

Underlag för beslut i landstingen

Opdivo (nivolumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Opdivo används för att behandla vuxna patienter med en avancerad form av lungcancer som spridit sig eller vuxit trots tidigare behandling med kemoterapi.

Indikation enligt produktresumé: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi.

Datum för expediering av underlag: 2015-12-17

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NT-gruppen (Nya Terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälso-ekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

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



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Johansson (medicinsk utredare), Olof Lindgren (hälsoekonom)

Klinisk expert: Lars Ek, överläkare lungmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Lund. 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: 4226/2014

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 (nivolumab) är avsett som monoterapi efter tidigare kemoterapi för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är docetaxel.
- Median totalöverlevnad bland 135 patienter som fick Opdivo i den randomiserade, öppna jämförande studien mot docetaxel var 9,23 månader, medan den bland de 137 patienter som fick docetaxel var 6,01 månader.
- Opdivo kostar ungefär 62 000 kronor per månad och patient. Motsvarande kostnad för docetaxel är 1 000 kronor.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Priset på Opdivo
 - Om patienterna behandlas till progression med Opdivo eller om behandlingen sätts ut tidigare
 - Hur stor effekten är gällande långtidsöverlevnad
- 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).
- Kostnaden per vunnet QALY för Opdivo vid NSCLC av skivepiteltyp bedöms vara mellan 900 000 och 1 370 000 kronor vid en jämförelse mot docetaxel.

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

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Icke småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
3	Hälsoekonomi	7
3.1	Effektmått	7
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
4	Resultat	13
4.1	Företagets grundscenario.....	13
4.2	TLV:s grundscenario.....	15
4.3	Budgetpåverkan.....	17
4.4	Samlad bedömning av resultaten	17
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	18
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	18
6	Den etiska plattformen.....	18
7	Sammanvägning.....	18
8	Referenser.....	20

1 Bakgrund

TLV har tidigare gjort en utvärdering av kostnadseffektiviteten för Opdivo för indikationen avancerat melanom hos vuxna.

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

2 Medicinskt underlag

2.1 Icke småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp

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

Det finns två huvudtyper av lungcancer: småcellig och icke småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80 procent av all lungcancer. NSCLC utgår ofta från den perifera vävnaden i lungorna och kan grupperas in i subgrupper beroende på vävnadstyp. De två vanligaste formerna är skivepitelcancer (21 procent av all lungcancer) och adenokarcinom, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen (40 procent av all lungcancer).

Under 2012 registrerades ca 3500 nya fall av lungcancer i det svenska cancerregistret. Fallen var jämnt fördelade mellan könen. De flesta fallen av lungcancer uppträder i åldersklassen 65-80 år med en medianålder kring 70 år. Färre än 5 procent av patienterna är under 50 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, dyspné, trötthet och thoraxsmärta.

Medianöverlevnaden är ca 6 månader. 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.

2.2 Läkemedlet

Opdivo, som innehåller substansen nivolumab, godkändes i september 2015 för indikationen icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp som rör denna utvärdering.

Marknadsgodkännandet i Europa för behandling av malignt melanom kom i juni 2015.

2.2.1 Indikation

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

Rekommenderad dos av Opdivo är 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka.

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

Upptäppning eller nedtrappning av dosen rekommenderas inte. Dosuppehåll eller permanent utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerans. Riktlinjer för permanent utsättning eller dosuppehåll finns beskrivna i produktresumén.

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 givet 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 recidiv 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 anger i sitt underlag att docetaxel används i mer än 90 procent av patienterna med NSCLC av skivepiteltyp i andra linjens behandling i klinisk praxis. Erlotinib används i de fall det finns en misstanke om EGFR-mutation och är då huvudsakligen rekommenderad i tredje linjens behandling.

TLV:s bedömning: TLV instämmer i att docetaxel är det mest relevanta jämförelsealternativet. Enligt de behandlingsrekommendationer som finns och den kunskap som TLV:s expert bidragit med är docetaxel är det behandlingsalternativ som används i första hand i andra linjens behandling. Erlotinib används sällan till patienter med skivepitelcancer och pemetrexed är inte indicerat för indikationen.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög¹ 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

Effekten av nivolumab har utvärderats i flera studier mot flera olika läkemedel. De studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet för indikationen NSCLC av skivepiteltyp presenteras översiktligt här.

2.4.1 Kliniska studier

Andra linjens behandling mot docetaxel (Checkmate-017/CA209017)[1]

Metod

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp har utvärderats i en randomiserad, öppen fas 3-studie. I studien ingick patienter (18 år eller äldre) som hade progredierat under eller efter en tidigare platinabaserad kemoterapi och hade en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus² på 0 eller 1. Patienterna inkluderades oavsett PD-L1-status. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, symtomatisk interstitiell lungsjukdom eller obehandlade hjärnmetastaser exkluderades från studien. Patienter med behandlade hjärnmetastaser inkluderades om de neurologiskt återgått till utgångsvärdet minst 2 veckor innan studiens start och antingen inte stod på kortikosteroider eller stod på en stabil eller minskande dos av prednison <10 mg dagligen eller motsvarande.

Totalt randomiserades 272 patienter till att få antingen nivolumab 3 mg/kg (n=135) administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka eller docetaxel 75 mg/m² (n=137) var 3:e vecka. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. Tumörutvärdering, enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), version 1.1, utfördes 9 veckor efter randomisering och fortsatte därefter var 6:e vecka. Det primära effektmåttet var totalöverlevnad (OS). De sekundära effektmåtten var prövarbedömd responsfrekvens (ORR) och progressionsfri överlevnad (PFS). Dessutom utvärderades symtomförbättring och allmänna hälsotillståndet enligt Lung Cancer Symptom Score (LCSS) genomsnittliga symtombörda index respektive EQ-5D Visual Analog Scale (EQ-VAS).

Patientkaraktäristika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 63 år (intervall: 39-85). Majoriteten av patienterna var vita (93 procent) och manliga (76 procent). 31 procent hade progressiv sjukdom rapporterat som bästa respons på den senaste behandlingen och 45 procent erhöll nivolumab inom 3 månader efter senaste avslutade behandling. Utgångsvärde för ECOG performance status var 0 (24 procent) eller 1 (76 procent).

¹ På en skala låg- medelhög- hög - mycket hög

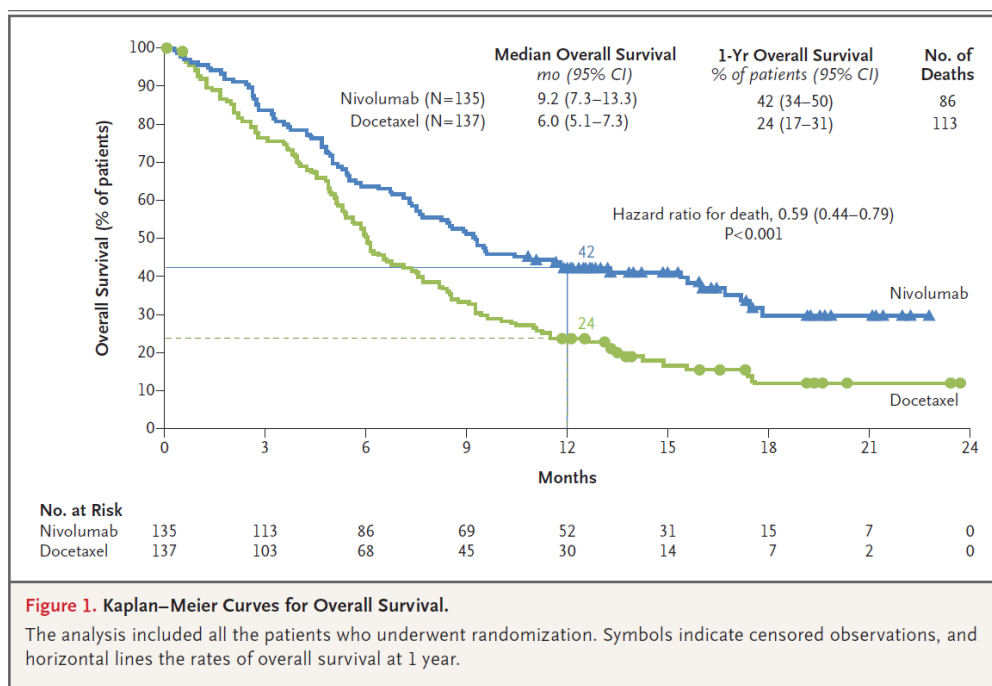
² ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

I studien fick nivolumabpatienter behandlas efter sjukdomsprogression enligt RECIST 1.1-kriterierna 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. Av de 135 patienter som behandlades med nivolumab erhöll 28 stycken behandling efter progression. Av dessa ansågs en tredjedel (9 patienter, alltså cirka 7 % av samtliga nivolumab-patienter) utgöra "non-conventional benefiter", definierade som patienter som inte hade upplevt en partiell respons eller komplett respons före progression, men väl mötte andra kriterier definierade i studieprotokollet.

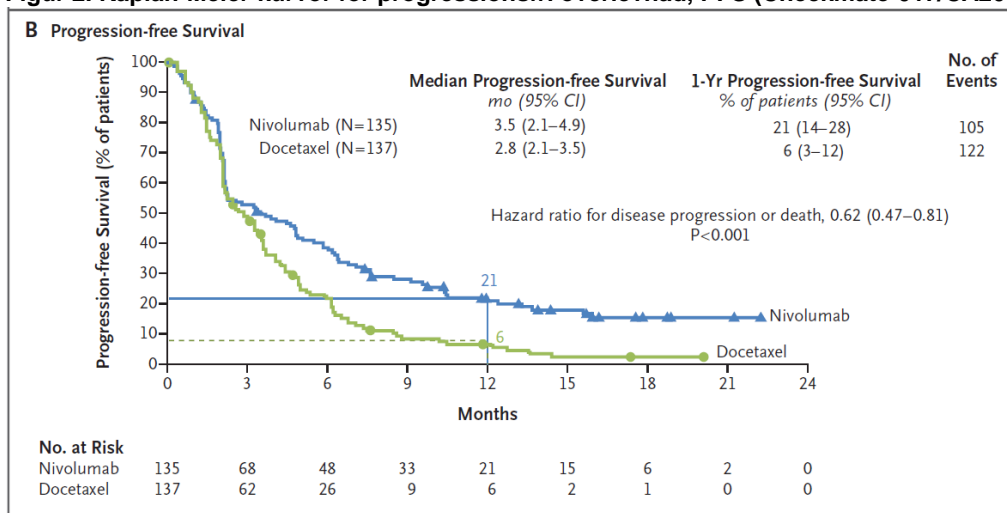
Resultat

Kaplan-Meier-kurvor för OS respektive PFS visas i figur 1 respektive figur 2.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad, OS (Checkmate-017/CA209017)



Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad, PFS (Checkmate-017/CA209017)



Den observerade fördelen i OS var genomgående för alla subgrupper av patienter. Överlevnadsvinst visades oavsett om patienterna hade tumörer som var PD-L1-negativa eller PD-L1-positiva (cut-off för uttryck på cellmembran var 1 %, 5 % eller 10 %). Dock har rollen av denna biomarkör (PD-L1-uttryck) inte fullt utvärderats.

Effektresultat visas i tabell 1.

Tabell 1. Studieresultat Checkmate-017

	Opdivo 3 mg/kg (n=135)	Docetaxel 75 mg/m² (n=137)
Total överlevnad, OS³ median (mån) 95% CI	9,23 (7,33-13,27)	6,01 (5,13-7,33)
Hazard Ratio 95% CI	0,59 (0,44-0,79) p=0.0002	
Progressionsfri överlevnad, PFS⁴ median (mån) 95% CI	3,48 (2,14-4,86)	2,83 (2,10-3,52)
Hazard ratio 95% CI	0,62 (0,47-0,81) p=0.0004	
Andel responders, ORR⁵ n (%) 95% CI	27 (20,0) (13,6-27,7)	12(8,8) (4,6-14,8)
Odds ratio 95% CI	2,64 (1,27-5,49) p=0.0083	
Responsduration⁶, median (range), mån	NR (2,9-20,5+)	8,4 (1,4+ - 15,2+)
Bästa respons (n, %)		
-Komplett respons	1 (1)	0
-Partiell respons	26 (19)	12 (9)
-Stabil sjukdom	39 (29)	47 (34)
-Progression	56 (41)	48 (35)
-Ej specificerbar	13 (10)	30 (22)
Tid till respons⁷, median (range), mån	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)

Enarmad fas 2-studie, tredje eller senare linjens behandling (CheckMate 063/CA209063)

Studien var en enarmad, öppen studie på 117 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp efter två eller flera linjers behandling. I övrigt liknande inklusionskriterierna de för studie CA209017.

35 procent av patienterna hade fått två tidigare behandlingar, 44 procent hade fått tre och 21 procent hade fått fyra eller fler tidigare behandlingar.

³ OS, Overall Survival

⁴ PFS, Investigator-assessed Progression Free Survival

⁵ ORR, Investigator assessed Overall Response Rate

⁶ DOR, Duration Of Response

⁷ TTR, Time To Response

Resultat

Nivolumab 3 mg/kg visade en total responsfrekvens på 14,5 procent (95 % KI: 8,7-22,2 %), en medianöverlevnad på 8,21 månader (95 % CI: 6,05-10,91 månader) och en progressionsfri överlevnad (medianvärde) på 1,87 månader (95 % CI 1,77-3,15 månader). Den progressionsfria överlevnaden mättes med RECIST version 1.1. Den uppskattade frekvensen för 1-årsöverlevnad var 40,8 procent.

Biverkningar

Nivolumab är främst förknippad med immunrelaterade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive allvarliga reaktioner, försvann efter initiering av lämplig läkemedelsbehandling eller utsättning av nivolumab.

I sammanslagna data från två studier på icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp (CA209017 och CA209063) var de vanligast ($\geq 10\%$) förekommande biverkningarna trötthet (33 %), minskad aptit (15 %) och illamående (12 %). Majoriteten av biverkningarna var milda till måttliga (grad 1 eller 2).

Biverkningar av grad 3 eller 4 som nämns i produktresumén är immunrelaterad pneumonit, inklusive interstitiell lungsjukdom, immunrelaterad kolit, immunrealterad hepatit, immunrealterad nefrit och nedsatt njursjukdom, sköldkörtelrubbing, hypofysit, diabetisk ketoacidosis, utslag, infusionsreaktion, anafylaktisk reaktion och onormala laboratorievärden.

TLV:s bedömning: Nivolumab har i en öppen, randomiserad fas 3-studie visat bättre effekt på OS och PFS än docetaxel hos patienter med avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som progredierat under eller efter en tidigare platina-baserad kemoterapi och hade en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus⁸ på 0 eller 1.

EMA konkluderar att resultaten kan anses vara kliniskt relevanta och att nytta/risk-balansen är positiv i andra eller senare linjens behandling.

⁸ 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).

3 Hälsoekonomi

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-modell⁹. Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (figur 3).

Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri sjukdom. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmåten progressionsfri överlevnad, PFS, och total överlevnad, OS.

I modellen jämförs Opdivo med docetaxel, men företaget har även inkluderat en nätverksmetanalys med indirekta jämförelser mot erlotinib och bästa möjliga omvårdnad.

Data och patientkaraktäristika är i modellen främst hämtade från den kliniska studien CheckMate-017. Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsalder 63 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 som 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-017. 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-skattningar¹⁰ har utvärderats med AIC¹¹ och BIC¹².

⁹ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt.

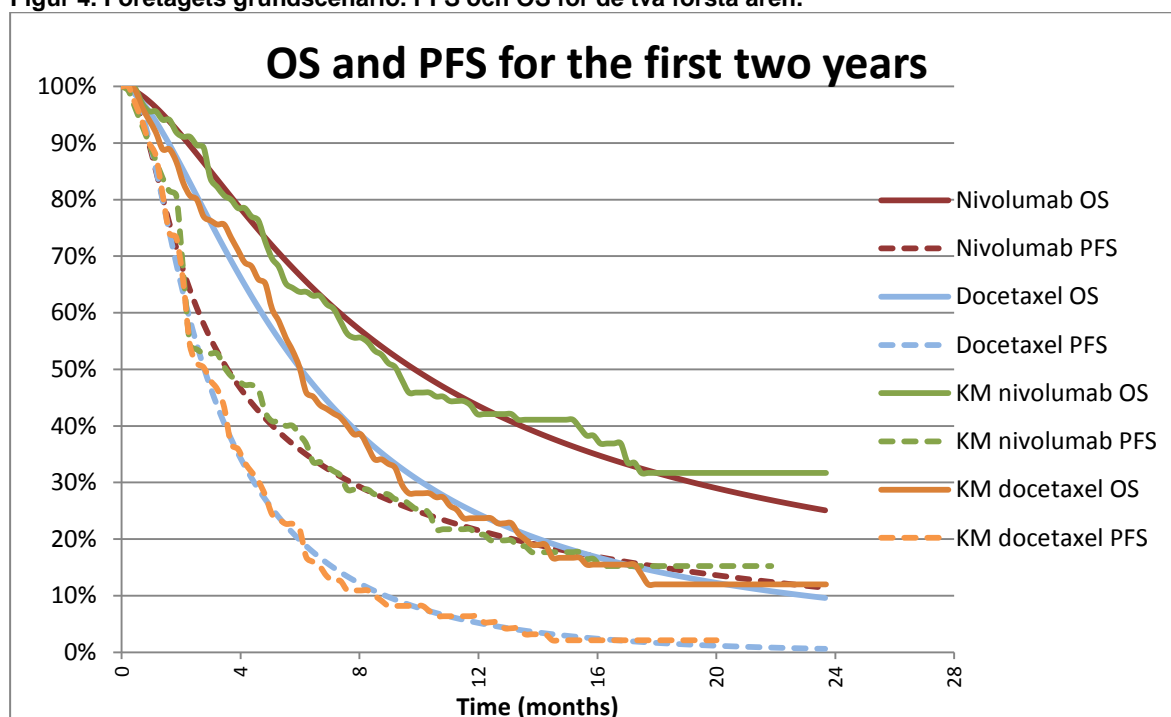
Företaget har valt att extrapolera PFS med en 2-spline-hazard-modell, eftersom den enligt företaget bäst återspeglar resultatet från CheckMate-017-studien.

Vad gäller OS för Opdivo och docetaxel har en 2-spline hazard-modell och en log-logistisk funktion snarlik passform till underliggande data. Företaget har dock valt att använda den log-logistiska funktionen, eftersom den enligt företaget stämmer bättre överens med villkorad överlevnad (conditional survival) från SEER-registret¹³. Villkorad överlevnad beskriver sannolikheten att patienten överlever ett visst antal år, givet att patienten redan överlevt till en viss tidpunkt.

Företaget anger att parametriska spline-modeller är flexibla till sin struktur och kan ses som förlängningar av de "klassiska" parametriska funktionerna (Weibull, log-normal och log-logistisk). Metoden påminner om uppdelad modellering där överlevnadskurvan delas upp i sektioner och varje sektion förses med en parametrisk funktion.

Fördelen med denna metod är enligt företaget att överlevnadskurvorna inte behöver delas upp i mindre individuella delar, vilket i sig oftast sker vid viktiga punkter i överlevnadskurvorna. I spline-modeller används knutar vid tidsintervall där överlevnadskurvan förändrar sin form. En knut placeras vid första och sista händelsen i de kliniska studierna, och antalet knutar som används mellan den första och sista knuten bestäms utifrån komplexiteten av överlevnadskurvan.

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



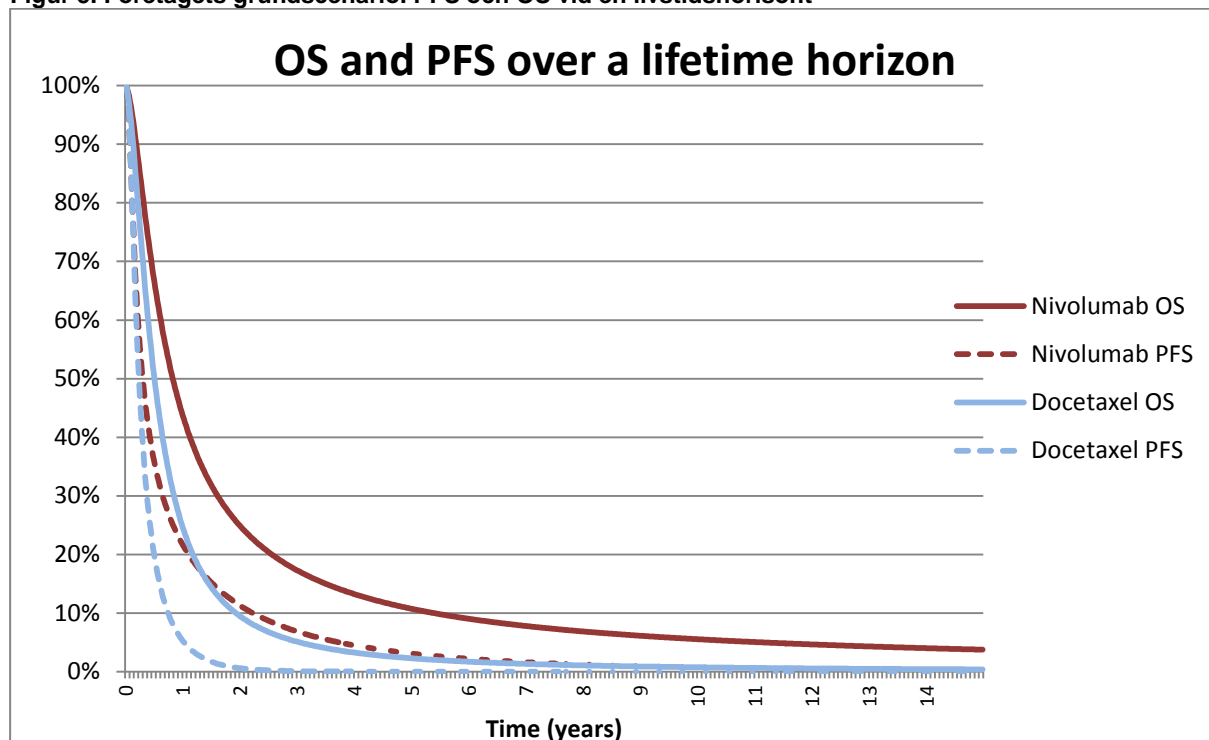
¹⁰ Funktion av överlevnadsdata.

¹¹ Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

¹² Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

¹³ Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute, NIH, USA. <http://seer.cancer.gov/>

Figur 5. Företagets grundscenarior. 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 PFS för Opdivo och docetaxel bäst modelleras med en two-spline-hazard-modell. Fördelningen ser ut att passa underliggande data bäst, baserat på både visuell och statistisk (AIC och BIC) passform.

Val av metod för att extrapolera OS har förhållandevis stor betydelse för kostnadseffektiviteten. TLV har efterfrågat fler sannolikhetsfördelningar, men företaget har endast inkluderat en 2-spline hazard-modell och en log-logistisk funktion.

Passformen till underliggande data (Kaplan Meier-kurvor) av 2-spline hazard-modellen och den log-logistiska funktionen är snarlika. Däremot predikterar de långtidsöverlevnad olika. Med den log-logistiska funktionen bildas en plata i överlevnadsdata, det vill säga en liten andel av patienterna som behandlas med Opdivo antas leva länge. Den effekten blir betydligt större för Opdivo än för docetaxel, vilket det i dagsläget saknas evidens för. TLV bedömer att osäkerheten är för stor för att räkna med den plataeffekt som ses vid användning av en log-logistisk fördelning.

Data som företaget validerar OS mot tas från SEER-registret¹⁴, som är ett cancerregister i USA. Valideringen inkluderar patienter som år 1994 diagnosticerades med alla typer av avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer. Patienterna följdes sedan till och med 2011. Det går inte att genom registret härleda vilka behandlingar patienterna har fått och under denna tid fanns inte Opdivo på marknaden. Det är dock rimligt att anta en minst lika bra conditional survival för Opdivo som vid behandling med de då befintliga läkemedlen. En log-logistisk fördelning passar data för conditional survival bättre än en 2-spline hazard-modell. Conditional survival säger dock inget om den relativa effektskillnaden läkemedlen emellan, vilket är det som har betydelse för kostnadseffektiviteten.

¹⁴ Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute, NIH, USA. <http://seer.cancer.gov/>

Utifrån registerstudien kan inga slutsatser dras kring den *relativa* effekten mellan Opdivo och docetaxel. TLV bedömer att det är troligt att en 2-spline hazard-modell underskattar långtidsöverlevnaden för både Opdivo och docetaxel, men att det ändå är den mest rimliga av de modeller TLV fått att bedöma. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att en 2-spline hazard-modell återspeglar den relativa effekten bättre än den log-logistiska, även om resultatet blir konservativt.

TLV presenterar känslighetsanalyser med båda metoderna för att illustrera den effekt de har på resultaten.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av icke småcellig lungcancer av skivepiteltyp, vilket speglas i modellen. De nyttovikter som används i den hälsoekonomiska modellen är härledda från patienterna i CheckMate-017-studien.

Under studien mättes patienternas livskvalitet med EQ-5D formuläret¹⁵. Svaren har sedan konverterats till nyttovikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen (Dolan)[2] och den erfarenhetsbaserade svenska värderingen (Burström et al.)[3]. Den brittiska tariffen används i företagets grundscenario.

Från livskvalitetsundersökningen har behandlingsarmarna olika genomsnittliga nyttovinster beroende på vilket preparat patienterna fick och vilket hälsostadium de befann sig i. Behandling med Opdivo genererade en numeriskt bättre livskvalitet jämfört med docetaxel. Då skillnaden inte var statistiskt signifikant har företaget därför valt att använda de genomsnittliga värdena för hela patientpopulationen, istället för de genomsnittliga värdena för de olika behandlingsarmarna.

Tabell 2. Nyttovikter för de olika hälsostadierna

Nyttovikter	Progressionsfri sjukdom	Progredierad sjukdom
Brittiska tariffen	0,750	0,592
Svenska tariffen	0,841	0,764

I analysen tas också hänsyn till de effekter läkemedelsbiverkningar har på den hälsorelaterade livskvaliteten, där livskvalitetsminskning sker i samband med varje biverkan som uppstår. Livskvalitetsminskningen baseras på prevalensen av de biverkningar som uppstod i CheckMate-017-studien för de olika behandlingsalternativen. De biverkningar som används i modellen är de biverkningar som klassas som grad tre eller fyra och om de förekom hos mer än fem procent av studiepopulationen.

Nyttoavdragen för de biverkningar som används i den hälsoekonomiska modellen är tagna från tre studier. Den första är en studie från 2008 som mäter livskvalitet för patienter med avancerad icke småcellig lungcancer[4], den andra studien är en annan studie från 2008 som mäter nyttovikter från den generella populationen med icke småcellig lungcancer (inte bara avancerad sjukdom)[5], och den tredje studien, som endast används för att skatta nyttoavdragen för pneumoni, kommer från en hälsoekonomisk analys utförd på ett pneumokockvaccin[6].

TLV:s bedömning: Då nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från CheckMate-017-studien är de baserade på den relevanta patientpopulationen. Nyttoavdragen för biverkningar har mycket liten inverkan på kostnadseffektiviteten.

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

¹⁵ 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.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnaderna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från Södra sjukvårdsregionens allmänna prislista 2015, Socialstyrelsen 2015, Apoteket AB 2015 och från TLV 2015.

Resursallokering och biverkningshantering för modellens olika stadier har samlats in genom intervjuer med två kliniska experter inom 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 5 245 kronor för en injektionsflaska á 40 mg. Läkemedlet ska administreras intravenöst varannan vecka med en dos om 3 mg/kg kroppsvikt. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för Opdivo 62 000 kronor.

Priset som används i modellen för docetaxel är 374 kronor för en injektionsflaska á 80 mg och 136,50 kronor för en injektionsflaska á 20 mg. Läkemedlet administreras intravenöst var tredje vecka med en dos på 75 mg/m² kroppsyta. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för docetaxel 1 000 kronor.

Priset som används i modellen för Erlotinib är 19 829 kronor för en förpackning med 30 kapslar á 150 mg. Läkemedlet ska administreras oralt varje dag med en dos på 150 mg. Den genomsnittliga månadskostnaden för erlotinib blir 19 829 kronor.

Företaget har räknat med kostnader för läkemedelskassation i sina analyser, både för Opdivo och för jämförelsealternativen. Eftersom det finns två storlekar på injektionsflaskorna kommer mer eller mindre läkemedel kasseras beroende på patientens vikt.

I CheckMate-017 behandlades vissa patienter efter progression (non conventional benefitters) 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 inte 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, så kallade non conventional benefitters. I den hälsoekonomiska modellen har företaget endast inkluderat effekten av behandling efter progression hos dessa patienter och inte de läkemedelskostnader som tillkommer. TLV bedömer att de läkemedelskostnader som tillkommer hos dessa patienter ska inkluderas i grundscenariot.

3.2.2 Behandlingslängd

I modellen antas patienterna behandlas till progression i företagets grundscenario.

I CheckMate-017 fick patienterna Opdivo till progression eller tills de avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Om man skulle basera en parametrisk statistisk fördelning av behandlingsdurationen på det begränsade patientantalet som kvarstod på behandlingen vid tidpunkten för när de kliniska studierna avslutades skulle vissa patienter behandlas under många år. 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-003¹⁶[7], som hade en stoppregel på 22,5 månader. Det är den

¹⁶ Syftet med studien var att studera säkerhet och effekt för nivolumab vid ett flertal cancerformer, bl a NSCLC.

enda studien på Opdivo vid behandling av lungcancer som studerat något annat än en behandling-till-progression-regim. I denna studie avslutade 7 av 22 patienter behandling med Opdivo vid 22,5 månader. För varje patient kvarstod ett betydande behandlingssvar även efter 22,5 månader vilket påvisar en fortsatt klinisk nytta trots utsättande av Opdivo. Detta skulle enligt företaget potentiellt stödja hypotesen kring att det är möjligt att avsluta behandling på Opdivo vid en fördefinierad tidpunkt.

Företaget har 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 fördefinierad tidpunkt behövs långtidsdata som kan styrka ett sådant argument. I TLV:s båda grundscenarier, med och utan stoppregel, antas samma nyttovikter.

3.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för administrering av Opdivo och docetaxel beräknas i den hälsoekonomiska modellen vara 1 191 kronor per administreringstillfälle.

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: TLV anser att de administreringskostnader som används i modellen är underskattade. TLV bedömer därför att DRG-kod DT016¹⁷ med en kostnad på 1 586 kr samt en kostnad för beredning av läkemedlen på 400 kr bör inkluderas vilket resulterar i en administreringskostnad på 1 986 kronor per doseringstillfälle.

I övrigt är vårdkostnader inte drivande i modellen, och företagets antagande kring resterande 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 de oönskade händelserna kan tänkas ha.

De biverkningar som används i modellen är de biverkningar som klassas som grad tre eller fyra och om de förekom hos mer än fem procent av studiepopulationen. Kostnaderna är modellerade som en engångskostnad som uppstår i början av simuleringarna.

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

¹⁷ Läkemedelstillförel, intravenöst.

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 63 år samt att en svensk klinisk expert bekräftat att de patienter som kan tänkas arbeta i den här gruppen är mycket låg, ungefär fem 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 ska 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 detta anses vara ett konservativt antagande eftersom Opdivo förlänger tiden en patient befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet och därmed sannolikheten för att en patient kan fortsätta arbeta.

4 Resultat

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

4.1 Företagets grundscenario

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- *Patienterna behandlas fram till progression.*
- *Inga läkemedelskostnader efter progression inkluderas för non-conventional benefits*
- *Administreringskostnaden för läkemedel som ges via infusion antas vara 1 191 kronor per doseringstillfälle.*
- *Den log-logistiska funktionen används för att extrapolera total överlevnad.*

4.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY vid andra linjens behandling med Opdivo jämfört med docetaxel till ungefär 1,01 miljoner kronor. Jämfört med erlotinib respektive bästa möjliga omvårdnad beräknas kostnaden vara 920 000 kronor respektive 840 000 kronor per QALY.

Tabell 3. Resultat i företagets grundscenari

	Opdivo	docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	700 452 kr	21 609 kr	678 843 kr
Övriga sjukvårdskostnader	197 707 kr	141 978 kr	55 730 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	-
Kostnader, totalt	898 160 kr	163 587 kr	734 573 kr
Levnadsår (LY)	2,10	0,94	1,16
QALYs	1,26	0,54	0,72
Kostnad per vunnet levnadsår för Opdivo			632 708 kr
Kostnad per vunnet QALY för Opdivo			1 013 697 kr

Tabell 4. Resultat övriga jämförelsealternativ

Jämförelsealternativ	Kostnad per QALY
Erlotinib	924 641 kr
Bästa möjlig omvårdnad	838 503 kr

4.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser. Val av metod för att extrapolera total överlevnad har i det här fallet stor betydelse för kostnaden per QALY. När den log-logistiska funktionen används är kostnaden per vunnet QALY ungefär 200 000 kronor lägre jämfört med om en 2-spline hazard-modell används. Företaget har i sitt grundscenari antagit att patienter behandlas med Opdivo fram till progression. Antas istället att patienter inte behandlas i mer än 22,5 månader skulle kostnaden sjunka till ungefär 720 000 kronor, på grund av att läkemedelskostnaden för Opdivo blir lägre.

Tabell 5. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenari		734 573 kr	0,72	1 013 697 kr
Total överlevnad	2-spline hazard-modell	719 164 kr	0,58	1 240 928 kr
Progressionsfri överlevnad	Enskilda funktioner applicerade på överlevnadskurvorna	754 323 kr	0,73	1 035 613 kr
Non-conventional benefiter ¹⁸	Behandling efter progression	820 923 kr	0,74	1 106 554 kr
Nyttovikter	Svenska tariffen	734 573 kr	0,86	855 505 kr
Behandlingslängd	Stoppregel 22,5 månader	521 215 kr	0,72	719 268 kr
Nyttovikter och behandlingslängd	Svenska tariffen i kombination med stoppregel på 22,5 månader	521 215 kr	0,86	607 023 kr

¹⁸ Den patientpopulation som kan erhålla klinisk nytta trots inledande tecken på progressiv sjukdom, dvs behandling efter progression.

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 900 000 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 1,37 miljoner kronor.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- *Analysen görs med och utan en stoppregel på 22,5 månader.*
- *Administreringskostnaden är 1 986 kronor per tillfälle för läkemedel som ges via infusion.*
- *En 2-spline hazard-modell används för att modellera total överlevnad.*
- *Läkemedelskostnader och nyttovinster hos de patienter som erhöll behandling efter progression inkluderas.*

4.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 6. Resultat i TLV:s grundscenario med stoppregel

	Opdivo	docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	500 289 kr	21 609 kr	478 681 kr
Övriga sjukvårdskostnader	197 660 kr	143 471 kr	54 189 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	-
Kostnader, totalt	697 950 kr	165 080 kr	532 870 kr
Levnadsår (LY)	1,70	0,85	0,84
QALYs	1,09	0,50	0,60
Kostnad per vunnet levnadsår för Opdivo			631 465 kr
Kostnad per vunnet QALY för Opdivo			890 136 kr

Tabell 7. Resultat i TLV:s grundscenario utan stoppregel

	Opdivo	docetaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	788 370 kr	21 609 kr	766 761 kr
Övriga sjukvårdskostnader	197 660 kr	143 471 kr	54 189 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	- kr	- kr	-
Kostnader, totalt	986 030 kr	165 080 kr	820 950 kr
Levnadsår (LY)	1,70	0,85	0,84
QALYs	1,09	0,50	0,60
Kostnad per vunnet levnadsår för Opdivo			972 848 kr
Kostnad per vunnet QALY för Opdivo			1 371 362 kr

4.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

De känslighetsanalyser TLV utfört presenteras i tabell 8 och 9, där den största kostnaden per QALY ges vid antagandet att samtliga patienter behandlas fram till progression.

Tabell 8. Känslighetsanalyser med stoppregel

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		532 870 kr	0,60	890 136 kr
Behandlingslängd	Behandling till progression	820 950 kr	0,60	1 371 362 kr
Metod för extrapolering	Extrapolering av OS med en log-logistisk fördelning	548 126 kr	0,74	738 840 kr
Nyttovikter	Svenska tariffen	532 870 kr	0,68	781 119 kr
Non-conventional benefiter ¹⁹	Exkluderas	518 059 kr	0,58	887 893 kr

Tabell 9. Känslighetsanalyser utan stoppregel

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		820 950 kr	0,60	1 371 362 kr
Behandlingslängd	Stoppregel 22,5 månader	532 870 kr	0,60	890 136 kr
Metod för extrapolering	Extrapolering av OS med en log-logistisk fördelning	836 206 kr	0,74	1 127 155 kr
Nyttovikter	Svenska tariffen	752 455 kr	0,67	1 117 581 kr
Non-conventional benefiter ²⁰	Exkluderas	752 455 kr	0,58	1 289 620 kr

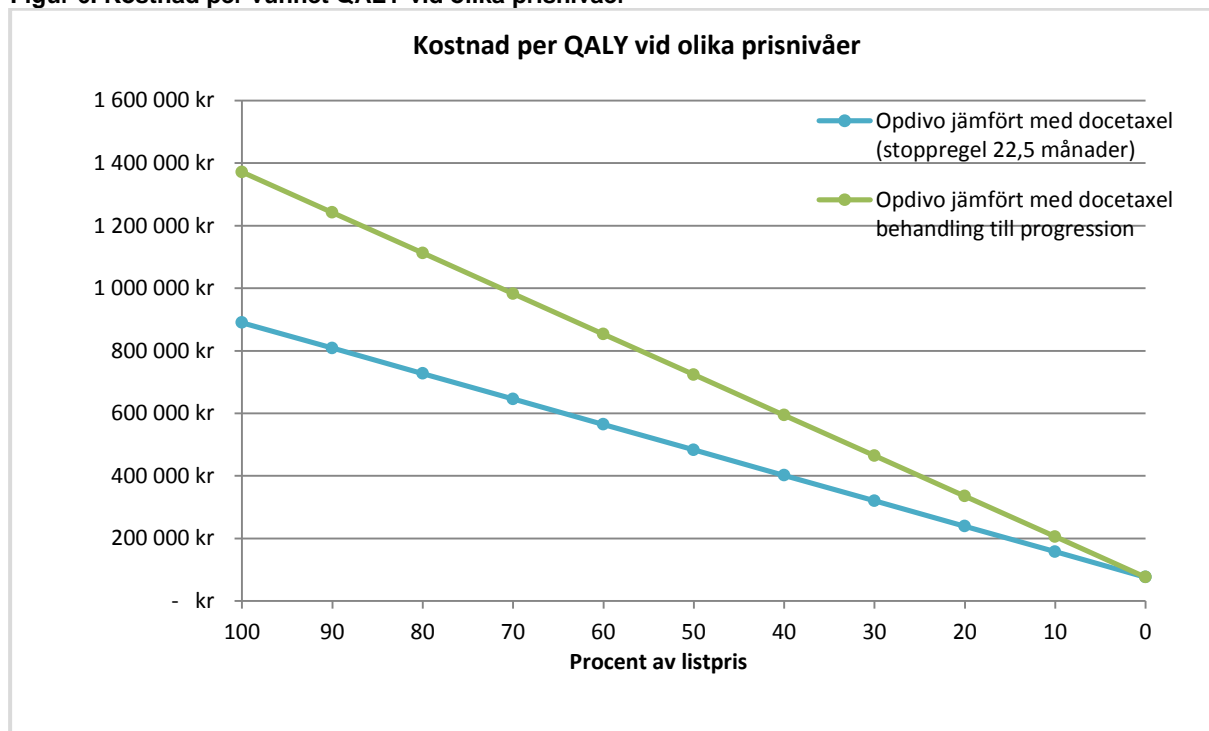
4.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

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 tills produkten skulle tillhandahållas 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 patienter behandlas till progression.

¹⁹ Den patientpopulation som kan erhålla klinisk nytta trots inledande tecken på progressiv sjukdom, dvs behandling efter progression.

²⁰ Den patientpopulation som kan erhålla klinisk nytta trots inledande tecken på progressiv sjukdom, dvs behandling efter progression.

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 och 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

Företaget uppskattar att cirka [---] patienter kan bli aktuella för behandling med Opdivo för indikationen icke små-cellig lungcancer av skivepiteltyp år 2017. Detta skulle innebära en försäljningsvolym på ungefär [-----] kronor.

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 till progression. Givet detta landar kostnaden per vunnet QALY för Opdivo på ungefär 900 000 kronor om patienter inte behandlas mer än 22,5 månader. Antas patienter istället behandlas till progression i kombination med att en andel patienter behandlas efter progression²¹ blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1,37 miljoner kronor.

²¹ Så kallade Non conventional benefitters

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Ej aktuellt då ingen utvärdering finns tillgänglig.

6 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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 Sammanvägning

Opdivo (nivolumab) är avsett som monoterapi efter tidigare kemoterapi för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepitelyp. Detta innebär andra linjens behandling.

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

TLV bedömer att docetaxel är det mest relevanta jämförelsealternativet. Enligt de behandlingsrekommendationer som finns och den kunskap som TLV:s expert bidragit med är docetaxel det behandlingsalternativ som används i första hand i andra linjens behandling.

Median totalöverlevnad bland de 135 patienter som fick Opdivo i den randomiserade, öppna, jämförande studien mot docetaxel var 9,23 månader, medan den bland de 137 patienter som fick docetaxel var 6,01 månader.

Priset som används i modellen för Opdivo är 12 907,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 100 mg och 5 245,10 för en injektionsflaska á 40 mg. Läkemedlet ska administreras intravenöst varannan vecka med en dos om 3 mg/kg kroppsvikt. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för Opdivo 62 000 kronor.

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 fördefinierad tidpunkt behövs långtidsdata.

Val av metod för att extrapolera OS har förhållandevis stor betydelse för kostnadseffektiviteten. TLV har efterfrågat fler sannolikhetsfördelningar, men företaget har endast inkluderat en 2-spline hazard-modell och en log-logistisk funktion.

Passformen till underliggande data (Kaplan-Meier kurvor) av 2-spline hazard-modellen och den log-logistiska funktionen är snarlika. Däremot predikterar de långtidsöverlevnad olika. Med den log-logistiska funktionen bildas en plata i överlevnadsdata, det vill säga en liten andel av patienterna som behandlas antas leva länge. Den effekten blir betydligt större för Opdivo än för docetaxel, vilket det i dagsläget saknas evidens för. TLV bedömer att osäkerheten är för stor för att räkna med den plataeffekt som ses vid användning av en log-logistisk fördelning.

En log-logistisk fördelning passar data för villkorad överlevnad bättre än en 2-spline hazard-modell. Villkorad överlevnad säger dock inget om den relativa effektskillnaden läkemedlen emellan, vilket är det som har betydelse för kostnadseffektiviteten. TLV bedömer att det är troligt att en 2-spline hazard-modell underskattar långtidsöverlevnaden för både Opdivo och docetaxel. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att en 2-spline hazard-modell återspeglar den relativa effekten bättre än den log-logistiska, även om resultatet blir konservativt.

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 QALY.

Kostnaden per vunnet QALY för Opdivo vid icke småcellig lungcancer av skivepiteltyp bedöms vara mellan 900 000 och 1 370 000 kronor vid en jämförelse mot docetaxel.

8 Referenser

- [1] J. Brahmer, K. L. Reckamp, P. Baas, L. Crino, W. E. Eberhardt, E. Poddubskaya, *et al.*, "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 123-35, Jul 9 2015.
- [2] P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," *Health Policy*, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.
- [3] 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.
- [4] S. Doyle, A. Lloyd, and M. Walker, "Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer," *Lung Cancer*, vol. 62, pp. 374-80, Dec 2008.
- [5] B. Nafees, M. Stafford, S. Gavriel, S. Bhalla, and J. Watkins, "Health state utilities for non small cell lung cancer," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 6, p. 84, 2008.
- [6] S. G. Marti, L. Colantonio, A. Bardach, J. Galante, A. Lopez, J. Caporale, *et al.*, "A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries," *Cost Eff Resour Alloc*, vol. 11, p. 21, 2013.
- [7] 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.