de europeiska patienterna i den kliniska studien används (80,9 kg).*

4.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 8. Resultat TLV:s grundscenario med stoppregel på 22,5 månader

	Opdivo	Afinitor	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	693 445 kr	294 050 kr	399 394 kr
Övriga sjukvårdskostnader	659 834 kr	598 238 kr	61 596 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	1 353 279 kr	892 288 kr	460 991 kr
Levnadsår (LY)	3,418	2,755	0,663
QALYs	2,666	2,060	0,606
Kostnad per vunnet levnadsår för Opdivo			694 973 kr
Kostnad per vunnet QALY för Opdivo			760 461 kr

Tabell 9. Resultat i TLV:s grundscenario utan stoppregel

	Opdivo	Afinitor	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	950 767 kr	294 050 kr	656 717 kr
Övriga sjukvårdskostnader	659 834 kr	598 238 kr	61 596 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	1 610 601 kr	892 288 kr	718 313 kr
Levnadsår (LY)	3,418	2,755	0,663
QALYs	2,666	2,060	0,606
Kostnad per vunnet levnadsår för Opdivo			1 082 902 kr
Kostnad per vunnet QALY för Opdivo			1 184 945 kr

4.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

De känslighetsanalyser TLV utfört presenteras i tabell 10 och 11, där den största kostnaden per QALY återfinns vid antaganden modellens tidshorisont och patienternas genomsnittliga vikt.

Tabell 10. Känslighetsanalyser med stoppregel

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario med stoppregel		460 991 kr	0,606	760 461 kr
Alternativa tidshorisonter	5 år	429 554 kr	0,360	1 194 346 kr
	10 år	452 627 kr	0,528	857 729 kr
	20 år	464 866 kr	0,650	714 937 kr
	25 år	466 981 kr	0,678	689 208 kr
Alternativa kroppsvikter	66,8 kg	353 547 kr	0,606	583 218 kr
	72,6 kg	353 574 kr	0,606	583 218 kr
	77 kg	402 326 kr	0,606	663 685 kr
	82,4 kg	460 991 kr	0,606	760 461 kr
Överlevnadskurva	PFS istället för TTD	332 486 kr	0,606	548 776 kr
Alternativa behandlingsdurationser (tredje linjen)	6 månader	460 426 kr	0,606	759 529 kr
	12 månader	458 984 kr	0,606	757 150 kr
Behandlingslängd	Behandlingsstopp vid 3 år	560 337 kr	0,606	924 345 kr
	Behandlingsstopp vid 5 år	664 994 kr	0,606	1 063 996 kr
	Behandlingsstopp vid 8 år	691 032 kr	0,606	1 139 941 kr
	Behandlingsstopp vid 10 år	704 252 kr	0,606	1 161 750 kr
	Behandlingsstopp vid 15 år	718 313 kr	0,606	1 184 945 kr

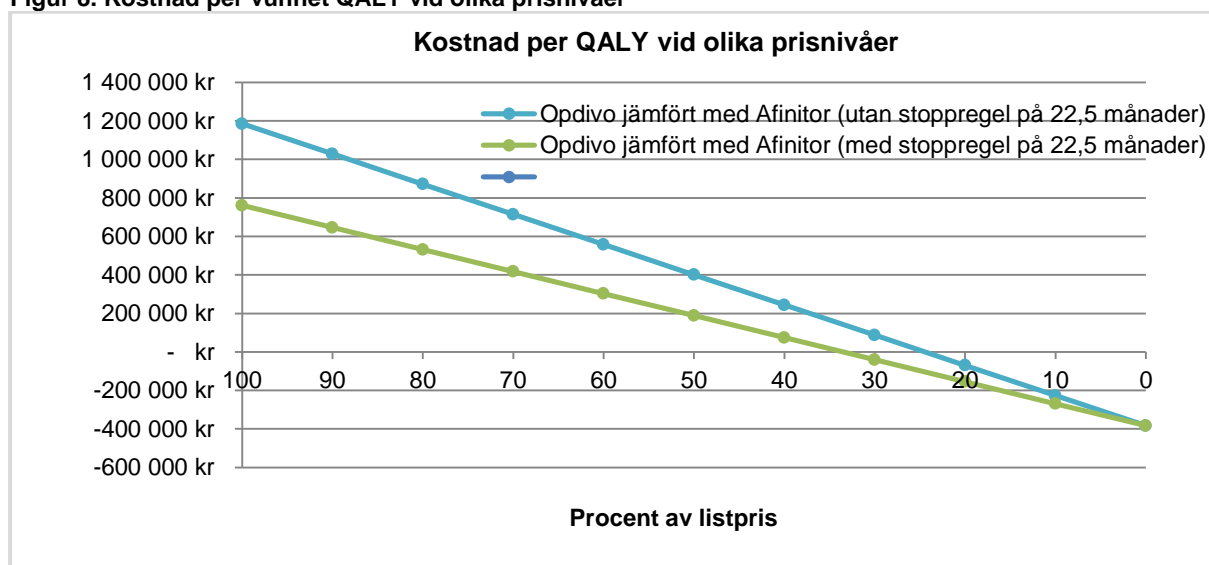
Tabell 11. Känslighetsanalyser utan stoppregel

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario med stoppregel		718 313 kr	0,606	1 184 945 kr
Alternativa tidshorisonter	5 år	617 599 kr	0,360	1 717 233 kr
	10 år	696 666 kr	0,528	1 320 183 kr
	20 år	726 727 kr	0,650	1 117 664 kr
	25 år	730 718 kr	0,678	1 078 453 kr
Alternativa kroppsvikter	66,8 kg	570 998 kr	0,606	941 932 kr
	72,6 kg	570 998 kr	0,606	941 932 kr
	77 kg	637 878 kr	0,606	1 052 258 kr
	82,4 kg	718 313 kr	0,606	1 184 945 kr
Överlevnadskurva	PFS istället för TTD	547 208 kr	0,606	902 687 kr
Alternativa behandlingsdurationser (tredje linjen)	6 månader	717 748 kr	0,606	1 184 013 kr
	12 månader	716 306 kr	0,606	1 181 634 kr
Behandlingslängd	Behandlingsstopp vid 3 år	560 337 kr	0,606	924 345 kr
	Behandlingsstopp vid 5 år	664 994 kr	0,606	1 063 996 kr
	Behandlingsstopp vid 8 år	691 032 kr	0,606	1 139 941 kr
	Behandlingsstopp vid 10 år	704 252 kr	0,606	1 161 750 kr
	Behandlingsstopp vid 15 år	718 313 kr	0,606	1 184 945 kr

4.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Opdivo har på kostnaden per vunnet QALY har TLV utfört modellanalyser vid olika prisnivåer. Analyserna utgår från de läkemedelskostnader som redovisas i avsnittet för kostnader och resursutnyttjande. Läkemedelskostnader för Opdivo räknas gradvis nedåt till produkten tillhandahålls helt utan kostnad av företaget. Två analyser är inkluderade i grafen, ett antagande där TLV applicerar en stoppregel vid 22,5 månader och en analys där stoppregeln inte tillämpas.

Figur 8. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



4.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten härstammar från huruvida patienter behandlas längre tid än 22,5 månader trots att de är progressionsfria, samt hur effekten av Opdivo ser ut bortom de kliniska studierna. Det finns en viss osäkerhet kring hur jämförbar patientpopulationen i den kliniska studien är med patienter i svensk klinisk vardag, det finns osäkerheter som pekar mot att patienterna i den kliniska studien har en bättre prognos jämfört med de patienter som återfinns i den kliniska studien CheckMate 025.

Dessa parametrar har en betydande påverkan på kostnaden per vunnet QALY, varför osäkerheten bedöms vara hög.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att upp till ■■■ patienter kan bli aktuella för behandling med Opdivo för indikationen njurcellscancer per år. Detta skulle innebära en försäljningsvolym på ungefär upp till ■■■ kronor vid år 2017.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV kan inte bedöma vilket scenario gällande behandlingens längden som är det troligaste i klinisk praxis med den evidens som finns till vårt förfogande. Därför presenteras två analyser: en analys som representerar ett behandlingsstopp vid 22,5 månader och en analys där patienter behandlas fram till progression. Givet detta landar kostnaden per vunnet QALY för Opdivo på ungefär 760 000 kronor om patienter behandlas som längst 22,5 månader. Antas patienter istället behandlas hela tiden de befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet blir kostnaden per vunnet QALY istället ungefär 1,18 miljoner kronor.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Opdivo vid NSCLC av icke-skivepiteltyp utvärderas för närvarande i England och Skottland. Deras utvärderingar är inte klara och förväntas bli publicerade senare i år.

6 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.

7 Referenser

- [1] RCC. (2013). *Njurcancer Nationellt Vårdprogram*. Available: http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/urinvagar/njurcancer/natvp_njurcancer_20130326_final.pdf
- [2] EMA. (2016). *Assessment Report Opdivo Kidney Cancer*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf
- [3] ESMO. (2014). *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Available: <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma>
- [4] R. J. Motzer, B. Escudier, D. F. McDermott, S. George, H. J. Hammers, S. Srinivas, *et al.*, "Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 373, pp. 1803-1813, 2015.
- [5] EMA. (2016). *Produktresumé Opdivo*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
- [6] R. J. Motzer, B. Escudier, D. F. McDermott, S. George, H. J. Hammers, S. Srinivas, *et al.*, "Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 1803-13, Nov 5 2015.
- [7] P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," *Health Policy*, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.
- [8] K. Burstrom, S. Sun, U. G. Gerdtham, M. Henriksson, M. Johannesson, L. A. Levin, *et al.*, "Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states," *Qual Life Res*, vol. 23, pp. 431-42, Mar 2014.
- [9] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population," *Health Policy*, vol. 76, pp. 359-70, May 2006.
- [10] R. J. Motzer, C. Porta, N. J. Vogelzang, C. N. Sternberg, C. Szczylik, J. Zolnierek, *et al.*, "Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 15, pp. 286-96, Mar 2014.
- [11] S. N. Gettinger, L. Horn, L. Gandhi, D. R. Spigel, S. J. Antonia, N. A. Rizvi, *et al.*, "Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer," *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 2004-12, Jun 20 2015.

8 Bilaga

Prognostiska riskfaktorer enligt MKCC[1]

Tabell 12. Prognostiska riskfaktorer enligt MSKCC[1]

Prognostiska riskfaktorer enligt MSKCC
Mindre än ett år från diagnos till behandling
Lågt Karnofsky performance status (60 eller 70 %)
Högt laktatdehydrogenas (>1,5 gånger övre normalvärde)
Lågt serumhemoglobin (< nedre normalvärde)
Högt korrigerat serumkalcium (>2,5 mmol/l)

Tabell 13. OS vid olika stadier av MSKCC [3]

Antal riskfaktorer	Riskgrupp	Medianöverlevnad (OS) månader	OS efter 2-år (%)
0	God prognos	43	75
1-2	Intermediär prognos	27	53
3-6	Dålig prognos	8,8	7