

Underlag för beslut i landstingen;  
tilläggsanalys

# Opdivo (nivolumab) Yervoy (ipilimumab) kombinationsbehand- ling

Infusion

## **Utvärderad indikation**

Kombinationsbehandling med Opdivo och Yervoy är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.

Datum för expediering av underlag: 2017-02-13

# Klinikläkemedelsprojektet

---

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

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

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



Sofia Wallström  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Dariush Mokhtari (medicinsk utredare), Olof Lindgren (hälsoekonom) och Madelaine Jacobi (hälsoekonom).

Kliniska experter: Marianne Maroti, överläkare vid onkologkliniken på Länssjukhuset Ryhov och Christian Ingvar, professor vid Skånes universitetssjukhus. 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: 2406/2016

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## TLV:s bedömning och sammanfattning

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

- Detta beslutsunderlag undersöker om Opdivo i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi, är kostnadseffektivt vid avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom för patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

### Bakgrund:

- Under hösten 2016 utvärderades kostnadseffektiviteten för Opdivo i kombination med Yervoy vid avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.
- TLV bedömde då till följd av den osäkerhet som rådde att inte presentera ett specifikt grundscenario. Istället presenterades resultatet i form av en diskussion kring de osäkerheter som förelåg kring överlevnaden.
- TLV konstaterade att det fanns en subgrupp av patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1 som svarar bättre på kombinationsbehandlingen. Detta föranledde att NT-rådet gjorde en kompletterande beställning på patientpopulationen med ett PD-L1 uttryck under 1 procent.

### Resultat:

- Företaget har inkommit med en kompletterande analys och data från CheckMate-067-studien där endast patienter med ett tumöruttryck av PD-L1 under 1 procent har inkluderats.
- Patienter som behandlats med kombinationsbehandlingen hade en mediantid till progression (PFS) på 11,24 (6,93 – 23,3) månader jämfört med 2,83 (2,76 – 5,13) månader hos patienter som behandlats med Opdivo som monoterapi (HR = 0,60 (0,43 – 0,84)).
- Data gällande total överlevnad är inte mogna ännu. Företaget har inkommit med Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad. Dessa visar på en [-----] för kombinationsbehandlingen jämfört med Opdivo som monoterapi då kombinationsbehandlingen resulterar i att cirka [-----] fler patienter lever vid [-----].
- På grund av de osäkerheter som finns vad gäller överlevnad på längre sikt och de svårigheter som finns i att validera företagets antaganden har TLV valt att presentera resultatet i form av ett spann istället för ett punkttestimat.
- En rimlig uppskattning är att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger mellan 490 000 – 900 000 kronor när en patient avbryter behandlingen vid en fördefinierad tidpunkt (22,15 månader). Skulle istället patienter behandlas så länge de är progressionsfria skulle en rimlig uppskattning vara att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger mellan 1 120 000 – 1 400 000 kronor

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>2</b>
	2.1 Klinisk effekt och extrapolering av överlevnadskurvor .....	3
	2.2 Efterföljande behandling .....	3
	2.3 Behandlingslängd.....	4
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>5</b>
	3.1 Företagets grundscenario.....	5
	3.2 TLV:s grundscenario .....	6
<b>4</b>	<b>Den etiska plattformen.....</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>10</b>
<b>6</b>	<b>Bilaga 1 .....</b>	<b>11</b>

# 1 Bakgrund

---

Under hösten 2016 utvärderades kostnadseffektiviteten för Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab) vid avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. TLV ansåg då att det rådde mycket stor osäkerhet vad gäller överlevnadsvinsten för kombinationsbehandlingen (Opdivo i kombination med Yervoy) jämfört med Opdivo monoterapi på gruppnivå. Därför presenterade TLV inget specifikt grundscenario utan valde istället att presentera resultatet i form av en diskussion av de osäkerheter som rådde kring överlevnaden.

Samtidigt konstaterades det att det finns en subgrupp av patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1 som svarar bättre på kombinationsbehandlingen. I denna subgrupp observerades en [-----] i överlevnad för kombinationsbehandlingen jämfört med Opdivo monoterapi.

Detta föranledde att NT-rådet beställde en hälsoekonomisk bedömning av den subgrupp patienter som uppvisade ett PD-L1 tumöruttryck under 1 procent i den kliniska studien CheckMate-067. CheckMate-067[1] är en fas III-studie som utvärderat behandling med Opdivo som monoterapi eller i kombination med Yervoy jämfört med Yervoy som monoterapi.

Företaget har inkommit med en kompletterande analys och data från CheckMate-067-studien där endast patienter med ett tumöruttryck av PD-L1 under 1 procent har inkluderats. Analysen omfattar 353 av de totalt 954 patienter som initialt randomiserades i studien och den data som redovisas är från 18 månaders uppföljningen. Patientkaraktistika mellan grupperna bedöms vara jämförbara.

Patienter som behandlats med kombinationsbehandlingen hade en mediantid till progression (PFS) på 11,24 (6,93 – 23,3) månader jämfört med 2,83 (2,76 – 5,13) månader hos patienter som behandlats med Opdivo som monoterapi (HR = (0,60 (0,43 – 0,84))).

Data gällande total överlevnad är inte mogna ännu. Företaget har inkommit med Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad. [-----  
-----  
-----].

## 2 Hälsoekonomi

---

Den stora förändringen jämfört med det tidigare underlaget är att företaget nu befolkat den hälsoekonomiska modellen med den subgrupp som har ett PD-L1 uttryck under 1 procent. I övrigt är det samma modell som används, det vill säga den modell där kombinationsbehandlingen direkt jämförs med Opdivo som monoterapi.

I stort gäller samma antaganden som återfinns i det tidigare underlaget, där TLV är samstämmiga med företaget angående majoriteten av de antaganden som gjordes. De antaganden som TLV ifrågasatte i det tidigare underlaget var framförallt hur företaget valt att extrapolera överlevnadskurvorna och hur stor andel av patienterna som kan tänkas få efterföljande behandling. En närmre genomgång av de antaganden som skiljer sig från företagets kommer presenteras i detalj, all övrig klinisk, hälsoekonomisk information och bedömningar hänvisas till det tidigare publicerade underlaget.

## 2.1 Klinisk effekt och extrapolering av överlevnadskurvor

Företaget har valt att extrapolera total överlevnad med en log-normal fördelning för båda behandlingsalternativ, för progressionsfri överlevnad har företaget valt den generaliserade gamma fördelningen för båda behandlingsalternativ.

Det saknas idag långtidsdata för att göra en rimlig bedömning kring den effekt kombinationsbehandlingen samt Opdivo som monoterapi kan tänkas ha bortom den tid som omfattas av de kliniska studierna. Eftersom båda behandlingarna är relativt nya är den befintliga evidensen kring långtidsöverlevnad begränsad, vilket försvårar en eventuell validering av de modellerade överlevnadskurvorna. Förutom svårigheter i att validera de extrapolerade överlevnadskurvorna så är resultaten på [-----] vilket ökar osäkerheten i resultaten.

Ytterligare en aspekt som behöver belysas är hur en förändrad behandlingssekvens kan komma att påverka den relativa effektskillnaden på längre sikt. Det torde finnas mindre valmöjligheter vad gäller behandlingsalternativ för en patient som progredierat efter behandling med kombinationen eftersom både Opdivo och Yervoy har förverkats, vilket skulle kunna påverka utfallet på längre sikt.

På grund av de osäkerheter som nämnts tidigare har TLV gjort bedömningen att det lämpligaste tillvägagångssättet är att presentera ett spann som baseras på de olika parametriska funktionerna som företaget inkluderat i den hälsoekonomiska modellen istället för ett punkt-estimat<sup>1</sup> för att illustrera hur olika relativa effektskillnader påverkar resultatet.

## 2.2 Efterföljande behandling

Andelen patienter som får efterföljande behandling har företaget inhämtat från den kliniska studien CheckMate-067 [1]. Patienter som progredierar på första linjens behandling med antingen kombinationsbehandlingen eller Opdivo som monoterapi får olika efterföljande behandlingar.

Tabell 1. Efterföljande behandling och andelen patienter som erhöll de olika behandlingarna

Behandling	Kombinationsbehandlingen	Opdivo som monoterapi
Ipilimumab	0%	35,1%
Dabrafenib	11,0%	16,0%
Dabrafenib+Trametinib	11,0%	12,0%
Dacarbazine	17,2%	19,5%
Temozolomide	2,6%	3,4%
Pembrolizumab	7,3%	6,3%

Företaget antar att ungefär hälften av alla patienter som progredierar på kombinationsbehandlingen erhåller efterföljande behandling. För Opdivo som monoterapi antar företaget att ungefär 91 procent av patienterna erhåller efterföljande behandling.

TLV har efter samtal med expert fått förståelsen om att andelen patienter som erhåller efterföljande behandling i den kliniska studien CheckMate-067 inte stämmer överens med svensk klinisk praxis. TLV antar därför att ungefär hälften av patienterna som behandlas med kombinationsbehandlingen får efterföljande behandling och att ungefär 60 procent av patienterna som behandlas med Opdivo som monoterapi får efterföljande behandling.

Förändringen innebär därmed lägre behandlingskostnader för de patienter som erhöll Opdivo som monoterapi och kan anses vara ett konservativt antagande till företagets nackdel. Det finns en osäkerhet i hur stor andel patienter som kan tänkas få efterföljande behandling.

<sup>1</sup> Med punkttestimat menas en presentation av en enskild siffra för kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

TLV har därför valt att presentera en känslighetsanalys där andelen patienter som får efterföljande behandling förändras till andelen patienter som fick efterföljande behandling i den kliniska studien CheckMate-067.

### **2.3 Behandlingslängd**

En återkommande fråga som ställs är huruvida behandling med PD-L1-hämmare ska fortgå till progression eller om behandling kan avslutas innan progression vid en fördefinierad tidpunkt. Företaget antar i den hälsoekonomiska modellen att patienter avbryter behandling vid 22,15 månader oavsett om de är progressionsfria eller inte.

Behandlingslängd har stor betydelse för resultatet. TLV har därför valt att presentera två analyser, en analys där patienter avbryter behandling vid 22,15 månader och en analys där patienter behandlas fram till progression.

## 3 Resultat

Samtliga analyser baseras på offentliga listpriser. Konfidentiella rabatter inom ramen för nationella upphandlingar föreligger både för Opdivo och Yervoy, vilket medför en lägre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår än vad som presenteras i företagets och TLV:s analyser.

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets scenario

- Extrapolering av total överlevnad sker med den log-normala fördelningen och att extrapolering av de progressionsfria överlevnadskurvorna sker med den generaliserade gamma funktionen.
- Andelen patienter som får efterföljande behandling är inhämtade från den kliniska studien CheckMate-067.
- Patienter som behandlas med kombinationsbehandlingen och Opdivo som monoterapi avbryter behandling med Opdivo vid en fördefinierad tidpunkt (22,15 månader).

#### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till ungefär 230 000 kronor och att kombinationsbehandlingen leder till en QALY vinst på 0,87, se Tabell 1.

Tabell 2. Företagets grundscenario

	Kombinationsbehandling (Opdivo+Yervoy)	Opdivo (monoterapi)	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	959 353 kr	621 894 kr	337 459 kr
Övriga sjukvårdskostnader	820 914 kr	957 098 kr	-136 184 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	- kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	1 780 267 kr	1 578 992 kr	201 275 kr
Levnadsår (LY)	4,47	3,34	1,13
QALYs	3,47	2,59	0,87
Kostnad per vunnet levnadsår för Yervoy+Opdivo			178 223 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Yervoy+Opdivo</b>			<b>230 560 kr</b>



## 3.2 TLV:s grundscenario

TLV har valt att presentera resultaten i form av ett spann istället för ett punkttestimat då det finns en problematik i att validera de modellerade överlevnadskurvorna. Denna problematik härstammar från att både kombinationsbehandlingen och Opdivo som monoterapi är nya behandlingar, vilket gör det svårt att validera den relativa effektskillnaden ur ett längre perspektiv. Samtidigt [-----] på total överlevnad vilket ökar osäkerheten ytterligare. Se bilaga 1 för de extrapolerade överlevnadskurvorna.

Därför gör TLV bedömningen att det lämpligaste tillvägagångssättet är att presentera ett spann som baseras på de olika parametriska funktionerna som företaget inkluderat i den hälsoekonomiska modellen för att illustrera hur olika relativa effektskillnader påverkar resultatet.

TLV har även gjort förändringar i antagandet om andelen patienter som kan tänkas erhålla efterföljande behandling. Till skillnad från företaget så antar TLV att 55 procent av patienterna som får kombinationsbehandlingen erhåller efterföljande behandling, andelen patienter som får efterföljande behandling i patientgruppen som behandlas med Opdivo som monoterapi antas vara 60 procent. Förändringen innebär därmed lägre behandlingkostnader för de patienter som erhölet Opdivo som monoterapi och kan anses vara ett konservativt antagande till företagets nackdel. Det finns en osäkerhet i hur stor andel patienter som kan tänkas få efterföljande behandling. TLV har därför valt att presentera en känslighetsanalys där andelen patienter som får efterföljande behandling förändras till andelen patienter som fick efterföljande behandling i den kliniska studien CheckMate-067.

Då det inte finns någon klar vägledning huruvida patienter som behandlas med Opdivo kommer att behandlas till progression, eller kan tänkas avbryta behandling vid en fördefinierad tidpunkt så väljer TLV att presentera två analyser, en analys där patienter behandlas fram till progression och, en analys där patienter avbryter behandling vid en fördefinierad tidpunkt (22,15 månader).

### 3.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

En rimlig uppskattning är att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger mellan 490 000 – 900 000 kronor när en patient avbryter behandlingen vid en fördefinierad tidpunkt (22,15 månader). Skulle istället patienter behandlas så länge de är progressionsfria skulle en rimlig uppskattning vara att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger mellan 1 120 000 – 1 400 000 kronor, se Tabell 2.

Tabell 3. Kostnad per QALY vid olika parametriska funktioner

Parametriska funktioner för extrapolering	Stoppregel 22,15 månader	Behandling till progression
Exponentiella (OS) Exponentiella (PFS)	902 364 kr	1 274 848 kr
Weibull (OS) Weibull (PFS)	682 596 kr	1 124 217 kr
Log-Logistisk (OS) Log-Logistisk (PFS)	693 495 kr	1 381 504 kr
Log-Normal (OS) Log-Normal (PFS)	594 624 kr	1 221 575 kr
Gen Gamma (OS) Gen Gamma (PFS)	489 523 kr	1 150 906 kr
Exponentiell (OS) Weibull (PFS)	828 172 kr	1 400 463 kr
Log-Normal (OS) Gen Gamma (PFS)	513 400 kr	1 216 826 kr

Vid en stoppregel på 22,15 månader återfinns den lägsta kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår när överlevnadskurvorna extrapoleras med den generaliserade gamma funktionen, och den högsta kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår återfinns när överlevnadskurvorna extrapoleras med den exponentiella fördelningen.

Antas istället patienter erhålla behandling fram till progression återfinns den lägsta kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår när överlevnadskurvorna extrapoleras med Weibull fördelningen, den högsta kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår återfinns när total överlevnad extrapoleras med den exponentiella fördelningen och när de progressionsfria överlevnadskurvorna extrapoleras med Weibull fördelningen.

### 3.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

Det finns en osäkerhet i hur stor andel patienter som kan tänkas få efterföljande behandling. TLV har därför valt att presentera en känslighetsanalys där andelen patienter som får efterföljande behandling förändras till andelen patienter som fick efterföljande behandling i den kliniska studien CheckMate-067. Resultatet av känslighetsanalysen innebär lägre läkemedelskostnader hos de patienter som erhöll Opdivo som monoterapi, vilket resulterar i lägre kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår.

En rimlig uppskattning är att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger mellan 220 000 – 440 000 kronor när en patient avbryter behandling vid en fördefinierad tidpunkt (22,15 månader) och andelen patienter som får efterföljande behandling är hämtat från den kliniska studien. Skulle istället patienter behandlas så länge de är progressionsfria skulle en rimlig uppskattning vara att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger mellan 800 000 – 1 270 000 kronor när andelen patienter som får efterföljande behandling är hämtat från den kliniska studien.

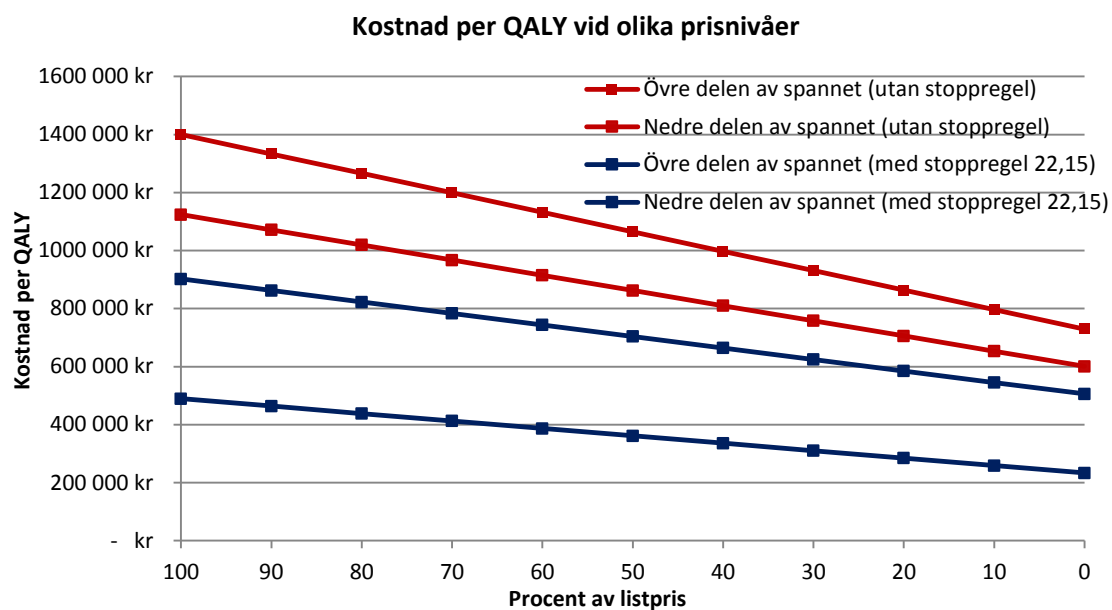
Tabell 4. Känslighetsanalyser

Parametriska funktioner för extrapolering	Stoppregel 22,15 månader	Behandling till progression
Exponentiella (OS) Exponentiella (PFS)	441 831 kr	803 909 kr
Weibull (OS) Weibull (PFS)	337 963 kr	768 414 kr
Log-Logistisk (OS) Log-Logistisk (PFS)	365 308 kr	1 036 981 kr
Log-Normal (OS) Log-Normal (PFS)	294 088 kr	907 617 kr
Gen Gamma (OS) Gen Gamma (PFS)	223 232 kr	1 272 178 kr
Exponentiell (OS) Weibull (PFS)	390 169 kr	944 257 kr
Log-Normal (OS) Gen Gamma (PFS)	230 560 kr	912 387 kr

### 3.2.3 Kostnad per QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Opdivo och Yervoy 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 och Yervoy räknas gradvis nedåt till produkterna tillhandahålls helt utan kostnad av företaget, se Figur 1.

**Figur 1. Kostnad per vunnet QALY när både Opdivo och Yervoy sänks med 10 procents intervaller, med och utan stoppregel.**



\*Observera att läkemedelspriset för både Opdivo och Yervoy sänks i denna modellanalys. I vanliga fall brukar TLV sänka priset på det läkemedel som utvärderas och i vissa fall variera priset på jämförelsealternativet för att illustrera ett scenario där det finns konfidentiella upphandlade priser på båda läkemedlen. I just detta fall går en sådan analys inte att genomföra eftersom både Opdivo och Yervoy erbjuds till patienter i båda behandlingsarmarna vilket medför missvisande resultat.

### 3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i modellen är mycket hög, främst beroende på okunskap om framtida överlevnad för patienter som har behandlats med kombinationsbehandlingen och Opdivo som monoterapi.

## 4 Den etiska plattformen

---

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

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

## 5 Referenser

---

- [1] 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*, vol. 373, pp. 23-34, Jul 02 2015.

## 6 Bilaga 1

---

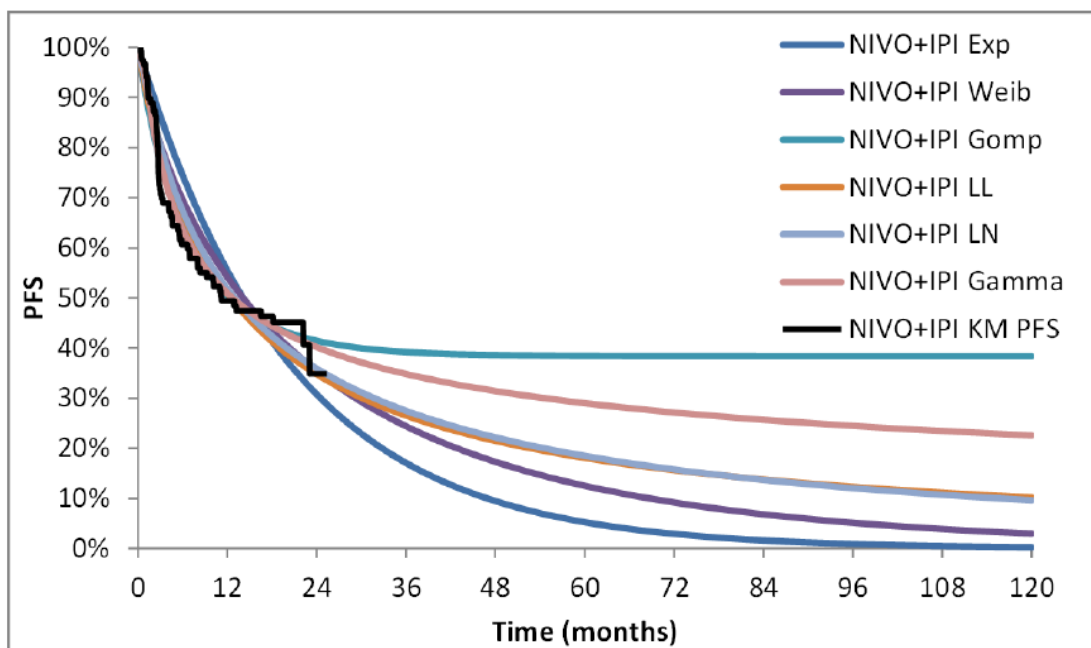
**Figur 1. Extrapolerad total överlevnad i förhållande till Kaplan-Meier-estimat för kombinationsbehandlingen**

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

**Figur 2. Extrapolerad total överlevnad i förhållande till Kaplan-Meier-estimat för Opdivo som monoterapi**

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

**Figur 3. Extrapolerad progressionsfri överlevnad i förhållande till Kaplan-Meier-estimat för kombinationsbehandlingen**



**Figur 4. Extrapolerad progressionsfri överlevnad i förhållande till Kaplan-Meier-estimat för Opdivo som monoterapi**

