

Underlag för beslut i landstingen

Opdivo (nivolumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi

Skrivning enligt produktresumén:

Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

Datum för expediering av underlag: 2016-05-30

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.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

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 Strömgren (medicinsk utredare), Olof Lindgren (hälsoekonom)

Kliniska experter: Lars Ek överläkare, Hjärt- och lungkliniken, Lungsektionen, SUS/ Lund. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. Han 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: 875/2016

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

- *Utvärderad indikation:* Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi.
- Mycket hög svårighetsgrad
- Nivolumab är en antikropp som binder till och blockerar receptorn ”programmerad celldöd-1” (PD-1).
- TLV har gjort bedömningen att docetaxel är ett relevant jämförelsealternativ.
- Behandling med Opdivo har jämförts mot docetaxel i en randomiserad, öppen fas-III-studie, benämnd CheckMate 057. Opdivo gav en statistiskt signifikant ökad total överlevnad på 2,8 månader (12,2 versus 9,4 månader) ($HR^1 = 0,73$) och en 6,8 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 patienterna behandlas till progression med Opdivo eller om behandlingen sätts ut tidigare.
 - Hur stor effekten är gällande långtidsöverlevnad.
- 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 57 000 kronor per månad och patient. Motsvarande kostnad för docetaxel är ungefär 1 000 kronor.
- Kostnaden per vunnet QALY för Opdivo vid NSCLC av icke-skivepiteltyp bedöms vara mellan 630 000 och 1 070 000 kronor vid en jämförelse mot docetaxel.
- 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. 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	Icke småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
3	Hälsoekonomi Opdivo	8
3.1	Effektmått	8
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
4	Resultat	15
4.1	Företagets grundscenario.....	15
4.2	TLV:s grundscenario.....	16
4.3	Budgetpåverkan.....	19
4.4	Samlad bedömning av resultaten	19
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	19
6	Den etiska plattformen.....	19
7	Referenser.....	20
8	Bilaga	21

1 Bakgrund

TLV har tidigare gjort en utvärdering av kostnadseffektiviteten för Opdivo för indikationen avancerat melanom (dnr: 4224/2014) och vid lokalt avancerad eller metastaserande icke småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp (dnr: 4226/2014) efter tidigare kemoterapi hos vuxna.

Denna utvärdering gäller Opdivo vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi.

2 Medicinskt underlag Opdivo

2.1 Icke småcellig lungcancer (NSCLC) av icke-skivepiteltyp

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Lungcancer Nationellt vårdprogram (mars 2015).

Lungcancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos män och kvinnor sammantagna, såväl i Sverige som i större delen av övriga västvärlden[1].

De flesta lungcancerfallen, 85 procent, är av typen icke småcellig lungcancer (non-small cell lung cancer NSCLC). NSCLC kan delas upp i två subtyper såsom cancer av icke-skivepiteltyp (75-85 procent) där adenocarcinom och storcellig lungcancer ingår, samt skivepiteltyp (15-25 procent)[2].

Under 2012 registrerades ca 3600 nya fall av lungcancer i det svenska cancerregistret. Fallen var jämnt fördelade mellan könen och var den 4:e vanligaste cancerformen. Medianåldern för insjuknande är kring 69 år. Tobaksrökning ensamt eller i kombination med andra faktorer är det viktigaste orsaken till lungcancer i minst 80 procent av alla fall. Övriga faktorer är bland andra yrkesrelaterade faktorer och allmänna luftföroreningar.

De vanligaste symtomen vid diagnos är hosta, blodiga upphostningar, andnöd, trötthet och thoraxsmärta.

Prognosen beror på en rad kliniska och tumörrelaterade faktorer. Två av de viktigaste kliniska prognosfaktorerna vid lungcancer är tumörstadium och patientens funktionsstatus, men även kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper har prognostisk betydelse [1].

Prognosen för patientgruppen med NSCLC av icke skivepiteltyp som inte har svarat på första linjens platinabehandling är dålig och behandlingsalternativen är få. Medianöverlevnaden för den här gruppen är endast 8 månader [2].

Företaget uppskattar att upp till ■■■ patienter i Sverige årligen kan bli aktuella för behandling med Opdivo vid den här indikationen. TLV:s förståelse utifrån information från en expert är att kring 400-500 patienter kan vara aktuella.

2.2 Läkemedlet

Opdivo, som innehåller substansen nivolumab, godkändes av EMA i den centrala proceduren i april 2016 för indikationen icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av icke skivepiteltyp som rör denna utvärdering.

I oktober 2015 erhöjls EMA-godkännande för indikationen icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp och EMA-godkännandet för behandling av malignt melanom erhöjls i juli 2015.

2.2.1 Indikation

Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

2.2.2 Verkningsmekanism

Nivolumab är en antikropp som binder till och blockerar en receptor som kallas "programmerad celledöd-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.

Upptrappning 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 finns nationella riktlinjer för lungcancervård utgivna av Socialstyrelsen från 2011. Då behandlingen inom cancerområdet snabbt förändras och det finns ett nytt nationellt vårdprogram för lungcancer (mars 2015) från Regionalt cancercentrum (RCC) presenteras här endast de senare. Eftersom Opdivo endast är godkänt att användas efter tidigare kemoterapi beskrivs här endast rekommendationer vid andra linjens behandling.

Andra linjens behandling

Vid återfall eller progression efter tidigare kemoterapi i 1:a linjen och en funktionsstatus på 0-2 rekommenderas behandling med docetaxel eller pemetrexed (Alimta). Pemetrexed ges dock ej vid skivepitelcancer. Hos patienter med EGFR-mutation i tumörvävnaden bör man erbjuda behandling med en tyrosinkinashämmare av EGFR-typ (gefitinib eller erlotinib), om sådan behandling ej har givits tidigare.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har i den kliniska studien CheckMate 057 jämfört behandling med Opdivo mot docetaxel. Företaget menar att i de fall docetaxel inte har getts i första linjens behandling, har det varit standardbehandling för denna patientgrupp. Idag är det ett av behandlingsalternativen i andra linjens behandling.

I den hälsoekonomiska modellen har företaget presenterat en hälsoekonomisk jämförelse baserad på studiedata mot docetaxel, samt gjort en indirekt jämförelse mot pemetrexed och erlotinib.

TLV:s förståelse från en expert är att följande alternativ finns i andra linjen:

1. *Docetaxel singel behandling var tredje vecka*
2. *Alternativt pemetrexed behandling var tredje vecka, i synnerhet om de inte fått detta i första linjen*
3. *Erlotinib om EGFR-mutationspositiva och de ej fått det i första linjen. Sedan används singelbehandling med gemcitabin och vinorelbin också i varierande omfattning. Uppskattningsvis används docetaxel och pemetrexed i samma omfattning i andra linjens behandling.*

TLV:s bedömning: TLV håller med företaget om val av jämförelsealternativ då docetaxel finns med i Vårdprogrammets rekommendationer. TLV:s expert menar att docetaxel används i Sverige i ungefär lika stor utsträckning som pemetrexed i den här patientgruppen. Eftersom pemetrexed och erlotinib finns som alternativ i Vårdprogrammets rekommendationer och används enligt TLV:s expert, anser TLV att det är relevant att en indirekt jämförelse har gjorts emot dem.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög² 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.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Metod [2]

Effekt och säkerhet av nivolumab utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie CA209057 (CheckMate 057) hos patienter med metastaserande NSCLC av icke-skivepiteltyp som fått återfall efter behandling med första linjens platinumdublett³. Även patienter med EGFR-mutationer eller ALK-translokationer som fått återfall efter tidigare tyrosinkinashämmare utöver platinumdubletten inkluderades.

Totalt 582 patienter randomiserades (1:1) till att via intravenös infusion antingen få:

- Nivolumab 3 mg/kg varannan vecka (n=292) eller
- Docetaxel 75 mg/m² (n=290) var tredje vecka

Patienterna erhöll behandling till sjukdomen progredierade radiologiskt eller icke accepterbar toxicitet uppkom.

Dosreduktioner var endast tillåtna i gruppen som fick docetaxel vid vissa biverkningar. Patienterna i docetaxelgruppen fick premedicinering med kortison enligt produktresumén.

² På en skala låg- medelhög- hög - mycket hög

³ Platinabaserad kemoterapi med två läkemedel; exempelvis cisplatin eller karboplatin tillsammans med gemcitabin, vinorelbin, paklitaxel, docetaxel eller pemetrexed

Patienterna som inkluderades skulle ha en funktionsstatus på ≤ 1 på ECOG-skalan⁴ och mätbar sjukdom i stadium IIIB eller IV. Exklusionskriterier var bland andra: obehandlade CNS-metastaser, tidigare maligniteter och okontrollerad hiv eller hepatit.

Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS⁵)

Sekundära effektmått inkluderade bland andra:

- objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR⁶) bedömd av prövare enligt RECIST⁷-kriterierna
- progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS)⁸ bedömd av prövare enligt RECIST-kriterierna
- behandlingsduration bedömd av prövare
- OS och ORR baserat på PD-L1 status⁹

Grupperna stratifierades via ett centraliserat system utifrån tidigare erhållen underhållsterapi och andra versus tredje linjens terapi. Patienterna fick delta i studien oavsett PD-L1-status, PD-L1-uttryck var ingen stratifieringsfaktor.

En översikt över patientkaraktäristika i studien visas nedan i Tabell 1

Tabell 1. Översikt av patientkaraktäristika från registreringsstudien CheckMate 057 [2]

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Ålder (median)	61	64
Män (%)	51,7	57,9
ECOG PS 0 (%)	28,8	32,8
ECOG PS 1 (%)	71,2	66,6
Sjukdomsgrad IIIB (%)	6,8	8,3
Sjukdomsgrad IV (%)	93,2	92,7
Nuvarande eller tidigare rökare (%)	79,1	78,3
Aldrig rökt tidigare (%)	19,9	20,7
Okänd status rökning (%)	1,0	1,0
Positiv EGFR-status (%)	15,1	13,1
Positiv ALK-status (%)	4,5	2,8
Positiv K-RAS-status (%)	9,6	11,7

<10 procent av patienterna hade i respektive grupp fått tidigare behandling med tyrosinkinashämmare mot EGFR och <1 procent hade fått behandling med en ALK-hämmare [2].

I studien fick nivolumabpatienter behandlas efter sjukdomsprogression enligt RECIST 1.1-kriterierna om behandlande läkare bedömde att patienten kunde erhålla klinisk nytta. 24 procent av patienterna fortsatte med behandling efter progression i nivolumabgruppen men ingen patient i docetaxelgruppen [3].

Resultat[2]

Nivolumab visade en statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad jämfört med docetaxel; HR¹⁰ = 0,73; (95% KI: 0,59, 0,89); p-värde: 0,0015. Medianöverlevnaden var 12,2 versus 9,4 månader och andelen patienter som inte avlidit vid ett år var 51 versus 39 procent.

I Figur 1 nedan visas total medianöverlevnad för nivolumab versus docetaxel i studien CheckMate 057.

⁴ 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)

⁵ OS: definierat som tid från randomisering till död av vilken orsak som helst

⁶ ORR: komplett svar eller partiellt svar enligt RECIST-kriterierna, version 1.1

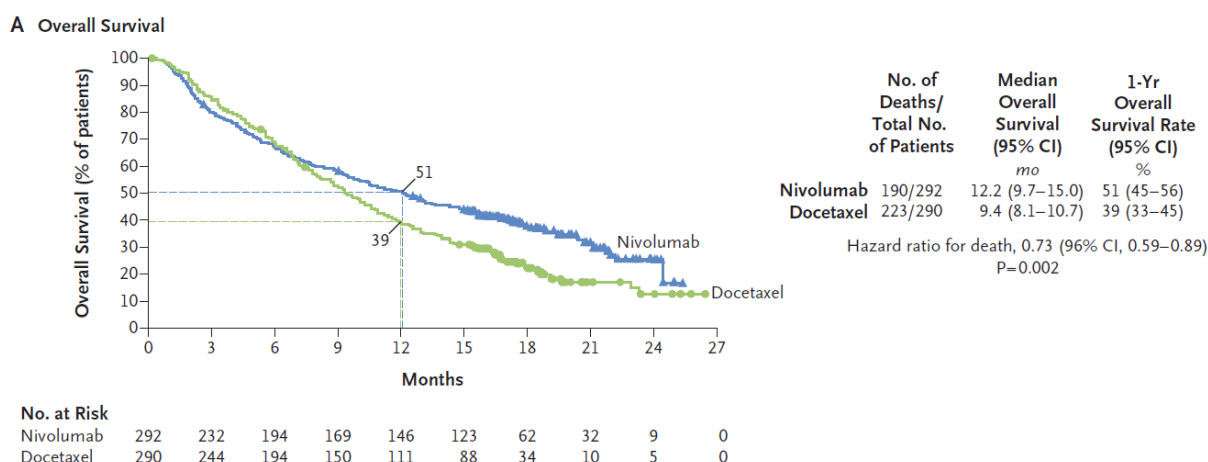
⁷ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST], version 1.1

⁸ PFS: definierat som tiden från randomisering till sjukdomsprogression eller död

⁹ 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

¹⁰ HR= Hazard Ratio = Effektkvot

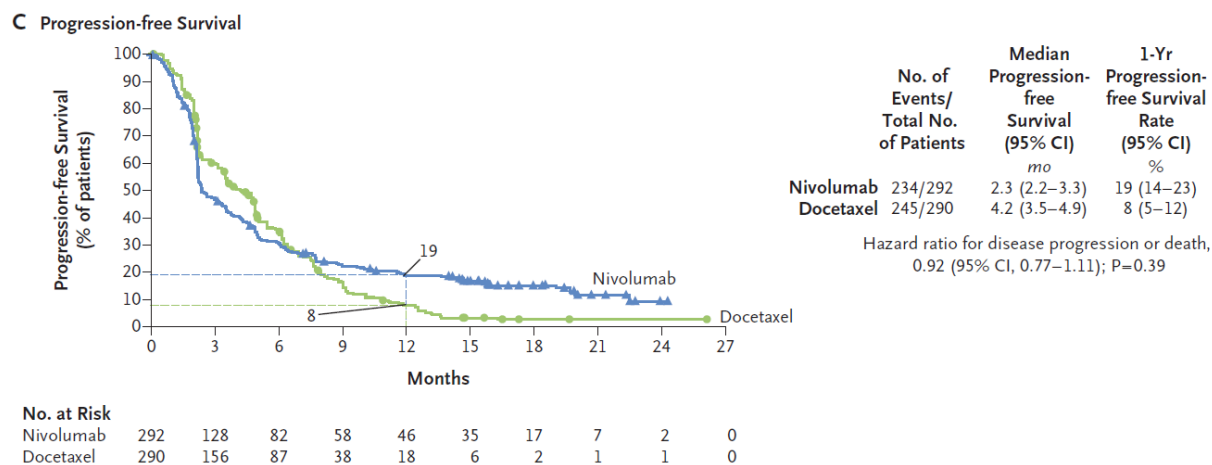
Figur 1. Median total överlevnad bedömd av prövare från registreringsstudien CheckMate 057[3]



Det fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna i progressionsfri överlevnad, HR för hela kurvan var 0,92; 95% KI: 0,77, 1,11; p-värde: 0,39. Medianvärdet för progressionsfrihet var 2,3 versus 4,2 månader. Andelen patienter som inte progredierat vid ett år var fler i nivolumabgruppen (18,5 versus 8,1 procent).

I Figur 2 nedan visas progressionsfri överlevnad i median för nivolumab versus docetaxel i studien CheckMate 057.

Figur 2. Progressionsfri överlevnad i median bedömd av prövare från registreringsstudien CheckMate 057[3]



En bättre prövarbedömd objektiv svarsfrekvens (ORR) sågs hos patienter som erhöll nivolumab jämfört med dem som erhöll docetaxel (19,2 procent jämfört med 12,4 procent). Skillnaden i ORR var 6,8 procent. Riskkvot: 1,68 (95% KI: 1,07, 2,64) p-värde: 0,0246. Svardsdurationen bedömd av prövare var i respektive behandlingsgrupp 17,2 versus 5,6 månader.

Övriga analyser[2]

I en subgruppsanalys av fördefinierade grupper fanns en fördel i OS för nivolumab versus docetaxel i nästan alla grupper förutom hos patienter som aldrig rökt eller hade en EGFR-mutation. PD-L1-uttrycket var jämnt fördelat över subgrupperna.

78,2 procent av patienterna hade ett kvantifierbart PD-L1-uttryck. Ju högre PD-L1-nivåer hos patienterna, desto bättre resultat i OS, se bilaga.

Fler patienter i nivolumabgruppen (n=59) än i docetaxelgruppen (n=44) dog tidigt i studien, det vill säga inom 3 månader från behandlingsstart.

Oönskade händelser i de kliniska studierna[2]

Biverkningar av grad 3-4 rapporterades mer sällan i nivolumabgruppen (46,0 versus 67,2 procent). Andelen allvarliga biverkningar var samma i båda behandlingsgrupperna.

Huvudanledningen för avslutande av behandling var sjukdomsprogression. Andelen som avslutade sin behandling på grund av biverkningar var lägre i nivolumabgruppen än i docetaxelgruppen (5,9 versus 15,7 procent).

Behandlingsdurationen var längre i nivolumabgruppen; 2,6 månader till skillnad från 2,3 månader i docetaxelgruppen.

De vanligaste biverkningarna i nivolumabgruppen var trötthet (16%), illamående (11%), minskad aptit (10,5%), kraftlöshet (10,1%) och utslag (9,4%).

Säkerhetsprofilen överensstämmer med tidigare observationer i andra studier med nivolumab.

Biverkningar enligt produktresumén[4]

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:

Sammanfattningsvis visade studien CheckMate 057 att nivolumab gav en statistiskt signifikant ökad total överlevnad på 2,8 månader. OS-kurvan korsas vid 7 månader, vilket bidrar till en viss osäkerhet kring tolkningen av dessa resultat. Det finns såvitt TLV känner till inga kända orsaker till överkorsningen.

Fler patienter dog de första tre månaderna i nivolumabgruppen än i docetaxelgruppen. Enligt företaget hade denna patientgrupp sämre prognostiska förutsättningar. De hade även i större utsträckning ingen eller en lägre nivå av PD-L1-uttryck. EMA konstaterar att patientgrupperna är för små för att kunna dra några definitiva slutsatser kring detta vilket skulle kunna leda till en begränsning av indikationen för denna grupp. Flera faktorer anses kunna ha bidragit till de tidiga dödsfallen. Patienterna med lågt uttryck av PD-L1 förefaller ha långvariga behandlingssvar även ifall svarsandelen var lägre än hos dem med högt PD-L1-uttryck. Det finns en varningstext i produktresumén för förskrivarna som belyser detta:

Innan behandling påbörjas hos patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av nivolumab. Vid icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp observerades fler dödsfall de första 3 månaderna för nivolumab jämfört med docetaxel. Faktorer som associerades med tidigt dödsfall var sämre prognostiska faktorer och/eller mer aggressiv sjukdom kombinerat med lågt eller inget uttryck av PD-L1 i tumören.

Icke-rökare och patienter med EGFR-mutation hade ett sämre resultat i OS, men även där var subgrupperna små och i stort verkar alla subgrupper ha en jämförbar effekt som övriga patienterna.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i PFS mellan behandlingsgrupperna. En större andel av patienterna i nivolumabgruppen fick progression, alltså en större tumör enligt RECIST 1.1-kriterier, under de första sju månaderna, vilket sannolikt skulle kunna förklaras med "pseudoprogrediering" som kan inträda vid behandling med immunoterapi¹¹. Vid ett år efter behandlingsstart visade Opdivo en fördel jämfört med docetaxel då 18,5 versus 8,1 procent inte hade progredierat.

I studien fick nivolumabpatienter behandlas efter sjukdomsprogression om behandlande läkare bedömde att patienten kunde erhålla klinisk nytta. 24 procent av patienterna fortsatte med behandling efter progression i nivolumabgruppen och ingen patient i docetaxelgruppen. I de hälsoekonomiska beräkningarna har nyttan hos denna patientgrupp vägts in och även de extra kostnader som uppkom vid längre behandling.

Patientkaraktäristika anses vara likvärdiga mellan studiegrupperna förutom att något fler äldre var stratifierade till docetaxelgruppen. Eftersom patientgruppen över 75 år var begränsad, kan ingen slutsats dras om effekten i denna patientgrupp. Inga patienter med ECOG PS 2 inkluderades i studien, vilket skulle kunna vara en begränsning eftersom en del av de aktuella patienterna kan antas ha denna funktionsstatusnivå.

Biverkningarna är i linje med tidigare studier. Inga större skillnader i biverkningsfrekvens eller allvarlighetsgrad har setts vid behandling med Opdivo.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Indirekta jämförelser (nätverks-metaanalyser) kan användas för att ge en uppfattning om resultat när direkt jämförande studier saknas. Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan sällan uppnå samma bevisvärde som en randomiserad direkt jämförande studie.

Som känslighetsanalys har företaget utfört en indirekt jämförelse mot de andra två behandlingsalternativen pemetrexed och erlotinib via Buchermetoden[5]. Eftersom båda alternativen har jämförts tidigare mot docetaxel i kliniska studier, liksom Opdivo i CheckMate 057, blir docetaxel gemensamt ankare i analysen.

I tabell 2 nedan redovisas företagets resultat i den indirekta jämförelsen med effektkvoter mellan pemetrexed–docetaxel samt erlotinib-docetaxel. Pemetrexed förefaller vara numeriskt bättre än docetaxel och erlotinib förefaller vara numeriskt sämre än docetaxel.

Tabell 2. Skillnader i HR mellan behandlingarna pemetrexed versus docetaxel och erlotinib versus docetaxel PFS och OS enligt företagets indirekta jämförelse

HR OS	HR PFS (95% konfidensintervall)	HR OS(95% konfidensintervall)
Pemetrexed Versus docetaxel	0,82 (0,66, 1,02)	0,94 (0,75, 1,17)
Erlotinib versus docetaxel	1,21 (0,97, 1,51)	1,29 (0,94, 1,78)

TLV:s bedömning:

Enligt TLV:s bedömning sjunker kostnaden per vunnet QALY vid användning av pemetrexed eller erlotinib jämfört med docetaxel som behandlingsalternativ.

¹¹ Vid mätning enligt RECIST 1.1-kriterier mäts storleken av tumören. Detta innebär att det inflammatoriska svaret på behandlingen som ger en "svullnad tumör" kan misstolkas som progression även om patienten svarar på behandlingen.

3 Hälsoekonomi Opdivo

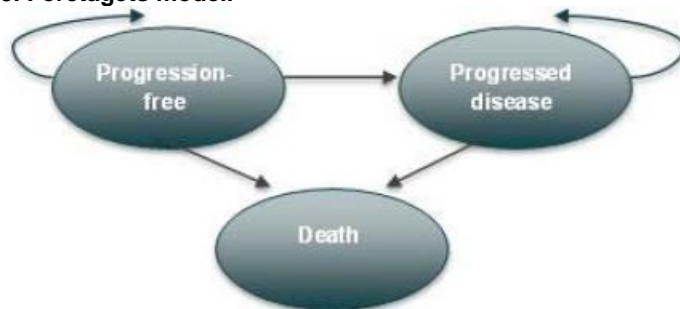
När ett läkemedel introduceras på marknaden finns oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandlingen kan ge upphov till bortom den tidsperiod som omfattas 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 med Opdivo har företaget inkommit med en partitioned-survival-modell¹². 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 docetaxel, men företaget har även inkluderat en nätverksanalys med indirekta jämförelser mot pemetrexed och erlotinib.

Data och patientkaraktistika är i modellen främst hämtade från den kliniska studien CheckMate 057[6]. Vid inträde är patienternas genomsnittsalder 62 år, de väger i genomsnitt 73 kg och har en genomsnittlig kroppsytta på 1,82 m². Modellens tidshorisont är 15 år och en cykel i modellen är en vecka lång. Tidshorisonten innebär i praktiken en livstidsmodellering eftersom mortaliteten i patientpopulationen är hög. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

Figur 3. Företagets modell



TLV:s bedömning: Modellen företaget har 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.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) som hämtats från studien CheckMate 057[6]. Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar för att modellera överlevnadskurvorna i den hälsoekonomiska modellen.

¹² Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt.

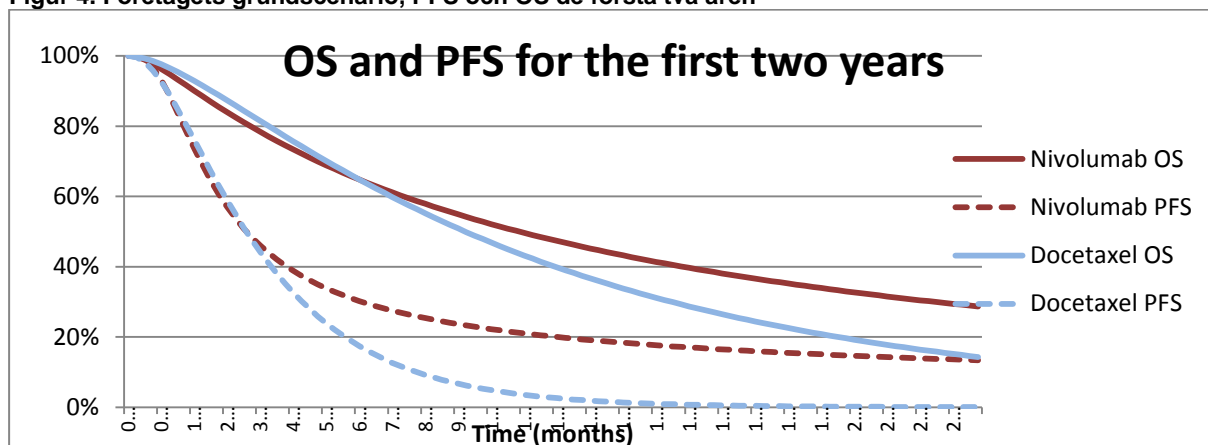
Den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat¹³ har utvärderats med AIC¹⁴ och BIC¹⁵.

Då Kaplan-Meier-estimaten för Opdivo och jämförelsealternativen korsar varandra bedömde företaget att överlevnadskurvorna bör extrapoleras oberoende av varandra, vilket innebär att varje överlevnadskurva förses med den bäst passande parametriska funktionen oberoende av hur den passar de andra överlevnadskurvorna.

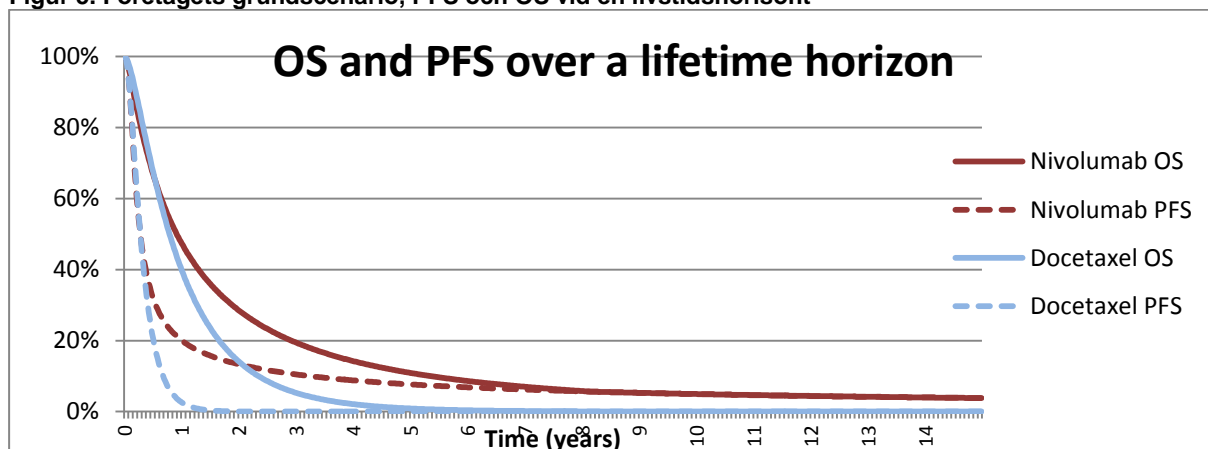
För Opdivo och PFS övervägdes 1-spline-modeller- och en generaliserad gamma-modell, och för OS övervägdes en 2-spline hazard- och en log-normal-modell. Eftersom resultaten är känsliga för vilken fördelning som används så har företaget försökt validera det mest troliga utfallet med hjälp av andra utfall än enbart statistisk passform. Företaget menar att för PFS bör en 1-knot spline odds-modell användas och för OS bör en log-normal-modell användas för att extrapolera bakomliggande överlevnadsdata.

För docetaxel och PFS övervägdes en 2-knot spline modell och en log-normal fördelning, och för OS övervägdes gamma- och den generaliserade gamma-funktionen. Eftersom formen av dessa fördelningar inte skiljer sig nämnvärt från varandra menar företaget att resultaten i den hälsoekonomiska modellen inte är känsliga för vilken funktion som används. Företaget valde därför de parametriska funktioner som hade de bäst passande statistiska resultaten, vilket för PFS var log-normal och för OS var den generaliserade gamma-funktionen.

Figur 4. Företagets grundscenario, PFS och OS de första två åren



Figur 5. Företagets grundscenario, PFS och OS vid en livstidshorisont



¹³ Funktion av överlevnadsdata.

¹⁴ Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

¹⁵ Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

TLV:s bedömning: Då TLV:s bedömning kring den kliniska effekten är förhållandevis lång följer en kort sammanfattning kring de viktigaste punkterna:

1. Den metod företaget använder sig av för att extrapolera den progressionsfria överlevnaden innebär att PFS- och OS-kurvorna korsar varandra.
2. Att PFS-kurvan skär OS-kurvan är ett omöjligt scenario och det går inte att replikera i den kliniska vardagen. Företaget har därför gjort justeringar där PFS-kurvan hamnar på samma nivå som OS-kurvan där kurvorna korsar varandra.
3. Den metod företaget modellerar med innebär att det finns en andel patienter som kommer att behandlas med Opdivo under 15 år. Detta är ett scenario som förefaller vara ytterst osannolikt enligt TLV:s expert.
4. Den generaliserade gamma-funktionen används för att extrapolera den progressionsfria överlevnaden eftersom den skapar ett scenario där PFS och OS inte korsar varandra.
5. Att använda den generaliserade gamma-funktionen innebär att färre patienter kommer att behandlas med Opdivo i 15 år och att en större andel patienter kommer att befinna sig i det progredierade stadiet i slutet av de modellerade överlevnadskurvorna.
6. Eftersom behandlingskostnaderna för Opdivo är drivande i den hälsoekonomiska modellen så sjunker kostnaden per QALY då den generaliserade gamma-funktionen används eftersom färre patienter kommer behandlas i 15 år.

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 statistiskt (AIC och BIC) ser ut att passa underliggande data bäst.

Eftersom *proportional hazards* antagandet (överlevnadskurvorna korsar varandra) inte håller innebär det att varje enskild kurva behöver förses med en funktion som passar just den kurvan oberoende av hur den förhåller sig till de andra överlevnadskurvorna. Detta i sig är inte en ovanlig metod för att hantera en sådan situation. Men i det här specifika fallet för Opdivo har de valda parametriska funktionerna en något annorlunda effekt på hur de modellerade överlevnadskurvorna PFS och OS förhåller sig till varandra. Runt år 9 skär PFS-OS-kurvan vilket inte är möjligt i verkligheten. För att kompensera för denna omöjlighet har företaget gjort ett antagande som i praktiken innebär att: i de fall den modellerade PFS-kurvan befinner sig över den modellerade OS-kurvan så kommer OS-kurvan justeras upp till de värden som PFS-kurvan har. Det går att ifrågasätta om det är lämpligt att modellera på det här sättet då modellen ojusterat skapar ett scenario som inte är möjligt att återskapa i det verkliga livet.

TLV har bett företaget om en modell där samtliga parametriska funktioner inkluderas för att identifiera ett scenario där kurvorna inte korsar varandra. I samråd med företaget identifierades den generaliserade gamma funktionen som en potentiell kandidat, denna statistiska fördelning ser visuellt ut att passa bakomliggande Kaplan-Meier-estimat någorlunda bra samtidigt som den inte korsar över OS-kurvan under modellens tidshorisont. Den generaliserade gamma-fördelningen hade en sämre statistisk passform till bakomliggande data i förhållande till en 1-spline odds modell. Hur väl en parametrisk funktion passar bakomliggande data är viktigt, men det är minst lika viktigt att perioden bortom de kliniska studierna projicerar en effekt som är rimlig utifrån den evidens som finns tillhandahållen. TLV kommer

i sitt grundscenario använda den generaliserade gamma-funktionen för att extrapolera den progressionsfria överlevnadskurvan.

Det sätt företaget valt att modellera på för med sig ett par implikationer som behöver adresseras. Först och främst kommer en andel patienter vara progressionsfria under hela modellens tidshorisont (15 år). Detta i sig är ingen omöjlighet, men det finns ingen evidens som i dagsläget bekräftar företagets antagande. Den kliniska studien CheckMate 003[7] har data på patienter som behandlats med Opdivo i 4 år, denna studie indikerar att vid år 3 är 5 procent av patienterna fortfarande progressionsfria. I företagets modell är ungefär 4 procent av patienterna progressionsfria vid år 10, detta talar för en möjlig överskattning av företagets modellering.

Den andra implikationen handlar om behandlingens längden. Eftersom det finns en andel patienter som är progressionsfria under hela modellens tidshorisont innebär det att en andel patienter i den hälsoekonomiska modellen kommer behandlas med Opdivo i 15 år. Enligt TLV:s expert är det ytterst osannolikt att en patient behandlas i 15 år, möjligen kan någon enstaka patient leva så länge. I slutändan är det inte till företagets fördel att modellera på det här sättet eftersom en andel patienter kommer behandlas under en mycket lång tidsperiod. Det går såklart att argumentera för att det också är till företagets fördel då patienter befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet och därmed också drar nytta av en högre livskvalitet och lägre sjukvårdskostnader än patienter som befinner sig i ett progredierat sjukdomsstadium, men läkemedelskostnaderna är den drivande parametern som i slutändan kommer innebära en högre ICER för Opdivo.

En aspekt som diskuteras med dessa typer av läkemedel är ett eventuellt behandlingsstopp. Att redovisa analyser där patienter behandlas i maximalt 22,5 månader innebär vissa problem med den modellering företaget redovisar. Det innebär att läkemedelskostnader endast uppstår under de första 22,5 månaderna, sedan kommer det finnas en andel patienter som aldrig progredierar och därav drar nytta av de lägre sjukvårdskostnader och högre nyttovikter det progressionsfria hälsostadiet medför. Detta innebär att dessa analyser potentiellt kan underskatta den inkrementella kostnaden per vunnet QALY.

Enligt TLV:s experter går det inte att precisera exakt hur stor andel patienter som kan tänkas behandlas med docetaxel respektive pemetrexed i andra linjen. Eftersom det finns indikationer på att docetaxel och pemetrexed är relativt likvärdiga rent effektmässigt med undantaget att pemetrexed kan anses ha en något lindrigare biverkningsprofil är det rimligaste antagandet att pemetrexed i större utsträckning används i första linjen. Eftersom pemetrexed är betydligt dyrare än docetaxel kan den jämförelse mot docetaxel anses vara konservativt då det även med största sannolikhet kommer att finnas patienter som behandlas med pemetrexed i andra linjen.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av icke småcellig lungcancer som inte är av skivepitel typ, vilket speglas i modellen. De nyttovikter som används i den hälsoekonomiska modellen är härledda från patienter i CheckMate 057-studien[6]. Under studieperioden mättes patienternas livskvalitet med EQ-5D formuläret¹⁶. Svaren har sedan konverterats till nyttovikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen (Dolan)[8] och den erfarenhetsbaserade svenska värderingen (Burström et al.)[9]. 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.

¹⁶ 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.

Behandling med Opdivo genererade en statistisk signifikant förbättring av livskvaliteten jämfört med docetaxel.

Tabell 3. Nyttovikter för de olika hälsostadierna

Behandling	Tariff	Progressionsfri sjukdom	Progredierad sjukdom
Opdivo	Brittiska	0,761	0,716
Opdivo	Svenska	0,853	0,830
Docetaxel	Brittiska	0,716	0,638
Docetaxel	Svenska	0,825	0,795

I analysen tas också hänsyn till de effekter läkemedelsbiverkningar har på den hälsorelaterade livskvaliteten, där livskvalitetsminskningar sker i samband med varje biverkan som uppstår. Livskvalitetsminskningen baseras på prevelansen av de biverkningar som uppstod i CheckMate 057[6] för de olika behandlingsalternativen. De biverkningar som är inkluderade i modellen är de biverkningar som klassas som grad 3 eller högre och förekom hos mer än 1 procent av patientpopulationen.

TLV:s bedömning: Då nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från CheckMate 057[6], är de baserade på den relevanta patientpopulationen. Nyttovikterna för biverkningar har en mindre inverkan på kostnadseffektiviteten. TLV använder liksom 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 2015 och från Apoteket AB 2015.

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

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 (AUP) 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 57 000 kronor

Priset som används i modellen för docetaxel är 373,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 80 mg. Läkemedlet ska administreras intravenöst var tredje vecka med en dos på 75 mg per m² kroppsyta. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för docetaxel ungefär 1 000 kronor.

Priset som används i modellen för pemetrexed 13 601,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 500 mg och 3 198,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 100 mg. Läkemedlet ska administreras intravenöst den första dagen i varje 21-dagarscykel med en dos på 500 mg per m² kroppsyta. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för pemetrexed ungefär 40 000 kronor.

I CheckMate 057[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 för dessa patienter.

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.

Företaget har rent modelltekniskt gjort detta genom att anta att den aktuella behandlingens längden är TTD-kurvan. Detta innebär i praktiken att en andel patienter kommer att behandlas efter progression, men erhålla den nytta och resursallokering som det progressionsfria hälsostadiet medför. Det är svårt att dra konkreta slutsatser på livskvalitet och resursallokering för de patienter som erhöll behandling efter progression, men ett rimligt antagande är att dessa patienter har en bättre prognos jämfört med de patienter som inte fick fortsatt behandling. Att dessa patienter drar den fulla nyttan av att befinna sig i det progressionsfria hälsostadiet då de står på behandling är förmodligen en överskattning rent effektmässigt och en underskattning rent kostnadsmässigt. Då skillnaderna mellan behandlingskurvan och PFS kurvan är små, skulle det med största sannolikhet inte ha någon större inverkan på resultaten.

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.

I CheckMate 057^[6] fick patienterna Opdivo till progression eller till dess att de avbröt behandlingen på grund av toxicitet och att en liten andel patienter fortsatte behandling efter progression om läkaren bedömde att det fanns en klinisk nytta med det. Företaget har använt en parametrisk statistisk fördelning av behandlingens duration för att projicera hur stor andel av patienterna som kommer behandlas efter tidpunkten för när de kliniska studierna avslutades. Detta medför att en liten andel kommer behandlas 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^[10], som hade en stoppregel på 22,5 månader. Det är den enda studien på Opdivo vid behandling av lungcancer 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.

Företaget har också åtagit sig att adressera frågan om den optimala behandlingstiden för Opdivo vid lungcancer genom den planerade fas-III studien CheckMate 153 där patienter som svarar på behandling randomiseras vid 1 år till att antingen avsluta behandling med Opdivo eller fortsätta behandling till progression. Resultaten från denna studie kommer finnas tillgängliga under 2017.

TLV:s bedömning: Antagandet om behandlingstid har stor påverkan på kostnadseffektiviteten. 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

¹⁷ Syftet med studien var att studera säkerhet och effekt för nivolumab vid ett flertal cancerformer, bl a NSCLC.

fördefinierad tidpunkt behövs långtidsdata som kan styrka ett sådant antagande. Känslighetsanalyser på olika behandlingstidsintervaller kommer presenteras.

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 prislister och genom intervjuer med kliniska experter inom terapiområdet.

TLV:s bedömning: Vårdkostnader är inte drivande i modellen, och företagets antagande 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 ha.

De biverkningar som är inkluderade i modellen är de biverkningar som klassas som grad 3 eller högre och förekom hos fler än 1 procent hos 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 för Opdivo. Detta på grund av att den genomsnittliga åldern i modellen är 62 år, samt att en svensk klinisk expert bekräftat att de patienter som kan tänkas arbeta i den här gruppen är mycket låg, ungefär 5 procent. Kapaciteten att kunna arbeta förändras heller inte nämnvärt 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

Jämförelsen mellan Opdivo och docetaxel presenteras i detalj, medan övriga jämförelsealternativ redovisas i sammanfattande tabeller.

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.*
- *Extrapolering av bakomliggande PFS-data sker med en 1-knot spline odds modell.*

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY till vid andra linjens behandling med Opdivo jämfört med docetaxel till ungefär 1,23 miljoner kronor. Jämfört med pemetrexed respektive erlotinib beräknas kostnaderna vara ungefär 1,10 miljoner kronor och 1,06 miljoner kronor per vunnet QALY.

Tabell 4. Resultat i företagets grundscenario

	Opdivo	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	948 177 kr	4 786 kr	943 391 kr
Övriga sjukvårdskostnader	222 140 kr	166 500 kr	55 640 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	1 170 317 kr	171 285 kr	999 032 kr
Levnadsår (LY)	2,15	1,08	1,06
QALYs	1,465	0,654	0,811
Kostnad per vunnet levnadsår för Opdivo			939 142 kr
Kostnad per vunnet QALY för Opdivo			1 231 664 kr

Tabell 5. Resultat för de övriga jämförelsealternativen

Jämförelsealternativ	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Erlotinib	962 595 kr	0,908	1 059 549 kr
Pemetrexed	806 053 kr	0,728	1 107 534 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser.

Tabell 6. Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		999 032 kr	0,811	1 231 664 kr
Behandlingslängd	Behandling till progression	896 956 kr	0,774	1 159 286 kr
	Behandlingsstopp vid 22,5 månader	481 566 kr	0,811	593 702 kr
	Behandlingsstopp vid 5 år	700 019 kr	0,811	863 024 kr
Livskvalitet	Svenska nyttovikter	999 032 kr	0,857	1 165 401 kr
Svenska nyttovikter och behandlingslängd	Behandlingsstopp vid 22,5 månader	481 566 kr	0,857	561 762 kr
	Behandlingsstopp vid 5 år	700 019 kr	0,857	816 594 kr

4.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer den bästa uppskattningen för kostnad per QALY vid andra linjens behandling med Opdivo jämfört med docetaxel till ungefär 630 000 kronor när inga patienter får fortsatt behandling bortom 22,5 månader trots att de fortfarande är progressionsfria. Samma analys utan stoppregeln på 22,5 månader resulterar i en ungefärlig kostnad per QALY på 1,07 miljoner kronor.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- *Analysen görs med och utan stoppregel på 22,5 månader.*
- *Den generaliserade gamma funktionen används för att extrapolera den progressionsfria överlevnadskurvan för Opdivo.*

4.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 7. Resultat TLV:s grundscenario med stoppregel på 22,5 månader

	Opdivo	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	437 707 kr	4 786 kr	432 921 kr
Övriga sjukvårdskostnader	216 384 kr	166 500 kr	49 885 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	654 091 kr	171 285 kr	482 806 kr
Levnadsår (LY)	2,073	1,084	0,988
QALYs	1,417	0,654	0,763
Kostnad per vunnet levnadsår för Opdivo			488 442 kr
Kostnad per vunnet QALY för Opdivo			633 095 kr

Tabell 8. Resultat för de övriga jämförelsealternativen med stoppregel på 22,5 månader

Jämförelsealternativ	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Erlotinib	446 369 kr	0,860	519 044 kr
Pemetrexed	289 828 kr	0,679	426 670 kr

Tabell 9. Resultat i TLV:s grundscenario utan stoppregel

	Opdivo	Docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	774 135 kr	4 786 kr	769 349 kr
Övriga sjukvårdskostnader	216 384 kr	166 500 kr	49 885 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	990 519 kr	171 285 kr	819 234 kr
Levnadsår (LY)	2,073	1,084	0,988
QALYs	1,417	0,654	0,763
Kostnad per vunnet levnadsår för Opdivo			828 797 kr
Kostnad per vunnet QALY för Opdivo			1 074 247 kr

Tabell 10. Resultat för de övriga jämförelsealternativen utan stoppregel på 22,5 månader

Jämförelsealternativ	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Erlotinib	782 797 kr	0,860	910 247 kr
Pemetrexed	626 255 kr	0,679	921 941 kr

4.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

De känslighetsanalyser TLV utfört presenteras i tabell 11 och 12, där den största kostnaden per QALY ges vid antagandet att patienter behandlas under hela perioden de befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet och extrapolering sker med en 1-knot spline-modell.

Tabell 11. Känslighetsanalyser med stoppregel

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario med stoppregel		482 806 kr	0,763	633 095 kr
Tidshorisont	10 år	564 090 kr	0,684	692 836 kr
	20 år	487 256 kr	0,802	607 781 kr
Livskvalitet	Svenska nyttovikter	482 806 kr	0,808	597 664 kr
	Samma nyttovikter används för båda behandlingsalternativ	482 806 kr	0,691	698 996 kr
Behandlingslängd	Ingen behandling efter progression	451 902 kr	0,755	598 345 kr
	Stoppregel 5 år	648 640 kr	0,763	850 551 kr
	Stoppregel 10 år	760 094 kr	0,763	996 863 kr
Extrapolering	1-knot spline (PFS)	481 566 kr	0,811	593 702 kr

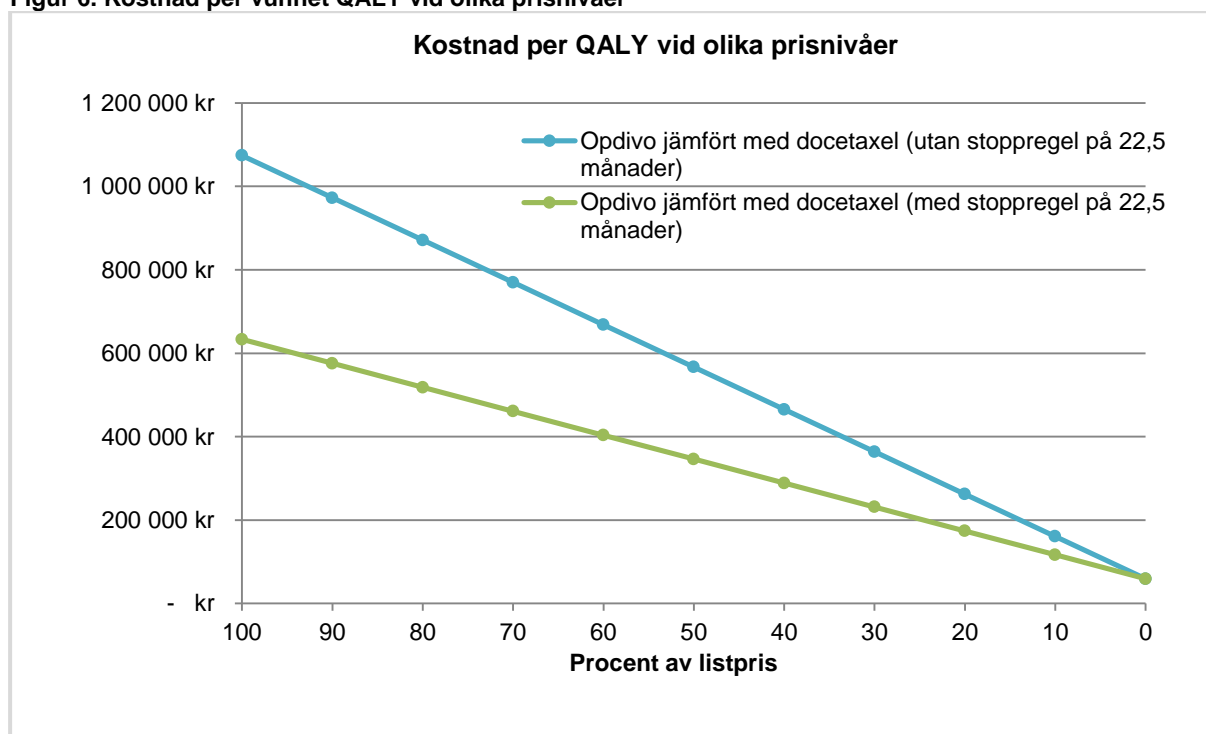
Tabell 12. Känslighetsanalyser utan stoppregel

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario utan stoppregel		819 234 kr	0,763	1 074 247 kr
Tidshorisont	10 år	751 125 kr	0,684	1 098 572 kr
	20 år	860 784 kr	0,802	1 073 702 kr
Livskvalitet	Svenska nyttovikter	819 234 kr	0,808	1 014 127 kr
	Samma nyttovikter används för båda behandlingsalternativ	819 234 kr	0,691	1 186 069 kr
Behandlingslängd	Ingen behandling efter progression	695 833 kr	0,755	921 324 kr
	Stoppregel 5 år	648 640 kr	0,763	850 551 kr
	Stoppregel 10 år	760 094 kr	0,763	996 863 kr
Extrapolering	1-knot spline (PFS)	999 032 kr	0,811	1 231 664 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 en stoppregel inte tillämpas.

Figur 6. 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. Båda parametrar har en betydande påverkan på kostnaden per vunnet QALY, varför osäkerheten bedöms vara hög.

4.3 Budgetpåverkan

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV kan inte bedöma vilket scenario gällande behandlingens längd 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 630 000 kronor om patienter behandlas som längst 22,5 månader och. Antas patienter istället behandlas fram hela tiden de befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet blir kostnaden per vunnet QALY istället ungefär 1,07 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] R. c. U. Örebro. (2015). *Lungcancer Nationellt vårdprogram*. Available: http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/natvp_lungcancer_2015-03-10.pdf
- [2] EMA. (2016). *Assessment report OPDIVO*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf
- [3] H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D. R. Spigel, M. Steins, N. E. Ready, *et al.*, "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 373, pp. 1627-1639, 2015.
- [4] EMA. (2016). *Produktresumé Opdivo*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
- [5] H. C. Bucher, G. H. Guyatt, L. E. Griffith, and S. D. Walter, "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials," *J Clin Epidemiol*, vol. 50, pp. 683-91, Jun 1997.
- [6] H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D. R. Spigel, M. Steins, N. E. Ready, *et al.*, "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 1627-39, Oct 22 2015.
- [7] S. L. Topalian, F. S. Hodi, J. R. Brahmer, S. N. Gettinger, D. C. Smith, D. F. McDermott, *et al.*, "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer," *N Engl J Med*, vol. 366, pp. 2443-54, Jun 28 2012.
- [8] P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," *Health Policy*, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.
- [9] 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.
- [10] 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

Skillnad i effekt och kostnadseffektivitet per PD-L1-nivå

78,2 procent av patienterna i studien Checkmate 057 hade ett kvantifierbart PD-L1-uttryck. Ju högre PD-L1-nivåer hos patienterna, desto bättre resultat uppnåddes enligt analyserna av de i protokollet fördefinierade subgrupperna nedan i tabell 12.

I tabell 12 nedan redovisas resultat i OS för respektive subgrupp.

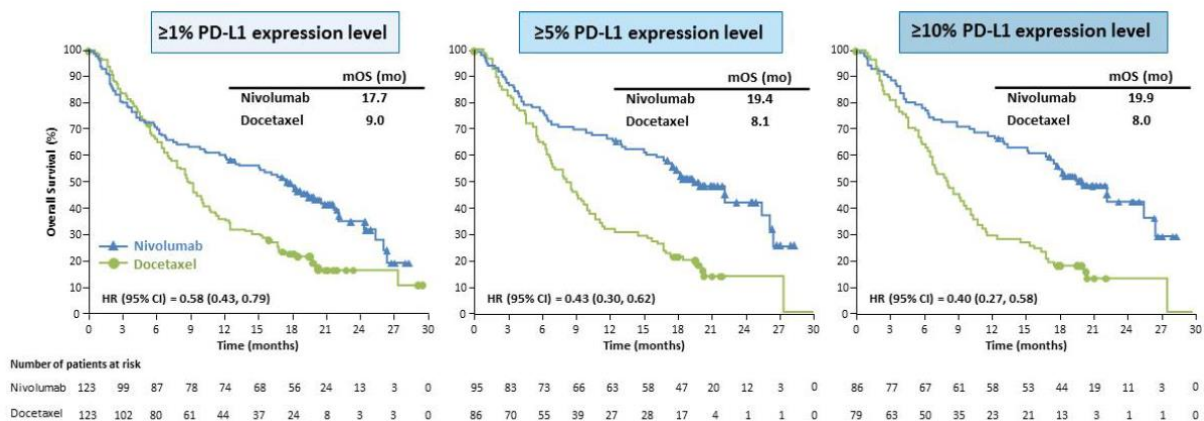
Tabell 12. OS vid olika PD-L1-nivåer[2]

PD-L1-uttryck	nivolumab	docetaxel	Ostratifierad HR (95% KI)
	Antal dödsfall (Antal patienter)		
<1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
≥1% till <10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
≥10% till <50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)

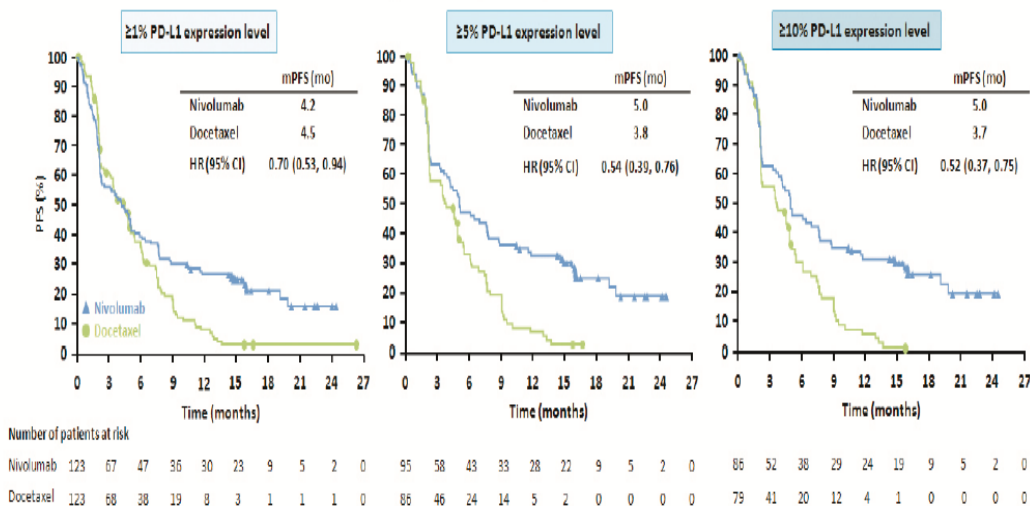
a Post-hoc analyser

Kurvorna i figur 7 respektive 8 nedan illustrerar hur OS respektive PFS förbättras vid de olika PD-L1- nivåerna. Ju högre nivå av PD-L1, desto mindre överkorsning av kurvorna sker.

Figur 7. OS vid olika PD-L1-nivåer[6]



Figur 8. PFS vid olika PD-L1-nivåer[6]



För patienter utan PD-L1-uttryck var ORR lika mellan behandlingsgrupperna, med en numerisk förbättring i docetaxelgruppen.

Bland patienterna utan PD-L1-uttryck som svarade på behandlingen var behandlingsdurationsen för Opdivogruppen 18,3 månader och 5,6 månader för docetaxelgruppen[2].

Hälsoekonomi:

Nedan presenteras resultat vid olika PD-L1-nivåer baserad på TTD.

Tabell 13. Subgruppsanalys på subgrupper med ett ökat uttryck av PD-L1

	Behandling	Inkrementella värden (vs totalpopulation)		Skillnad i % ICER förändring vs ICER i totalpopulationen
		TTD	OS	
Totalpopulationen	Opdivo			
	Docetaxel			-
≥1% PD-L1	Opdivo			
	Docetaxel			-7,0%
≥5% PD-L1	Opdivo			
	Docetaxel			-16,5%
≥10% PD-L1	Opdivo			
	Docetaxel			-16,2%

TLV:s bedömning: Resultaten bör tolkas med försiktighet eftersom de är baserade på post-hoc-analyser av små patientgrupper och vid analystillfället var metoden¹⁸ för att analysera PD-L1-status inte validerad vid nivån 10 och 50 procent.

Som framgår av tabellerna ovan ökar den relativa effektskillnaden när PD-L1-uttryck höjs i subgruppsanalyserna. Analyser indikerar att en ökning av PD-L1-uttryck ger en minskad inkrementell kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Vid ≥1 procent PD-L1 minskar kostnaden per QALY med ungefär 7 procent från företagets grundscenario. Vid ett PD-L1-uttryck på ≥5 procent förefaller kostnaden per QALY stagnera vid ungefär 17 procent vilket innebär att ett högre PD-L1-uttryck inte genererar en lägre kostnad per QALY. Anledningen till att kostnaden per QALY inte sänks ytterligare är dels för att den relativa effektskillnaden mellan ≥1 procent och ≥5 procent inte är lika stor som den relativa effektskillnad som ses vid ≥5 procent till ≥10 procent, dels för att den ökade effekten innebär en längre behandlingsdurationsen vilket i sin tur innebär högre läkemedelskostnader. Enligt företaget har inga hälsoekonomiska beräkningar gjorts för gruppen med PD-L1-uttryck <1%. Därmed finns ingen analys som gör det möjligt att räkna ut en kostnad per QALY för denna subgrupp.

Ytterligare en aspekt som behöver belysas är att dessa analyser presenteras utan ett tillägg av de kostnader och resursutnyttjanden som kan tänkas tillkomma när provtagning av PD-L1-uttryck görs. Ett rimligt antagande är att sjukvårdspersonal behöver ta ett vävnadsprov som sedan behöver analyseras vilket medför ytterligare kostnader, men denna kostnad borde rimligtvis uppstå i lika stor utsträckning i båda behandlingsgrupperna.

¹⁸ PD-L1 IHC 28-8 Dx Assay