

Underlag för beslut i landstingen

Opdivo (nivolumab)

Infusion (Injektionsflaska)

Utvärderad indikation

För behandling av svårare/senare stadier av hudcancer

Skrivning enligt produktresumén: Opdivo är avsett som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.

Klinikläkemedelsuppdraget

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 fattar TLV *inte* några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

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

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. Eventuella synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

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: Laila Straubergs och Magnus Köping-Höggård (medicinska utredare), Madelaine Jacobi, Ylva Kalin, Olof Lindgren och Stefan Odeberg (hälsoekonomer)

Kliniska experter: Marianne Maroti överläkare och Karin Papworth överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Bristol-Myers Squibb AB

Diarienummer: 4224/2014

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

- Malignt melanom i huden utvecklas när melanocyterna i huden blir cancerogena och bildar tumörer.
- Opdivo (nivolumab) är avsett som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progressierade) och leder till döden. Behandlingen är för de flesta av palliativ karaktär och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.
- TLV bedömer att det finns flera relevanta jämförelsealternativ beroende på behandlingslinje och eventuell BRAF-mutation:

Första linjen

- Yervoy – oavsett BRAF-status
- BRAF-hämmare – patienter med BRAF-positiv, aggressiv sjukdom

Andra linjen

- Yervoy – till patienter som inte fått Yervoy i första linjen
- BRAF-hämmare – till BRAF-positiva patienter som fått Yervoy i första linjen
- Dakarbazin/temozolomid

- Behandlingslängden med Opdivo är en mycket viktig faktor för kostnadseffektiviteten.
- TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Opdivo vid första linjens behandling är ungefär 620 000 kronor vid en jämförelse med Yervoy.
- TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Opdivo vid andra linjens behandling är ungefär 460 000 kronor vid en jämförelse med Yervoy.
- Priset för Opdivo som används i modellen är 5 249,50 kronor för en 40 mg-ampull och 12 907,50 kronor för en 100 mg-ampull.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög. Företaget har gjort jämförelser, det vill säga tagit resultat och behandlingsarmar från olika studier och jämfört med varandra. Dessutom är studien som används för att extrapolera överlevnad för Opdivo mycket liten. Modellens resultat ska därför tolkas med försiktighet.

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	Malignt melanom i huden.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	14
3.1	Effektmått.....	14
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
4	Resultat	19
4.1	TLV:s grundscenario.....	19
4.2	Företagets grundscenario.....	20
5	Den etiska plattformen.....	24
6	Sammanvägning.....	24
7	Referenser.....	25
8	Bilagor.....	26
8.1	Bilaga 1 – Översikter av patientkaraktistika och resultat i de systemiska jämförelserna.....	26
8.2	Kompletterande synpunkt från företaget.....	27

1 Bakgrund

Opdivo innehåller den aktiva substansen nivolumab. Opdivo fick marknadsgodkännande i Europa för behandling av maligt melanom i juni 2015.

2 Medicinskt underlag

Delar av texten i det medicinska underlaget inklusive beskrivningen av studierna är hämtad i sin helhet (oredigerad) från referenserna respektive företagets inlämnade material.

2.1 Maligt melanom i huden

Mellan överhuden (epidermis) och läderhuden (dermis) finns så kallade melanocyter som utsöndrar hudens pigment och som skyddar andra celler från bland annat solens ultraviolette strålning. Vid maligt melanom i huden blir melanocyterna cancerogena och bildar tumörer. Likt andra tumörsorter klassificeras maligt melanom i olika stadier. Tidiga stadier (till exempel stadie I) av maligt melanom är oftast botbara genom att avlägsna tumören med kirurgi. Vid avancerat maligt melanom (sjukdomsstadie III och VI) har sjukdomen spridit sig till lymfsystemet och andra delar av kroppen.[1]

Invasivt¹ maligt melanom var 2011 den 6:e vanligaste tumörsjukdomen i Sverige med drygt 3 300 fall. Medianålder vid diagnos är 60 år hos kvinnor och 64 år hos män. 2009 var 5-årsöverlevnaden hos kvinnor 93,6 procent jämfört med 84 procent hos män. En orsak till detta är att andelen tunna tumörer² generellt är högre hos kvinnor.[2]

2.2 Läkemedlet

2.2.1 Indikation

Opdivo (nivolumab) är avsett som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.

2.2.2 Verkningsmekanism

Nivolumab är en typ av immunoterapi som binder till PD-1³ receptorn och hindrar liganderna⁴ PD-L1 och PD-L2 från att binda till och aktivera PD-1 receptorn. PD-1 receptorn hämmar T-cellernas celledelning (proliferation) och utsöndring av signalsubstanser (cytokinsekretion), genom att blockera receptorn kan T-cellerna åter aktiveras. Nivolumab utnyttjar därmed kroppens egna immunsystem för att bekämpa cancertumörerna.

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).

¹ Invasivt= tumör som sprider sig till kringliggande vävnader

² Tunna tumörer= $\leq 1,0$ mm, det vill säga tumören går inte lika djupt ner i huden

³ PD=programmerad cell död-1

⁴ Ligander (molekyler) = som binder till receptorer på cellernas yta och startar eller blockerar någon form av fortplantning av ensignal.

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

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för behandling av malignt melanom i huden från till exempel Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket. Däremot publicerade Regionalt cancercentrum i samverkan (RCC) ett reviderat vårdprogram i november 2014 [2]. Nedan sammanfattas de viktigaste punkterna från vårdprogrammet för systemisk behandling av spridd icke operabel sjukdom.

Första linjen

- De patienter som kan bör erbjudas att inkluderas i kliniska studier.
- Potentiella biverkningar ska vägas mot förväntad behandlingsnytta varför rekommendationen i vissa fall är att avstå behandling annat än ren palliativ vård.
- Framför behandling med kemoterapi (dakarbazin eller dess per orala analog temozolomid) bör behandling med Yervoy (ipilimumab) alternativt BRAF-hämmare (Tafinlar (dabrafenib) eller Zelboraf (vemurafenib)), till patienter med BRAF-mutation⁵, övervägas.
 - Den enda immunoterapi som idag används utanför studier mot avancerad melanomsjukdom är Yervoy (ipilimumab). Enligt rekommendationerna bör Yervoy övervägas till patienter med generaliserat kutant malignt melanom med ett gott allmäntillstånd (WHO 0-1) som primärbehandling i palliativ syfte.
 - Hos patienter med BRAF-mutation (cirka hälften av patienterna med hudmelanom) och ett generaliserat malignt melanom bör behandling med Tafinlar (dabrafenib) eller Zelboraf (vemurafenib) övervägas.

Zelboraf och Tafinlar anses ha likvärdig effekt men skiljer sig åt i biverkningsprofil. Till skillnad från Zelboraf är ljuskänslighet inte en biverkan hos Tafinlar som däremot ofta ger upphov till feber.

Andra linjen

- Möjlighet till respons vid andra linjens behandling med kemoterapi är vanligen lägre än hos tidigare obehandlade patienter. Kombinationskemoterapi eller andra linjens kemoterapi kan prövas hos patienter med ett gott allmäntillstånd och en avancerad sjukdom i behov av symptomlindring.
- Om patienten fått annan behandling i första linjen bör behandling med Yervoy övervägas inför andra linjen.

Även MEK-hämmaren Mekinist (trametinib) som godkändes i Europa juni 2014, för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation omnämns i vårdprogrammet, men ingen specifik rekommendation om dess användning ges. Enligt de uppgifter TLV har tillgång till tillhandahålls inte produkten i Sverige idag.

⁵ En genmutation

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har i sitt grundmaterial kommit in med jämförelser vid första linjens behandling mot Yervoy (ipilimumab) för BRAF-negativa patienter och Zelboraf (vemurafenib)/Tafinlar (dabrafenib) vid BRAF-mutation. I andra linjens palliativa behandling har man jämfört sig med dakarbazin, oavsett BRAF-status. Företaget har även kommit in med ytterligare kompletterande jämförelser utifrån TLV:s önskemål.

TLV:s bedömning: TLV har tidigare⁶ bedömt att Yervoy är kostnadseffektivt mot BRAF-hämmarna i första linjens behandling. Enligt de riktlinjer som finns och den kunskap som TLV:s experter bidragit med är TLV:s förståelse att Yervoy i praktiken används som förstahandsval till alla patienter med gott allmäntillstånd. Till patienter med en aggressiv BRAF-positiv (muterad) sjukdom används BRAF-hämmare. I detta fall ser TLV även en relevans med att i första hand jämföra en immunoterapi (Yervoy) mot en annan.

TLV gör därför bedömningen att följande läkemedel utgör relevanta jämförelsealternativ:

Första linjen

- Yervoy – oavsett BRAF-status
- BRAF-hämmare – patienter med BRAF-positiv, aggressiv sjukdom

Andra linjen

- Yervoy – till patienter som inte fått Yervoy i första linjen
- BRAF-hämmare – till BRAF-positiva patienter som fått Yervoy i första linjen
- Dakarbazin/temozolomid

På grund av den stora osäkerheten rörande gruppstorlek (till exempel hur många som har en aggressiv sjukdom med en BRAF-mutation) och bristen på tillförlitlig data för olika subgrupper gör TLV bedömningen att det sannolikt inte är möjligt att komma in med tillfredställande hälsoekonomiskt underlag för alla önskvärda jämförelsealternativ.

Det är svårt att i dagsläget bedöma hur relevant jämförelsen mot dakarbazin/temozolomid egentligen är för nivolumab. Om nivolumab kommer att ta plats i första linjen så kan kemoterapi komma att flyttas ner ytterligare ett steg i behandlingstrappan och skulle då längre inte utgöra ett relevant jämförelsealternativ till nivolumab.

Enligt vårdprogrammet kan strålbehandling ha en viss plats i behandlingen av patienter med återfall i sjukdomen, men TLV:s förståelse är att det kan användas mer av symptomlindrande/palliativ karaktär. TLV bedömer därför att det i detta fall inte är något relevant jämförelsealternativ.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög⁷ då tillståndet är fortskridande (progredierade), saknar bot och leder till en förtidig död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

⁶ Kunskapsunderlag inom klinikläkemedelsprojektet, diarienummer 200/2013

⁷ På en skala låg- medelhög- hög - mycket hög

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

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

2.4.1 Kliniska studier

CheckMate 066 (CA209-066) – första linjens behandling mot dakarbazin

Metod

I en randomiserad, placebokontrollerad fas3-studie utvärderades effekten av nivolumab gentemot dakarbazin hos patienter med tidigare obehandlat malignt melanom utan BRAF-mutation (så kallad vildtyp).[3]

Studien inkluderade vuxna patienter med inoperabel melanomsjukdom i stadie III eller IV och en funktionsstatus (ECOG) 0-1. Patienter med aktiv immunsjukdom, okulärt melanom, aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala⁸ metastaser exkluderades från studien. Patienterna randomiserades i förhållande 1:1 enligt nedan:

- Infusion nivolumab (3 mg/kg) under 60 minuter var annan vecka plus infusion placebo var tredje vecka (n=210)
- Infusion placebo varannan vecka plus infusion dakarbazin 1000mg/m² kroppsytta var tredje vecka (n=208)

Grupperna delades in (stratifierades) med hänsyn till PD-L1 status och sjukdomsstadium (M-stadium).

Primärt effektmått var total överlevnad (OS). Sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (PFS) och objektiv responsfrekvens (ORR)⁹.

Tumörresponsen utvärderades¹⁰ första gången vid vecka 9 och var 6:e vecka under det första året. Därefter utvärderades responsen var 12:e vecka fram till sjukdomsprogression. Behandlingen pågick så länge klinisk nytta sågs eller till den inte längre tolererades. Behandlingen kunde fortsätta efter sjukdomsprogression i de fall klinisk nytta påvisades utan betydande biverkningar enligt behandlande läkares bedömning.

Medelåldern för alla inkluderade patienter var 62,7 år (åldersspann 18-87). Andelen patienter med en god funktionsstatus (ECOG 0) var högre i nivolumabgruppen (70,5 procent) jämfört med placebogruppen (58,2 procent). Patientkaraktäristika för inkluderade patienter presenteras i Tabell 1.

⁸ Leptomeningeala= spridning av maligna celler i hjärn-ryggmärgskanalen

⁹ ORR= patienter med komplett respons eller partiell respons

¹⁰ Enligt RECIST version 1.1 kriterierna

Tabell 1. Patientkaraktistika

	Nivolumab (n=210)	Dakarbazin (n=208)	Totalt (n=418)
Medianålder (spann)	64 (18-86)	66 (26-87)	65 (18-87)
Andel män/kvinnor	57,6% (n=121) Män 42,4% (n=89) Kvinnor	60,1% (n=125) Män 39,9 (n=63) Kvinnor	58,9 % (n=246) 41,1% (n=172)
ECOG	0=70,5% (n=148) 1=28,6% (n=60)	0=58,2% (n=121) 1=40,4% (n=84)	0=64,4% (n=269) 1=34,4% (n=144)
BRAF negativa (vildtyp)	96,2% (n=202)	98,1% (n=204)	97,1% (n=406)
PD-L1 positiva*	35,3% (n=74)	35,6% (n=74)	35,4% (n=148)
LDH >x2 ULN ¹¹	10% (n=21)	10,6% (n=22)	10,3% (n=439)
Tid från diagnos, år (spann)	1,9 (0,1-32,6)	1,7 (0,1-22,2)	

*Definierat som >5% av tumörcellerna uppvisar PD-L1 på cellytan

Resultat

Studiens datamonitoreringskommitté rekommenderade i juni 2014 företaget att avblinda studien och erbjuda de patienter som tilldelats dakarbazin behandling med nivolumab. De data som presenteras här är insamlade innan eventuellt terapibyte.

I Tabell 2 presenteras en översikt av resultaten. Nivolumab visade på en ökad PFS på 2,9 månader jämfört med dakarbazin. Data för OS var ännu inte mogen, uppföljningstiden i median var 8,9 månader i nivolumabgruppen respektive 6,8 i dakarbazingruppen. I nivolumabgruppen censurerades 48,6% av patienterna och 21,6% i dakarbazingruppen. Den vanligaste orsaken till censurering i nivolumabgruppen var "fortfarande på behandling" jämfört med "erhållit efterföljande behandling" i dakarbazingruppen.

Överlevnadsfördelarna med nivolumab påvisades i alla förspecificerade subgrupper; PD-L1 status, ålder, kön, ECOG-status, tidigare hjärnmetastaser, LDH-värde vid baslinjen samt geografisk region.

Tabell 2. Översikt av utvalda resultat

	Nivolumab	Dakarbazin
OS median, månader (95% KI)	Ej uppnådd	10,8 (9,3-12,1)
OS efter 1 år (95% KI)	72,9% (65,5-78,9)	42,1% (33-50,9)
Riskkvot (Hazard ratio)	0,42 (95% KI 0,25-0,73, p<0,001)	
PFS median, månader (95% KI)	5,1 (3,5-10,8)	2,2 (2,1-2,4)
Riskkvot (Hazard ratio)	0,43 (95% KI 0,34-0,56, p<0,001)	
Objektiv responsfrekvens, ORR (95% KI)	40,0% (33,3-47,0)	13,9% (9,5-19,4)
Komplett respons/partiell respons/stabil sjukdom ¹²	7,6% (n=16)/32,4% (n=68)/ 16,7% (n=35)	1% (n=2) /13% (n=27)/ 22,1% (n=46)

¹¹ LDH=Laktatdehydrogenas. LDH finns i flera olika former i många av kroppens organ och vävnader, inklusive levern, hjärtat, pankreas, njurarna, skelettmuskulerna, hjärnan och blodkropparna. När cellerna skadas t ex i samband med en cancersjukdom kan LDH frigöras, vilket orsakar att LDH-värdet i blodet stiger. Ett LDH som är förhöjt mer än 2 gånger det normala (>2xULN) är en negativ prognostisk faktor vid malignt melanom. Det finns flera olika former av LDH. Förekomsten av en viss LDH-form varierar från organ till organ varför ett förhöjt värde av en viss form av LDH kan indikera var vävnadsskadan sitter. Till exempel återfinns LDH 2 i högre halter i fagocyter

¹² Komplett respons= mållesionerna har försvunnit och alla lymfkörtlar måste ha minskat till <10mm i den korta axeln. Partiell respons= minst en 30% minskning i diameter av mållesionerna från baslinjen. Progredierad sjukdom= minst en 20% ökning i diameter av mållesionerna från den minsta diametern uppmätt under studietiden. Stabil sjukdom= Inget av ovan nämnda

CheckMate 037 (CA0209-037) Nivolumab i andra respektive tredje linjens behandling mot behandlande läkares val av kemoterapi

Metod

I en randomiserad, kontrollerad, öppen fas-3 studie utvärderades effekt och säkerhet av nivolumab gentemot behandlande läkares terapival (dakarbazin, paklitaxel plus karboplatin) [4]. I studien ingick vuxna patienter med icke operabelt eller metastaserande hudmelanom vars sjukdom fortskridit under eller efter behandling med Yervoy (ipilimumab) alternativt under eller efter behandling med Yervoy (ipilimumab) och en BRAF-hämmare hos de patienter med en BRAF-positiv sjukdom.

Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, okulärt melanom eller en tidigare historik av allvarliga biverkningar (grad 4¹³) i samband med ipilimumab-behandling exkluderades.

Totalt randomiserades 405 patienter i förhållandet 2:1 enligt nedan:

- Infusion nivolumab (3 mg/kg) var annan vecka (n=272)
- Behandlande läkares val – något av följande två alternativ: dakarbazin (1000 mg/m² kroppsytta var tredje vecka) eller paklitaxel (175 mg/m² kroppsytta var tredje vecka) plus karboplatin (AUC 6 var tredje vecka) (n=133).

Grupperna delades in (stratifierades) med hänsyn till PD-L1 status, BRAF-status och tidigare behandling med anti-CTLA4 (ipilimumab)

Primärt effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR) som utvärderades efter att 120 patienter som fått nivolumab följts upp under minst 24 veckor, samt en jämförelse av total överlevnad mellan grupperna. Sekundära effektmått inkluderade PFS¹⁴, varaktighet och tid till respons, total överlevnad och livskvalitetsmätningar med QLQ-C30¹⁵

Ingen dosreduktion av nivolumab var tillåten men en dos kunde vid behov skjutas upp.

Mer än hälften av de inkluderade patienterna (64%) hade tidigare inte uppvisat någon effekt av ipilimumab. Andelen patienter med tidigare hjärnmetastaser (19,5 respektive 13,5%) samt andelen patienter med ett LDH över ULN (allt högre än ULN) vid baslinjen var något högre i nivolumabgruppen (51 jämfört med 35%). Patientkaraktäristika presenteras i Tabell 3.

kriterier är uppfyllda

¹³enligt CATCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

¹⁴ Kriterierna för PFS var dock inte uppnådda vid tidpunkten för analys varför de data som presenteras endast är en deskriptiv analys av PFS för de patienter som är inkluderade i ORR.

¹⁵ QLQ-C30= European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire.

Tabell 3. Patientkaraktäristika

	Nivolumab (n=272)	Behandlande läkares val (n=133)
Median ålder (spann)	59 (23-88)	62 (29-85)
Andel män/kvinnor	65% (n=176) Män 35% (n=96) Kvinnor	64% (n=85) Män 36% (n=48) Kvinnor
ECOG	0 = 60% (n=162) 1 = 40% (n=110)	0 = 63% (n=84) 1 = 36% (n=48)
Tidigare behandling	Ipilimumab >99% (n=271) Vemurafenib 18% (n=49) Kemoterapi 53% (n=145) Annat immunoterapi 14% (n=37)	Ipilimumab 100% (n=133) Vemurafenib 17% (n=23) Kemoterapi 54% (n=72) Annat immunoterapi 26% (n=35)
BRAF-mutation	22% (n=60)	22% (n=29)
PD-L1 positivitet innan behandlingsstart	49% (n=134)	50% (n=67)
LDH >x2 ULN	16,9% (n=46)	13,5% (n=18)
Tid från diagnos, år (spann)	3,57 (0,4-25,3)	3,37 (0,3-31,1)

Resultat

Resultaten av den objektiva responsfrekvensen (ORR) för de 120 första nivolumabpatienterna som följts upp under minst 24 veckor finns publicerad och presenteras tillsammans med ett urval av andra resultat i Tabell 4. Data för bland annat total överlevnad var ännu inte mogen vid tiden för publikation.

Tabell 4. Översikt av utvalda resultat

	Nivolumab (n=120)	Behandlande läkares val (n=47)
Objektiv responsfrekvens (ORR)	32% (95% KI 23,5-40,8) (n=38)	10,6% (95% KI 3,5-23,1) (n=5)
Komplett respons (CR)	3,3% (n=4)	0
Partiell respons (PR)	28,3% (n=34)	10,6% (n=5)
Stabil sjukdom (SD)	23,3% (n=28)	34% (n=16)
Progredierad sjukdom (PD)	35% (n=42)	31,9% (n=15)
Ej klassificerad	10% (n=12)	23,4% (n=11)
Varaktighet av respons, månader i median	Ej uppnått	3,6
Tid till respons, månader i median (spann)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

En subgruppsanalys presenterad i EMA:s utredningsprotokoll visade att ORR inte var signifikant för patienter med BRAF-mutation, tidigare hjärnmetastaser eller LDH >2xULN.

En högre andel patienter som behandlats med kemoterapi avbröt sin behandling (82%, n=84 jämfört med 52%, n=139), de flesta på grund av sjukdomsprogression. Patienterna fick behandling med nivolumab i median under 5,3 månader jämfört med 2 månader för behandlande läkares val.

EMA riktar i sitt utredningsprotokoll viss kritik mot valet av ORR som primärt effektmått istället för total överlevnad som skulle gett ett bättre underlag för den kliniska effekten av nivolumab.

CheckMate 003 (CA209-003) Fas-1b studie som utvärderade dos-effektsambandet av nivolumab vid olika tumörsjukdomar.[5]

Metod

Studien utvärderade 5 olika dosnivåer av nivolumab (0,1, 0,3, 1,0, 3,0 och 10 mg/kg varannan vecka). I studien ingick patienter med flera olika tumörsjukdomar (n=306) däribland 107 patienter med avancerat malignt melanom. Av dessa 107 patienter fick 17 den idag godkända doseringen 3mg/kg. Till inklusionskriterierna hörde en funktionsstatus (ECOG) 0-2 och tidigare 1-5 genomgångna systemiska behandlingar för sin sjukdom¹⁶. Även patienter med stabila hjärnmetastaser inkluderades.

Studien bestod av tre faser: screening, behandling (upp till 96 veckor eller 48 doser) och uppföljning (upp till 48 veckor). Varje behandlingscykel bestod av 4 doser nivolumab (åtta veckor). Patienterna behandlades fram till sjukdomsprogression eller komplett respons med maximalt 12 cykler. Patienter som fick komplett- eller partiell respons alternativt stabil sjukdom och som progredierade under uppföljningsperioden, men som bedömdes som lämpade, tilläts återuppta behandlingen i ytterligare maximalt 96 veckor (48 doser).

Primärt syfte med studien var att utvärdera säkerhet och tolerabilitet av nivolumab. Sekundära mål var preliminär effekt och dosrespons samband. I ett studietillägg beslutades att total överlevnad (OS) även skulle samlas in.

Medianåldern för melanompatienterna i studien var 61 år.

Resultat

Patienterna som inkluderades hade alla tidigare genomgått behandlingar. Av de 296 patienter som fått behandling till och med februari 2014 hade 47% av alla inkluderade patienter genomgått minst tre tidigare behandlingslinjer för sin cancer. I melanomgruppen (n=104) hade 64% tidigare fått någon form av immunoterapi och 8% en BRAF-hämmare.

Komplett- eller partiell respons (objektiv respons) uppnåddes hos 28% (n=26 av 96) av alla patienter med malignt melanom oavsett dosering. Av de 17 patienter som fått 3mg/kg uppnådde 41% (n=7) en objektiv respons. Varkatigheten av uppnådd respons var ett år eller längre hos 13 patienter. Stabil sjukdom noterades hos 6 patienter (6%) och varade 24 veckor eller längre. PFS vid 24 veckor var 41% (95% KI 30-51) för alla patienter med melanom och 55% (95% KI 30-80) hos de melanompatienter som fick 3mg/kg.

Totalt analyserades PD-L1-status hos 42 patienter (n=18 för malignt melanom). 25 patienter var PD-L1 positiva och av dessa uppvisade 36% (n=9) någon form av respons. Ingen av de 17 patienter som var PD-L1-negativa uppvisade respons.

Uppdaterade data som presenteras i produktresumén (n=107) visar på en objektiv responsfrekvens hos 33 patienter (31 %) med en varaktighet (median) på 22,9 månader (95 % KI: 17,0- ej uppnått) Mediantiden för PFS var 3,7 månader (95 % KI: 1,9, 9,3). Mediantiden för OS var 17,3 månader (95 % KI: 12,5, 36,7) och den beräknade frekvensen för OS var 63 % (95 % KI: 53, 71) vid 1 år, 48 % (95 % KI: 38, 57) vid 2 år och 41 % ((95 % KI: 31, 51) vid 3 år.

CheckMate 067 (CA 209 067) Första linjen, nivolumab mot ipilimumab vid tidigare obehandlat malignt melanom [6]

Under utredningens gång kom företaget in med underlag från en nypublicerad studie där nivolumab jämfördes med Yervoy (ipilimumab) hos tidigare obehandlade patienter. Data

¹⁶ Tidigare behandling fick inte inkludera antikroppar som modulerar T-cellernas effekt till exempel Yervoy (anti-CTLA-4) eller någon PD-1 eller PD-L1-hämmare.

från denna studie används till viss del i den hälsoekonomiska modellen (2.4.3 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelseriska översikter).

Metod

Under utredningens gång publicerades data från en direkt jämförande, dubbelblind, fas-3 studie som utvärderade effekt och säkerhet av nivolumab gentemot ipilimumab hos patienter med malignt melanom i stadie III-IV och som tidigare inte fått någon behandling.[6]

Patienter som inkluderades skulle ha en funktionsstatus (ECOG) på 0-1, en mätbar sjukdom enligt RECIST¹⁷-kriterierna, möjlighet att lämna vävnadsprov för bestämning av PD-L1 status, samt en känd BRAF mutationsstatus.

Totalt randomiserades 945 patienter i förhållande 1:1:1 enligt följande, både nivolumab och ipilimumab gavs som intravenösa infusioner:

- Nivolumabgruppen: nivolumab (3 mg/kg) var annan vecka plus ipilimumab-matchad placebo (n=316)
- Kombinationsgruppen: nivolumab (1 mg/kg) var tredje vecka plus ipilimumab (3 mg/kg) var tredje vecka i fyra doser följt av nivolumab (3 mg/kg) var annan vecka i tre ytterligare cykler (n=314)
- Ipilimumabgruppen: ipilimumab (3 mg/kg) var tredje vecka i 4 doser plus nivolumabmatchad placebo (n=315)

Grupperna delades in s (stratifierades) utifrån PD-L1 status, BRAF-status och sjukdomsstadie¹⁸.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Data för OS var dock ännu inte mogna och presenteras därför inte i publikationen. Sekundära effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR) och PD-L1 uttryck som potentiell biomarkör för effekt och säkerhet.

Patientkaraktäristika presenteras i Tabell 5

Tabell 5. Patientkaraktäristika

	Nivolumab (n=316)	Nivolumab + ipilimumab (n=314)	Ipilimumab (n=315)
Medelålder	59	59	61
Kvinnor/män % (n)	36,1 (n=114) / 63,9% (n=202)	34,4 (n=108) / 65,6 (n=206)	35,9% (n=113) / 64,1% (n=202)
ECOG	0=75,3% 1=24,4% 2=0	0=73,2% 1=26,4% 2=0 Okänt=0,3%	0=73,2% 1=28,9% 2=0
Metastasstatus	M1c=58,2% M0,M1a, M1b=41,8%	M1c=57,6% M0,M1a, M1b=42,4%	M1c=58,1% M0,M1a, M1b=41,9%
BRAF positiva (muterade)	31,6 (n=100)	32,2 (n=101)	30,8 (n=97)
PD-L1 positiva	25,3% (n=80)	21,7% (n=68)	23,8% (n=75)
LDH > 2x ULN	11,7% (n=37)	11,8% (n=37)	9,5% (n=30)

¹⁷ RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

¹⁸ Enligt America Joint Committee on Cancer metastasis stage (M0, M1a eller M1b eller M1c)

Resultat

Patienterna fick i median 15 doser (spann 1-38) nivolumab i monoterapi och 4 doser ipilimumab i monoterapi. I kombinationsgruppen var medianantalet doser 4 (spann 1 - 39) för nivolumab och 4 (spann 1-4) för ipilimumab.

PFS i median var 6,9 månader i nivolumabgruppen (95% KI 4,3-9,5), 11,5 månader i kombinationsgruppen (KI 95% 8,9-16,7) och 2,9 månader i ipilimumabgruppen (KI 95% 2,8-3,4). Riskkvoten (HR) för död eller sjukdomsprogression mellan kombinationsgruppen jämfört med ipilimumabgruppen var 0,42 (KI 99,5%, 0,31-0,57, $p < 0,001$) och för nivolumabgruppen jämfört med ipilimumab 0,57 (KI 99,5%, 0,43-0,76, $p < 0,001$).

PFS i subgruppen för PD-L1-positiva patienter var 14 månader¹⁹ i både kombinationsgruppen och nivolumabgruppen jämfört med 3,9 månader i ipilimumabgruppen. Hos patienter med PD-L1-negativa tumörer var PFS längre för patienter som fick kombinationsbehandling jämfört med nivolumab i monoterapi (11,2 månader [95% KI, 8,0 - ej uppnått] jämfört med 5,3 månader (95% KI, 2,8-7,1) respektive 2,8 månader för ipilimumabgruppen).

Den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott var sjukdomsprogression (49,2% (n=154 av 313) i nivolumabgruppen och 65% (n=202 av 311) i ipilimumabgruppen. Uppkomst av biverkningar var den vanligaste orsaken till att avsluta behandlingen i kombinationsgruppen (38,3%, n=120 av 313).

Oönskade händelser i de kliniska studierna

CheckMate 066 (CA209066) – första linjens behandling mot dakarbazin

Förekomsten av oönskade händelser oavsett svårighetsgrad var likvärdig i båda grupperna (74,3% respektive 75,6%). Oönskade händelser av grad 3-4 var mindre förekommande i nivolumab- (11,7%) jämfört med dakarbazingruppen (17,6%). De vanligaste rapporterade oönskade händelserna i nivolumabgruppen var trötthet (fatigue), klåda (pruritus) och illamående. Immunorelaterade biverkningar av grad 3-4 i nivolumabgruppen var infrekventa (1%) och inkluderade diarré respektive förhöjt ALAT. Behandlingen avbröts på grund av oönskade händelser hos 6,8% av patienterna som fick nivolumab jämfört med 11,7% i dakarbazingruppen. Inga dödsfall i studien kopplades till studieläkemedlen.

CheckMate 037 (CA209037) andra linjens behandling mot behandlande läkares val av kemoterapi

En majoritet i båda grupperna fick någon form av oönskade händelser, 68% i nivolumabgruppen och 79% för behandling med läkares val. De vanligaste oönskade händelserna i nivolumabgruppen var trötthet, klåda och diarré. Allvarliga oönskade händelser (grad 3-4) inträffade hos 9% i nivolumabgruppen jämfört med 31% i jämförelsegruppen. De vanligaste grad 3-4 biverkningarna av nivolumab var förhöjda lipaser och transferaser (ALAT).

CheckMate 067 (CA209067) Första linjens behandling mot ipilimumab till tidigare obehandlade patienter

Oönskade händelser som ledde till behandlingsavbrott (alla grader) noterades hos 7,7% av patienterna i nivolumabgruppen jämfört med 36% i kombinationsgruppen och 14,8% i ipilimumabgruppen. Diarré (1,9%, 8,3% respektive 4,5%) och kolit (0,6%, 8,3% respektive 7,7%) var den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott. Två troliga behandlingsrelaterade dödsfall inträffade, ett i nivolumabgruppen (neutropeni) och ett i ipilimumabgruppen (hjärtstopp).

¹⁹ (KI 95% drygt 9 månader till ej uppnått i båda grupperna)

Biverkningar enligt produktresumén

De data som presenteras i produktresumén bygger på de två fas 3 studierna CheckMate 066 och 037. De vanligast förekommande ($\geq 10\%$) biverkningarna var trötthet, utslag, klåda, diarré och illamående. Majoriteten av biverkningarna var av mild till måttlig karaktär.

TLV:s bedömning: Resultaten från de presenterade studierna visar på en fördel för nivolumab jämfört med respektive jämförelsealternativ i studien.

I studien Checkmate 066 visade nivolumab en statistiskt signifikant förlängd total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med dakarbazin vid första linjens behandling hos patienter utan BRAF-mutation. Dock var andelen patienter med en god funktionsstatus (ECOG 0) högre i gruppen som behandlades med nivolumab (71 procent) jämfört med de som behandlades med dakarbazin (58 procent). Detta är inget som EMA har kommenterat annat än att man konstaterar att effekten av OS även står sig i subgrupperna oavsett funktionsstatus. EMA konkluderar vidare att studien inte inkluderade några patienter med BRAF-mutationer men att man med hänsyn tagen från andra studier borde kunna anta att även tidigare obehandlade patienter med BRAF-mutation sannolikt kommer ha nytta av en behandling med nivolumab.

I studien CheckMate 037 resulterade behandling med nivolumab i en högre objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration jämfört med läkarens val av kemoterapi hos patienter som progredierat efter behandling med ipilimumab, inklusive BRAF-hämmare hos de med BRAF-mutation. Detta är en patientgrupp som har få behandlingsalternativ tillgängliga.

I CheckMate 067, den randomiserade och direkt jämförande studien mellan nivolumab och ipilimumab, respektive en kombinationsbehandling av nivolumab plus ipilimumab vid första linjens behandling visade behandling med nivolumab en statistiskt signifikant förlängd PFS jämfört med ipilimumab (6,9 månader jämfört med 2,9 månader). Data för total överlevnad i denna studie är ännu inte mogen för analys. Data från denna studie var inte inkluderat i den dokumentation som ligger till grund för marknadsgodkännandet och endast delar av dessa studiedata är inkluderad i företagets hälsoekonomiska modell.

De vanligast rapporterade biverkningarna är trötthet, utslag, klåda, diarré och illamående. Majoriteten av biverkningarna har varit av mild till måttlig karaktär.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas fullständiga data för flertalet önskvärda jämförelsealternativ. Företaget har därför gjort jämförelser där man tagit resultat och behandlingsarmar från olika studier och jämfört med varandra.

Nivolumab mot ipilimumab – första linjen BRAF-negativa (vildtyp) patienter.

Här har företaget tagit data för den progressionsfria överlevnaden (responsdistributionen) från den direkt jämförande studien mellan nivolumab och ipilimumab (CheckMate 067) och den totala överlevnad för nivolumab från den Fas-1b studie som utvärderade dos-effektsambandet av nivolumab vid olika tumorsjukdomar (CheckMate 003). Data om oönskade händelser är hämtade från studien som utvärderade nivolumab mot dakarbazin vid första linjens behandling (CheckMate 066). I den hälsoekonomiska modellen använder man sig av en maximalbehandlingstid (stoptid) på 96 veckor hämtad från CheckMate 003.

För ipilimumab har man hämtat data för den totala överlevnaden från poolade data av cytostatikanaiva patienter (den så kallade megakurvan som bygger på de studier som gjorts för ipilimumab). Data för den progressionsfria överlevnaden är hämtad från en randomiserad, dubbelblind, fas-2 studie av nivolumab i kombination med ipilimumab eller i monoterapi till tidigare obehandlade patienter med icke operabel eller metastaserat melanom (CheckMate 069)[7].

Studierna hade olika primära och sekundära effektmått och patientkaraktäristikan liksom inklusionskriterier skiljer sig åt. Till exempel så skiljer sig andelen patienter med en BRAF-mutation åt (från 100% vildtyp till okänt). I bilaga 8.1 presenteras en översikt av patientkaraktäristika och studieresultat för de studier data är hämtad ifrån.

Nivolumab mot Zelboraf (vemurafenib) – första linjen, BRAF-positiva (muterade) patienter
För nivolumabarmen hämtas data från samma källor som i jämförelsen mot ipilimumab, första linjen.

För Zelboraf (vemurafenib) hämtas data för OS och PFS från BRIM-3 studien. Likt den ovan nämnda jämförelsen skiljer sig patientkaraktäristika åt mellan de studier som jämförs. Till exempel skiljer det åtta år mellan de olika patientgrupperna och medan nivolumab-patienterna som högst hade 42% patienter med BRAF-mutationer, så inkluderade BRIM-3 endast BRAF-positiva patienter. I bilaga 8.1 presenteras en översikt av patientkaraktäristika och studieresultat för de studier data är hämtad ifrån.

Nivolumab mot Tafinlar (dabrafenib) – första linjen, BRAF-positiva (muterade) patienter
För nivolumabarmen hämtas data från samma källor som i jämförelsen mot ipilimumab, första linjen.

För Tafinlar (dabrafenib) hämtas data från BREAK-3 studien. Även för denna jämförelse skiljer sig studierna åt till exempel patientålder (9 år) och BRAF-status. I bilaga 8.1 presenteras en översikt av patientkaraktäristika och studieresultat för de studier data är hämtad ifrån.

Nivolumab mot ipilimumab i andra linjen

För nivolumab har företaget tagit data för PFS (responsdistributionen) från en opublicerad nätverksanalys och data för OS för nivolumab från den Fas-1b studie som utvärderade dos-effektsambandet av nivolumab vid olika tumorsjukdomar (CheckMate 003). Uppgifter om oönskade händelser hämtas från studien som utvärderade nivolumab i andra respektive tredje linjen mot behandlande läkares val (Checkmate 037).

För ipilimumab har data för PFS (responsdistributionen) hämtats från samma nätverksanalys som data för nivolumab är hämtat från. För övriga parametrar är data hämtad från den så kallade megakurvan (se jämförelsen i första linjen).

Nivolumab mot dakarbazin – andra linjens behandling

Data för nivolumab har hämtas från samma källor som vid jämförelsen mot ipilimumab i andra linjen.

Data för dakarbazin hämtas från den direkt jämförande studien som utvärderade effekten av nivolumab gentemot dakarbazin hos patienter med tidigare obehandlat malignt melanom utan BRAF-mutation (CheckMate 066).[3] I bilaga 8.1 presenteras en översikt av patientkaraktäristika och studieresultat för de studier data är hämtad ifrån.

Nivolumab mot Zelboraf (vemurafenib) – andra linjen, BRAF-muterade patienter

Data för nivolumab har hämtas från samma källor som vid jämförelsen mot ipilimumab i andra linjen.

Data för Zelboraf är hämtade från samma källa (BRIM-3) som jämförelsen mot nivolumab i första linjen

TLV:s bedömning: Alla jämförelser som inte är direkta medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten kan sällan uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie. Graden av osäkerhet beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på skillnader mellan patientpopulationer, studiedesign etc. av de inkluderade studierna.

I detta fall har företaget valt att göra jämförelser där man tagit data och olika behandlings-
armar från olika studier och i modellen ställa dem emot (jämfört dem med) varandra. TLV
bedömer att de olika studiearmarna som jämförs är heterogena, till exempel skiljer sig
patienterna åt vad gäller ålder och BRAF-status, varför resultatet i jämförelserna medför en
mycket hög osäkerhet i bedömningen.

3 Hälsoekonomi

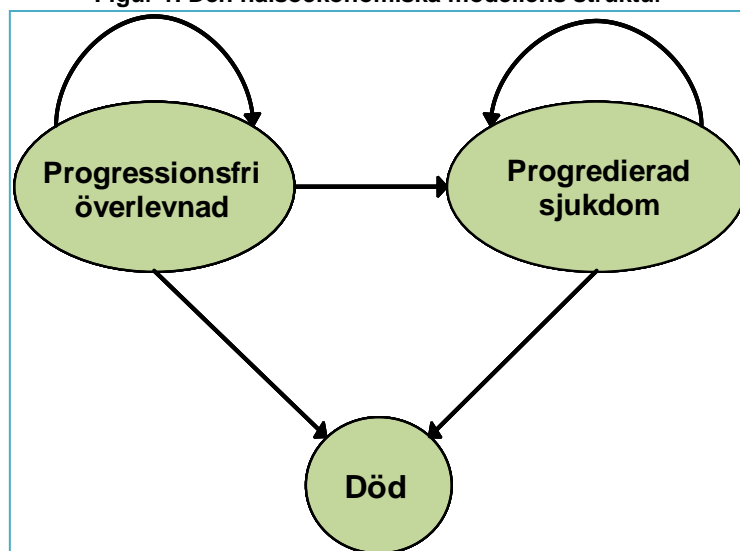
För att fånga kostnader och hälsoeffekter, även efter de kliniska studiernas slut, har företaget gjort en modellanalys. I modellen jämförs Opdivo med Yervoy och BRAF-hämmare (Zelboraf och Tafinlar) i första linjens behandling och med Yervoy, BRAF-hämmare och dakarbazin (DTIC) i andra linjens behandling. TLV gör bedömningen att BRAF-hämmarna Tafinlar och Zelboraf kan anses som effektmässigt likvärdiga.

Modellen är en så kallad partitioned survival modell med tre olika stadier: progressionsfritt tillstånd, progredierat tillstånd och död (Figur 1).

Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria tillståndet. Patienterna kan sedan med en viss sannolikhet stanna i det stadiet, progrediera eller dö. Sannolikheterna hämtas från överlevnadsanalyserna i de kliniska studierna. Det går inte att röra sig från det progredierade stadiet till det progressionsfria stadiet i modellen.

Data i modellen är hämtade från flera olika kliniska studier, bland annat CheckMate 003, 066 och 067. Vid modellstart är patienternas genomsnittsålder 61 år. Modellens tidshorisont är 15 år och en modellcykel är fyra veckor lång. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent.

Figur 1. Den hälsoekonomiska modellens struktur



TLV:s bedömning:

Modellen företaget använt är relativt komplex i sin helhet även om uppbyggnaden med enbart tre stadier är enkel. Komplexiteten gör att modellen är svår att granska.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmått som används i företagsmodell är totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad. Överlevnaden för samtliga behandlingar modelleras från behandlingsstart till och med år 15. Modellering görs för att kunna estimeras överlevnaden bortom studiens uppföljningstid.

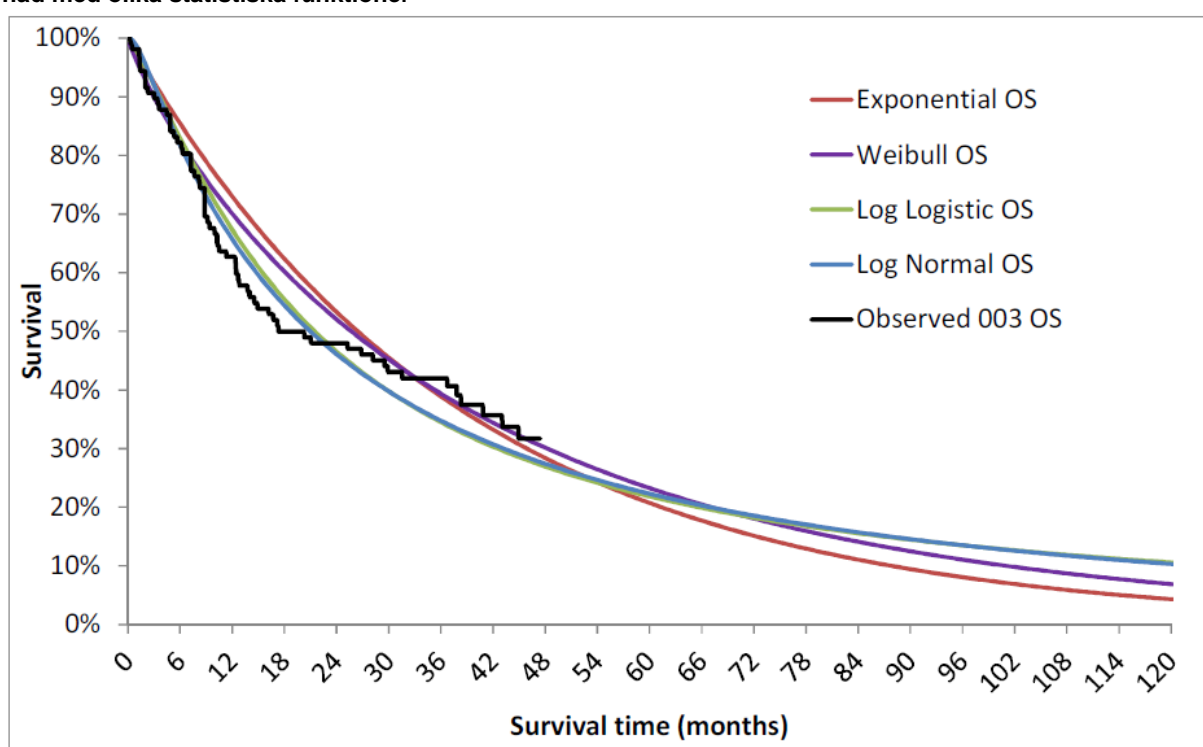
I modellen används överlevnads- och progressionskurvorna för att avgöra när patienterna rör sig från det progressionsfria stadiet, alltså komplett eller partiell respons samt stabil sjuk-

dom, till det progredierade stadiet och sedan till död. För Opdivo modellerar företaget överlevnaden från 180 dagar efter behandlingsstart.

Responsdata för Opdivo i första linjen hämtas från CheckMate 067 och CheckMate 066. Totalöverlevnad för behandling med Opdivo i första linjen hämtas från studien CheckMate 003 då denna har en lång uppföljning medan så inte är fallet för CheckMate 067 och 066.

Företaget presenterar fem olika statistiska fördelningar för att parameterisera överlevnadskurvorna i den hälsoekonomiska modellen: exponentiell-, Weibull-, log-logistisk-, log-normal- och gammafördelning. Statistiska beräkningar av goodness-of-fit (AIC) och visuell inspektion visade att passformen för de olika fördelningarna är likvärdiga. I företagets grundanalys används den exponentiella fördelningen medan känslighetsanalyser görs med Weibullfördelningen då företaget anser att dessa var konservativa i sin estimering av långtidsöverlevnaden (Figur 2).

Figur 2. Observerad total överlevnad för Opdivo av OS från CheckMate 003 och modellering av överlevnad med olika statistiska funktioner



För Yervoy och övriga jämförelsealternativ har total och progressionsfri överlevnad beräknats utifrån medianöverlevnadstiden från olika studier redovisade ovan i 2.4 *Klinsik effekt och säkerhet*. För överlevnadskurvorna användes även här en exponentiell fördelning. Effekten för Yervoy och övriga behandlingsalternativ är inte kategoriserad efter responsdata.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer modellen som mycket osäker då analysen använder data från flera olika studier för de olika behandlingarna.

I CheckMate 003 fick endast 17 patienter den rekommenderade dosen på 3,0 mg/kg. Det är ett litet underlag att dra slutsatser från. Att använda 003-studien kan dock vara ett konservativt antagande eftersom patienterna är sjukare i den studien än i den studie där Opdivo jämförs med Yervoy.

I andra studier på Yervoy i första linjens behandling var överlevnaden högre än den som företaget redovisar i detta sammanhang (se till exempel TLV:s kunskapsunderlag för Yervoy Dnr 200/2013). Att använda data för Yervoy baserat på den jämförande studien med Opdivo är dock det lämpligaste tillvägagångssättet.

Nackdelen med att modellera baserat på respons efter 180 dagar är att det, enligt företaget, inte går att applicera på komparatorernas data. Det går därmed inte med denna metod att dra slutsatser om jämförande effekt och kostnad, vilket är nödvändigt för att kunna göra en kostnadseffektivitetsanalys. TLV använder därför data från CheckMate 003 för att skatta den totala överlevnaden. TLV bedömer att det är den bästa data som kan användas givet hur företaget valt att modellera. Den modellering som TLV använder resulterar i en betydligt högre inkrementell kostnadseffektkvot än företagets.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikter har härletts från patienter som besvarade EQ-5D-livskvalitetsformuläret²⁰ i studien CA209-066 för förstalinjens behandling och i studien CA209-037 för senare linjers behandlingar. Svaren från EQ-5D har därefter konverterats till nyttovikter med hjälp av en svensk tariff²¹ enligt företagets huvudscenario. Eftersom den svenska tariffen är förhållandevis ny och obeprövad bad TLV även företaget redovisa nyttovikterna enligt en brittisk tariff²² som ofta används i kostnadsnyttoanalyser. TLV använder den brittiska tariffen i sitt grundscenario (Tabell 6). Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår påverkas inte i nämnvärd utsträckning av om man använder den svenska eller brittiska tariffen.

I Modellstadiet "progressionsfri överlevad" delas patienterna upp i två kategorier: "respons" och "stabil sjukdom". Då patienterna befinner sig i "progredierad sjukdom" kan de antingen befinna sig i "sjukdomsprogression" (mellan progressionsfritt och progredierat modellstadium) eller i "efter sjukdomsprogress".

Tabell 6. Nyttovikter i olika hälsotillstånd (svensk respektive brittisk tariff)

Första linjens behandling, CheckMate 066	brittisk tariff
respons	0,802
stabil sjukdom	0,802
sjukdomsprogression	0,802
efter sjukdomsprogress	0,728
Andra linjens behandling, CheckMate 067	brittisk tariff
respons	0,722
stabil sjukdom	0,722
sjukdomsprogression	0,722
efter sjukdomsprogress	0,672

TLV:s bedömning: En styrka är att företaget använder livskvalitetsdata från CheckMate 066 och CheckMate 037 då dessa studier inkluderar den aktuella behandlingsgruppen.

²⁰ EQ-5D är ett livskvalitetsinstrument innehållande fem frågor med vardera tre svarsalternativ. De fem frågorna är rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär, oro/nedstämdhet. De tre svarsalternativen är: inga problem/svårigheter, vissa problem/svårigheter och stora problem/svårigheter.

²¹ **Svensk tariff:** EQ-5D Index = 0,9694 – 0,0666 MO2 – 0,1247 MO3 – 0,0276 SC23 – 0,1012 UA2 – 0,1355 UA3 – 0,0345 PD2 – 0,0904 PD3 – 0,0552 AD2 – 0,2077 AD3 – 0,0433 N3 [8] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden," *Health Policy*, vol. 55, pp. 51-69, Jan 2001.

²² **Brittisk tariff:** EQ-5D index = 1 – 0,081N2 – 0,069 MO2 – 0,314 MO3 – 0,104 SC2 – 0,214 SC3 – 0,036 UA2 – 0,094 UA3 – 0,123 PD2 – 0,386 PD3 – 0,071 AD2 – 0,236 AD3 – 0,269N3 [9] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset för Opdivo är 5 249,50 kronor för en 40 mg-ampull och 12 907,50 kronor för en 100 mg-ampull i modellen. Företaget antar att behandling i modellen pågår i maximalt 22,15 månader (96 veckor) enligt en stoppregel i den kliniska studien CheckMate 003. I Tabell 7 redovisas samtliga läkemedelskostnader per månad.

Företaget har räknat med kostnader för spill/kassation i sina analyser. För en person som väger 80kg uppkommer inget läkemedelsspill. För en person som väger 70kg blir det ett svinn på 3 ml per administreringstillfälle, vilket motsvarar en läkemedelskostnad på 3937 kronor.

Tabell 7. Kostnad för läkemedel

Läkemedel	Genomsnittlig behandlingslängd i månader i modellen	Läkemedelskostnad per månad	Administrerings- kostnad
Opdivo (första och andra linjen)	10,32*	68 244 kr	2 581 kr
Yervoy (första linjens behandling)	2,58	286 390 kr	1 720 kr
BRAF-hämmare (första linjens behandling)	mellan 8,5 - 8,6	ca 60 000 kr	0 kr
Dakarbazin (andra linjen)	3,3	2 444 kr	1 720 kr

*Den genomsnittliga behandlingslängden för Opdivo enligt företaget redovisas i tabellen. Enligt TLV:s grundscenario är den genomsnittliga behandlingslängden 13,22 månader.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har uppskattat resursåtgången för respektive hälsotillstånd med hjälp av två svenska onkologer med erfarenhet av melanombehandling. Kostnaderna för respektive hälsotillstånd och respektive biverkning är en genomsnittskostnad från Södra sjukvårdsregionens, Norrlands Universitetssjukhus, Linköpings Universitetssjukhus, Gävleborgs läns och Uppsala läns allmänna prislistor från 2014. I det progressionsfria stadiet har patienterna antingen fått respons, alternativt har en stabil sjukdom, båda dessa tillstånd genererar en genomsnittlig kostnad per månad. När patienterna övergår till stadiet sjukdomsprogression tillkommer en engångskostnad samt en månatlig kostnad för stadiet efter att patienten progredierat (Tabell 8). Biverkningsfrekvensen för Opdivo och respektive jämförelsealternativ hämtas från olika studier (Tabell 9).

Tabell 8. Enhetskostnad för hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Kostnad SEK
Före sjukdomsprogress (kontinuerlig månatlig kostnad)	7 085 kr
Sjukdomsprogression (engångskostnad)	12 554 kr
Efter sjukdomsprogress (kontinuerlig månatlig kostnad)	13 065 kr
Palliativ vård (engångskostnad)	314 165 kr

Tabell 9. Referens för biverkningar av respektive behandling i första och andra linjen

Jämförelse	Behandlingslinje	Studie för Opdivo	Studie för jämförelsealternativet
Opdivo-Yervoy	Första linjen	CheckMate 066	CheckMate 069
Opdivo-BRAF-hämmare	Första linjen	CheckMate 066	BRIM3 (McArthur, 2014)*
Opdivo-Yervoy	Andra linjen	CheckMate 037	MDX010-20 (Hodi, 2010)
Opdivo- Dakarbazin	Andra linjen	CheckMate 066	CheckMate 066

* I denna studie ingår endast Zelboraf

TLV:s bedömning:

I modellen kan patienterna behandlas maximalt 22,15 månader. Antagandet har en betydande påverkan på kostnaden per QALY. Kostnaden per QALY uppgår till ca 1 miljon kronor när man antar att behandling med Opdivo pågår fram till progression, vilket i modellen motsvarar en genomsnittlig behandlingstid på ca 4 år.

Enligt rådande doseringsanvisning ska behandling ges så länge som klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten. TLV:s förståelse är att det i praktiken kommer innebära en behandlingstid som ungefärligt motsvarar det företaget antagit.

3.2.3 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader (produktionsbortfall på grund av sjukskrivningar) redovisas endast i en känslighetsanalys. Företaget antar att samtliga patienter i det progredierade stadiet är sjukskrivna mellan 61-65 år. Men i det progressionsfria hälsostadiet antar företaget att 50 % mellan 61-65 arbetar. Skillnaden i indirekta kostnader mellan Opdivo och Yervoy har liten påverkan på resultatet.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer företagets antagande om de indirekta kostnaderna som rimliga, då liknande skattningar har setts i tidigare ärenden.

4 Resultat

Resultatet för första linjens behandling där Opdivo jämförs med Yervoy redovisas detaljerat. Resultaten för övriga jämförelsealternativ i första och andra linjens behandling presenteras i en sammanfattande tabell.

4.1 TLV:s grundscenario

TLV använder data från CheckMate 003 för att skatta den totala överlevnaden. TLV bedömer att det är den bästa data som kan användas givet hur företaget valt att modellera. Den modellering som TLV använder resulterar i en betydligt högre inkrementell kostnadseffektkvot än företags.

Osäkerheten i resultaten är mycket hög. Företaget har gjort jämförelser, det vill säga tagit resultat och behandlingsarmar från olika studier och jämfört med varandra. Dessutom är studien som används för att extrapolera överlevnad för Opdivo mycket liten, endast 17 patienter fick den idag rekommenderade dosen. Modellens resultat ska därför tolkas med försiktighet.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- TLV stratifierar inte utifrån respons för något behandlingsalternativ, utan modellerar överlevnaden från behandlingsstart. Detta innebär att data från CheckMate 003 används för att skatta den totala överlevnaden. TLV bedömer att det är den bästa data som kan användas givet hur företaget valt att modellera.

4.1.1 Första linjens behandling, Opdivo vs. Yervoy

I TLV:s grundscenario blir kostnaden per QALY ungefär 620 000 kronor när Opdivo jämförs med Yervoy i första linjen (Tabell 10).

Tabell 10. Resultat, TLV:s grundscenario för första linjens behandling med Opdivo vs. Yervoy

	Opdivo	Yervoy	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	902 492 kr	734 239 kr	168 253 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 149 059 kr	658 346 kr	490 713 kr
Indirekta kostnader	297 737 kr	280 181 kr	17 557 kr
Kostnader, totalt (inkl. indirekta)	2 349 288 kr	1 672 766 kr	676 522 kr
Kostnader, totalt (exkl. indirekta)	2 051 551 kr	1 392 586 kr	658 965 kr
Levnadsår (LY)	2,883	1,544	1,340
QALYs	2,215	1,144	1,071
Kostnad per vunnet QALY (exkl. indirekta kostnader)			631 951 kr
Kostnad per vunnet QALY (inkl. indirekta kostnader)			615 551 kr

4.1.2 Resultat, TLV:s grundscenario för övriga jämförelsealternativ

Då Opdivo jämförs med BRAF-hämmare vid första linjens behandling är kostnaden per vunnet QALY ungefär 900 000 – 1 300 000 kronor, beroende på om jämförelsen görs mot Zelboraf (900 000 kr) eller Tafinlar (1 300 000 kr).

För andra linjens behandling där Opdivo jämförs med Yervoy är kostnaden ca 460 000 kronor.

Jämfört med Dakarbazin respektive BRAF-hämmarna i andra linjen uppgår kostnaden per QALY till 1 000 000 kronor respektive 900 000 – 2 600 000 kr.

Tabell 11. TLV:s grundscenario för övriga jämförelsealternativ

Behandlingsjämförelse första linjen	Kostnad per QALY
Opdivo och BRAF-hämmare	Spann mellan 900 000 - 1 300 000 kr
Behandlingsjämförelse andra linjen	Kostnad per QALY
Opdivo och Yervoy	460 000 kr
Opdivo och Dakarbazin	1 000 000 kr
Opdivo och BRAF-hämmare	Spann mellan 900 000 – 2 600 000 kr

4.1.3 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario återfinns i Tabell 12. Den tredje känslighetsanalysen visar kostnaden per QALY ifall alla patienter behandlas med Opdivo fram tills de progredierar. De två sista känslighetsanalyserna visar vad som händer ifall modellen körs på 10 respektive 30 år (till skillnad från 15 år i TLV:s grundscenario).

Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser för första linjens behandling Opdivo vs. Yervoy

Känslighetsanalyser	+/- kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario kostnad/QALY	658 965 kr	1,071	615 551 kr
Totala kostnader inklusive indirekta kostnader	676 522 kr	1,071	631 951 kr
Behandling till progression	1 101 933 kr	1,07	1 031 048 kr
Tidshorisont 10 år	633 546 kr	1,017	623 164 kr
Tidshorisont 30 år	664 559 kr	1,082	613 948 kr

4.2 Företagets grundscenario

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Företaget stratifierar data utifrån respons och modellerar överlevnaden från 180 dagar efter behandlingsstart (endast för Opdivo). Överlevnaden för övriga jämförelsealternativ modelleras från behandlingsstart.

4.2.1 Resultat, första linjens behandling Opdivo vs Yervoy

Kostnaden per vunnet QALY blir ungefär 230 000 kronor enligt företagets grundscenario där Opdivo jämförs med Yervoy i första linjens behandling (Tabell 13).

Anledningen till att resultatet skiljer sig från TLV:s grundscenario är främst att modellerings-tekniken som stratifierar utifrån respons ger en högre överlevnad.

Tabell 13. Resultat i företagets grundscenario för Opdivo vs Yervoy i första linjens behandling

	Opdivo	Yervoy	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	704 470 kr	734 239 kr	-29 770 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 057 668 kr	658 346 kr	399 322 kr
Indirekta kostnader	284 930 kr	280 181 kr	4 749 kr
Kostnader, totalt (inkl. indirekta)	2 047 068 kr	1 672 766 kr	374 301 kr
Kostnader, totalt (exkl. indirekta)	1 762 138 kr	1 392 586 kr	369 552 kr
Levnadsår (LY)	3,555	1,544	2,01
QALYs	2,766	1,144	1,62
Kostnad per vunnet QALY (exkl. indirekta kostnader)			230 805 kr
Kostnad per vunnet QALY (inkl. indirekta kostnader)			227 877 kr

4.1.2 Resultat, företagets grundscenario för övriga jämförelsealternativ

Då Opdivo jämförs med BRAF-hämmare vid första linjens behandling är kostnaden per vunnet QALY ungefär 400 000 – 450 000 kronor, beroende på om jämförelsen görs mot Zelboraf (400 000 kr) eller Tafinlar (450 000 kr).

För andra linjens behandling där Opdivo jämförs med Yervoy är kostnaden ca 180 000 kronor.

Jämfört med Dakarbazin respektive BRAF-hämmarna i andra linjen uppgår kostnaden per QALY till 570 000 kronor respektive 420 000 – 510 000 kr.

Tabell 14. Företagets grundscenario för övriga jämförelsealternativ

Behandlingsjämförelse första linjen	Kostnad per vunnet QALY för Opdivo
Opdivo och BRAF-hämmare	Spann mellan 400 000-450 000 kr
Behandlingsjämförelse andra linjen	Kostnad per vunnet QALY för Opdivo
Opdivo och Yervoy	180 000 kr
Opdivo och Dakarbazin	570 000 kr
Opdivo och BRAF-hämmare	Spann mellan 420 000-510 000 kr

4.2.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar ett flertal känslighetsanalyser för samtliga behandlingsalternativ. Den största osäkerheten ligger i behandlingens längd med Opdivo för första och andra linjens behandling där kostnaden per QALY uppgår till ungefär 1,1 miljoner kronor respektive 1,3 miljoner kronor i de fall behandling pågår till progression (Tabell 15).

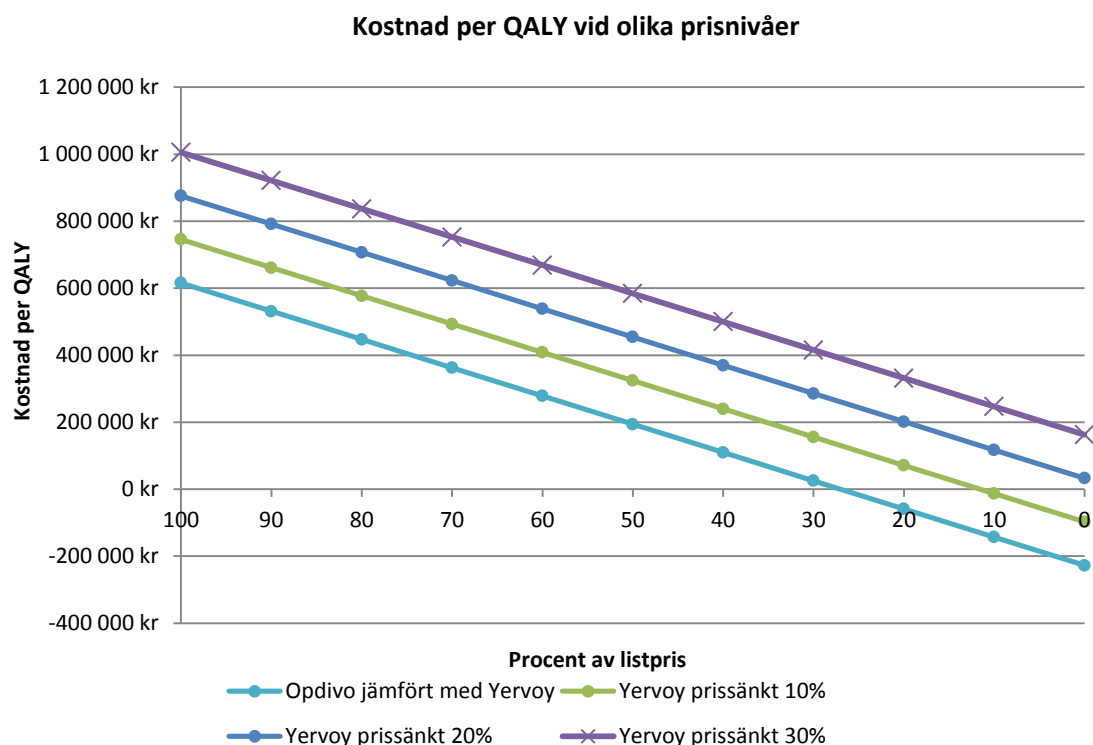
Tabell 15. Känslighetsanalys för Opdivo jämfört med Yervoy i första linjens behandling

Känslighetsanalyser	+/- kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Base-case kostnad/QALY	369 552 kr	1,622	227 877 kr
Totala kostnader inklusive indirekta kostnader	374 301 kr	1,62	230 805 kr
Behandling till progression	1 735 643 kr	1,618	1 072 409 kr
Tidshorisont 10 år	278 938 kr	1,307	213 355 kr
Tidshorisont 30 år	457 875 kr	1,900	241 027 kr
Stratifiering utifrån respons	658 965 kr	1,071	615 551 kr
Weibull	535 068 kr	1,200	445 893 kr
Log Logistisk	423 283 kr	1,208	350 277 kr
Log-Normal	477 173 kr	1,202	396 884 kr

5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Opdivo har på kostnaden per vunnen QALY har TLV utfört modellanalyser vid olika prisnivåer från TLV:s grundscenario. Analyserna utgår från en genomsnittlig kostnad per patient på 620 000 kronor per år för behandling med Opdivo som räknas gradvis nedåt tills produkten skulle tillhandahållas helt utan kostnad av företaget. TLV har även analyserat kostnaden per QALY för Opdivo vid olika prisnivåer när priset på Yervoy är nedsatt 10, 20 och 30 procent (Figur 3).

Figur 3. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer på Opdivo och Yervoy



4.2.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten är mycket hög. Företaget har gjort jämförelser, det vill säga tagit resultat och behandlingsarmar från olika studier och jämfört med varandra. Dessutom är studien som används för att extrapolera överlevnad för Opdivo mycket liten, endast 17 patienter fick den idag rekommenderade dosen. Modellens resultat ska därför tolkas med försiktighet.

4.2.4 Budgetpåverkan

Företaget beräknar att cirka 150 patienter, fördelat över första och andra linjens behandling kommer erhålla Opdivo monoterapi under 2016.

5 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.

6 Sammanvägning

Opdivo (nivolumab) är avsett som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna. TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierade) och leder till döden. Behandlingen är för de flesta av palliativ karaktär och syftat till att lindra symptom och förlänga livet.

TLV bedömer att det finns flera relevanta jämförelsealternativ beroende på behandlingslinje och eventuell BRAF-mutation. Yervoy och BRAF-hämmare bedöms som de, i kliniken, mest använda. Opdivo har i de studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet visat på en bättre effekt än jämförelsealternativet i respektive studie. Opdivo visade även på en bättre effekt i en direkt jämförande studie mot Yervoy i första linjens behandling. I avsaknad av direkt jämförande studier mellan vissa jämförelsealternativ har man gjort en naiv jämförelse där man plockat studiedata från olika studier och studiearmar och ställt dem emot varandra. Då studierna är olika i både studiedesign och patientkaraktäristika blir resultatet av en sådan jämförelse osäker.

Kostnaden per vunnet QALY för första linjens behandling med Opdivo i jämförelse mot Yervoy är ungefär 616 000 kronor. För andra linjens behandling blir kostnaden per QALY för Opdivo i jämförelse mot Yervoy ungefär 460 000 kronor. När Opdivo jämförs med BRAF-hämmare i första linjen är kostnaden mellan 900 000 – 1 300 000 kronor och i andra linjen mellan 900 000 - 2 600 000 kronor. I en känslighetsanalys där patienter behandlas fram till progression uppgår kostnaden till ungefär 1 000 000 kronor.

7 Referenser

- [1] Cancer Research UK. (2015-06-07). *Melanoma Skin cancer*. Available: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/melanoma/>
- [2] Regionalt Cancercentrum i samverkan. (RCC), "Malignt melanom Nationellt vårdprogram," November 2014.
- [3] C. Robert, G. V. Long, B. Brady, C. Dutriaux, M. Maio, L. Mortier, *et al.*, "Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 320-30, Jan 22 2015.
- [4] J. S. Weber, S. P. D'Angelo, D. Minor, F. S. Hodi, R. Gutzmer, B. Neyns, *et al.*, "Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 16, pp. 375-84, Apr 2015.
- [5] 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.
- [6] J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J. J. Grob, C. L. Cowey, C. D. Lao, *et al.*, "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma," *N Engl J Med*, May 31 2015.
- [7] M. A. Postow, J. Chesney, A. C. Pavlick, C. Robert, K. Grossmann, D. McDermott, *et al.*, "Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 2006-17, May 21 2015.
- [8] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden," *Health Policy*, vol. 55, pp. 51-69, Jan 2001.
- [9] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.

8 Bilagor

8.1 Bilaga 1 – Översikter av patientkaraktäristika och resultat i de systemiska jämförelserna

Företaget har hämtat sin data som används i modellen från flera olika studier. I tabellerna nedan presenteras patientkaraktäristika och resultat från studierna för att illustrera likheter och skillnader mellan studierna.

Grunddata för de studiearmar som jämförts i första linjens behandling

Opdivo mot Yervoy till BRAF-negativa (vildtyp) patienter

Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

Opdivo mot Zelboraf till BRAF-positiva (muterade) patienter

Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

Opdivo mot Tafinlar till BRAF-positiva (muterade) patienter

Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

Grunddata för de studiearmar som används vid andra linjens behandling

Opdivo mot dakarbazin till patienter med BRAF-negativ (vildtyp) sjukdom.

Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

Opdivo mot Yervoy i andra linjens behandling

Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

Opdivo mot BRAF-hämmare i andra linjens behandling

Dessa uppgifter är borttagna då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

8.2 Bilaga 2 - Kompletterande synpunkt från företaget

Företaget har efter utredningen kommit in med nedanstående synpunkt till stycket "Klinisk effekt och effektmått.

"Det bör även påpekas att samtliga förslag på extrapoleringar baserade på CheckMate 003, CheckMate 066 och CheckMate 067 sannolikt är mycket konservativa och underskattar den långsiktiga totalöverlevnaden för patienter behandlade med nivolumab. En analys där extrapoleringen av nivolumabs överlevnadskurvor baserades på ipilimumabs så kallade megakurva och där hazard ration hade tagits från CheckMate 067 hade genererat ett mer verklighetstroget scenario, speciellt i jämförelserna mellan nivolumab och BRAF-hämmarna vemurafenib och dabrafenib. BMS föreslår utveckla denna analys och återkomma med den i ett senare skede."

TLV:s kommentar: Den här typen av metod att modellera överlevnad är ovanlig, svår att granska och sätta i relation till andra utvärderingar av cancerläkemedel. TLV håller därför inte med om att det per automatik innebär ett konservativt antagande. Osäkerheten i modelleringen är hög enligt TLV:s bedömning.