

Underlag för beslut i landstingen

# Opdivo (nivolumab) Yervoy (ipilimumab) kombinations-behand- 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: 2016-11-15

# Klinikläkemedelsprojektet

---

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

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

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

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: Dariush Mokhtari och Maria Storey (medicinska utredare), Madeleine Jacobi och Olof Lindgren (hälsoekonomer) och Martin Söderstam (jurist).

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

---

- Malignt melanom i huden utvecklas när melanocyterna i huden blir cancerogena och bildar tumörer.
- Kombinationsbehandling med Opdivo (nivolumab) och Yervoy (ipilimumab) är avsedd för behandling av avancerat (icke resektabelt eller metastaserande) malignt melanom hos vuxna.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progressierande) och leder till döden. Behandlingen är för de flesta patienter av palliativ karaktär och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är Opdivo monoterapi.
- Vid kombinationsbehandling är rekommenderad dos av Opdivo 1 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka. De första fyra doserna ges i kombination med 3 mg/kg Yervoy intravenöst under 90 minuter. Därefter behandlas patienten med intravenös infusion av enbart Opdivo (3 mg/kg) under 60 minuter varannan vecka så länge klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.
- Data finns från en fas III-studie (CheckMate-067) där kombinationsbehandling direkt har jämförts med Opdivo monoterapi. Mogna överlevnads (OS)-data från studien saknas ännu vilket gör att det inte är möjligt att dra några slutsatser om långtidseffekter av kombinationsbehandlingen. Resultat vad gäller progressionsfri överlevnad (PFS) från 18 månaders uppföljning visar på en bättre effekt av kombinationsbehandling (11,5 månader, 95 % KI, 8,9-16,7) jämfört med Opdivo monoterapi (6,9 månader, 95 % KI, 4,3-9,5).
- I företagets hälsoekonomiska analys jämförs kombinationsbehandling med Opdivo och Yervoy mot bland annat Opdivo monoterapi.
- Läkemedelskostnaden (beräknat på listpriser (AUP)) för patienterna som behandlas med kombinationsbehandlingen är 850 000 kr (fyra doser utspritt under tolv veckor) jämfört med 190 000 kr för patienter som behandlas med Opdivo monoterapi under samma period.
- TLV anser att det råder mycket stor osäkerhet kring överlevnadsvinsten på gruppnivå av kombinationsbehandlingen jämfört med Opdivo monoterapi. [-----  
-----]. Till följd av denna osäkerhet, presenterar TLV inget specifikt grundscenario.
- Det förefaller finnas en subgruppspopulation som svarar bättre på kombinationsbehandling än med Opdivo monoterapi. Därtill observerades skillnaden i progressionsfri överlevnad mellan kombinationsbehandling och Opdivo monoterapi främst hos patienter med ett lågt PD-L1 uttryck. Enligt TLV:s bedömning skulle en sådan subgrupp kunna uppvisa en behandlingskostnad som är rimlig i förhållande till dess effekt i jämförelse med om hela studiepopulationen är inkluderad.

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

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Maligt melanom i huden .....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>8</b>
3.1	Effektmått .....	9
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>14</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	14
4.2	TLV:s grundscenario .....	16
4.3	Budgetpåverkan.....	16
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	16
<b>5</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>17</b>
<b>6</b>	<b>Den etiska plattformen.....</b>	<b>17</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>18</b>

# 1 Bakgrund

---

Kombinationsbehandling med Opdivo (nivolumab) och Yervoy (ipilimumab) blev i maj 2016 godkänt av EMA<sup>1</sup> för behandling av avancerat melanom hos vuxna. TLV gjorde i september 2015, inom klinikläkemedelsprojektet, en utvärdering av Opdivo monoterapi för behandling av avancerat malignt melanom. TLV bedömde då att Opdivo är kostnadseffektivt i jämförelse med Yervoy<sup>2</sup>.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Malignt melanom i huden

Mellan överhuden (epidermis) och läderhuden (dermis) finns så kallade melanocyter som utgör hudens pigment och som skyddar andra celler från bland annat solens ultravioletta strålning. Vid malignt melanom i huden blir melanocyterna cancerogena och bildar tumörer. Genmutationer är vanliga där den vanligaste är BRAF-mutation som förekommer i cirka 50 procent av alla melanomfall.

Likt andra tumörarter klassificeras malignt melanom i olika stadier. Tidiga stadier (I-II) av malignt melanom är oftast botbara genom att avlägsna tumören med kirurgi. Vid avancerat malignt melanom (stadium III och VI) har sjukdomen spridit sig till lymfsystemet och andra delar av kroppen.

Invasivt malignt melanom är den 6:e vanligaste tumörsjukdomen i Sverige och år 2015 registrerades cirka 3 900 nya fall<sup>3</sup>. Genomsnittsåldern för diagnos är omkring 55 år för både kvinnor och män. Incidensen har under 2000-talet ökat med drygt 5 procent per år. Tidiga stadier av sjukdomen (I-II) har god prognos med en femårig överlevnad på cirka 90 procent. Vid avancerat malignt melanom beräknas femårig överlevnad vara mindre än 20 procent. Sjukdomen orsakar runt 500 dödsfall per år<sup>4</sup>.

### 2.2 Läkemedlet

Opdivo innehåller den verksamma substansen nivolumab. Yervoy innehåller den verksamma substansen ipilimumab. EMA godkände i maj 2016 kombinationsbehandling med Opdivo och Yervoy för behandling av avancerat melanom hos vuxna.

#### 2.2.1 Indikation

Opdivo är som monoterapi eller i kombinationsbehandling med Yervoy indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna.

I produktresuméns indikationsavsnitt specificeras även följande: Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1<sup>5</sup>.

#### 2.2.2 Verkningsmekanism

Opdivo är en så kallad programmerad celldöd-1 (PD1)-hämmare. Opdivo innehåller den verksamma substansen nivolumab. Nivolumab är en human monoklonal antikropp som binder till den cellulära receptorn PD1 och hämmar aktiveringen av denna receptor. Hämning av PD1 receptorn resulterar i en ökad aktivering av T-celler vilka då kan angripa cancerceller mer

---

<sup>1</sup> EMA=European Medicines Agency

<sup>2</sup> [http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/Kunskapsunderlag\\_opdivo.pdf/](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_opdivo.pdf/)

<sup>3</sup> <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hud/kvalitetsregister/nationell-kvalitetsregisterrapport-hudmelanom-1990-2015.pdf>

<sup>4</sup> <https://res.cloudinary.com/cancerfonden/image/upload/v1422262211/documents/cancer-i-siffror.pdf>

<sup>5</sup> PD-L1=Programmed death-ligand 1, ett protein som är ligand (binder) till PD1 receptorn

effektivt. Yervoy innehåller den verksamma substansen ipilimumab. Ipilimumab är en human monoklonal antikropp som binder till och hämmar proteinet cytotoxiskt T-lymfocyt-antigen 4 (CTLA-4) vilket bland annat ökar antalet aktiva T-celler i tumören.

### 2.2.3 Dosering/administrering

Vid kombinationsbehandling är rekommenderad dos av Opdivo 1 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka. De första fyra doserna ges i kombination med 3 mg/kg Yervoy intravenöst under 90 minuter.

Därefter behandlas patienten med intravenös infusion av enbart Opdivo (3 mg/kg) under 60 minuter varannan vecka så länge klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

År 2014 publicerade Regionalt cancercentrum i samverkan (RCC) ett vårdprogram för malignt melanom. En revidering av det kapitel som handlar om systemisk behandling publicerades i februari 2016<sup>6</sup>. Nedan sammanfattas de viktigaste punkterna avseende systemisk behandling av spridd icke operabel sjukdom.

- Behandlingsupplägg bör förankras på multidisciplinär konferens.
- 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 i annat fall än vid ren palliativ vård.

#### *Första linjen*

- Opdivo (nivolumab) eller Keytruda (pembrolizumab) bör övervägas för primärbehandling till patienter med generaliserat kutant eller mukosalt malignt melanom i gott allmäntillstånd (WHO 0-1) i palliativt syfte.
- Yervoy (ipilimumab) rekommenderas för behandling både i första och andra linjen. PD1-hämmarna är dock att föredra eftersom toxiciteten är högre och effektiviteten är sämre för Yervoy jämfört med dessa.
- Hos patienter med generaliserat hudmelanom bör analys göras för att utröna om eventuell BRAFV600-mutation föreligger. En patient med BRAF-mutation (cirka hälften av patienterna med hudmelanom) bör om möjligt få behandling med vemurafenib eller dabrafenib i palliativt syfte.
- Behandling med BRAF-hämmare och PD1-hämmare bör övervägas framför cytostatika.

#### *Andra linjen*

- Om patienten fått annan behandling inklusive Yervoy (ipilimumab) i första linjen bör han eller hon även inför andra linjens behandling övervägas för terapi med PD1-hämmare.
- Möjlighet till respons vid andra linjens behandling med kemoterapi är vanligen lägre än hos tidigare obehandlade patienter. För patienter i gott allmäntillstånd och med avancerad sjukdom i behov av symtomlindring kan kombinationskemoterapi och/eller andra linjens behandling övervägas.

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Opdivo monoterapi är det mest relevanta jämförelsealternativet.

<sup>6</sup>[http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hud/vardprogram/reviderat\\_kapitel\\_11.2\\_systemisk\\_behandling\\_3feb16.pdf](http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hud/vardprogram/reviderat_kapitel_11.2_systemisk_behandling_3feb16.pdf)

**TLV:s bedömning:** Enligt de riktlinjer som finns och den kunskap som TLV:s experter bidragit med är det TLV:s förståelse att PD1-hämmare, oavsett patienternas BRAF-status, i praktiken är förstahandsvalet vid behandling av avancerat malignt melanom. NT-rådets nuvarande rekommendation är att Opdivo bör användas som förstahandsval vid nyinsättningar. TLV bedömer således, liksom företaget, att Opdivo monoterapi är det mest relevanta jämförelsealternativet.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög<sup>7</sup> då tillståndet är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en för tidig död. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symptom och förlänga livet.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av kombinationsbehandling med nivolumab (Opdivo) och ipilimumab (Yervoy) har utvärderats i en fas III-studie, en fas II-studie samt en fas I-studie<sup>8</sup>. Fas III- och fas II-studien presenteras översiktligt nedan.

### 2.4.1 Kliniska studier

#### ***CheckMate-067 (CA209-067)<sup>9</sup> - Fas III-studie, kombinationsbehandling som första linjens behandling av avancerat malignt melanom, jämfört med ipilimumab monoterapi***

##### **Metod**

CheckMate-067 är en randomiserad dubbelblind fas III-studie som utvärderat behandling med nivolumab (Opdivo) som monoterapi eller i kombination med ipilimumab (Yervoy) jämfört med ipilimumab monoterapi. Totalt 954 tidigare obehandlade patienter med avancerat malignt melanom randomiserades i förhållandet 1:1:1 enligt nedan.

- nivolumab monoterapi (nivolumab 3 mg/kg varannan vecka, n=316).
- nivolumab och ipilimumab i kombination (nivolumab 1 mg/kg samt ipilimumab 3 mg/kg var tredje vecka i fyra doser följt av nivolumab 3 mg/kg varannan vecka, n=314).
- ipilimumab som monoterapi (ipilimumab 3 mg/kg var tredje vecka i fyra doser följt av placebo varannan vecka, n=315).

Patienterna delades in (stratifierades) med avseende på tumörers PD-L1 uttryck, BRAF-status samt metastasstadium och behandlades till progression eller oacceptabel toxicitet. Patientkarakteristika var jämförbara mellan grupperna (bilaga 1; Tabell 9). Studien är designad för att upptäcka skillnader i behandlingseffekt mellan kombinationsbehandling och ipilimumab monoterapi. Studien har inte tillräcklig statistisk power<sup>10</sup> att kunna upptäcka statistiskt signifikanta skillnader i effekt mellan kombinationsbehandling och nivolumab monoterapi.

De primära effektmåtten var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Sekundära effektmått inkluderade objektiv svarsfrekvens (ORR) samt säkerhet och tolerabilitet. Studien pågår och uppdaterade OS-data kommer att redovisas i slutet av 2016.

<sup>7</sup> På en skala låg- medelhög- hög - mycket hög

<sup>8</sup> Wolchok et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013; 369: 122-33

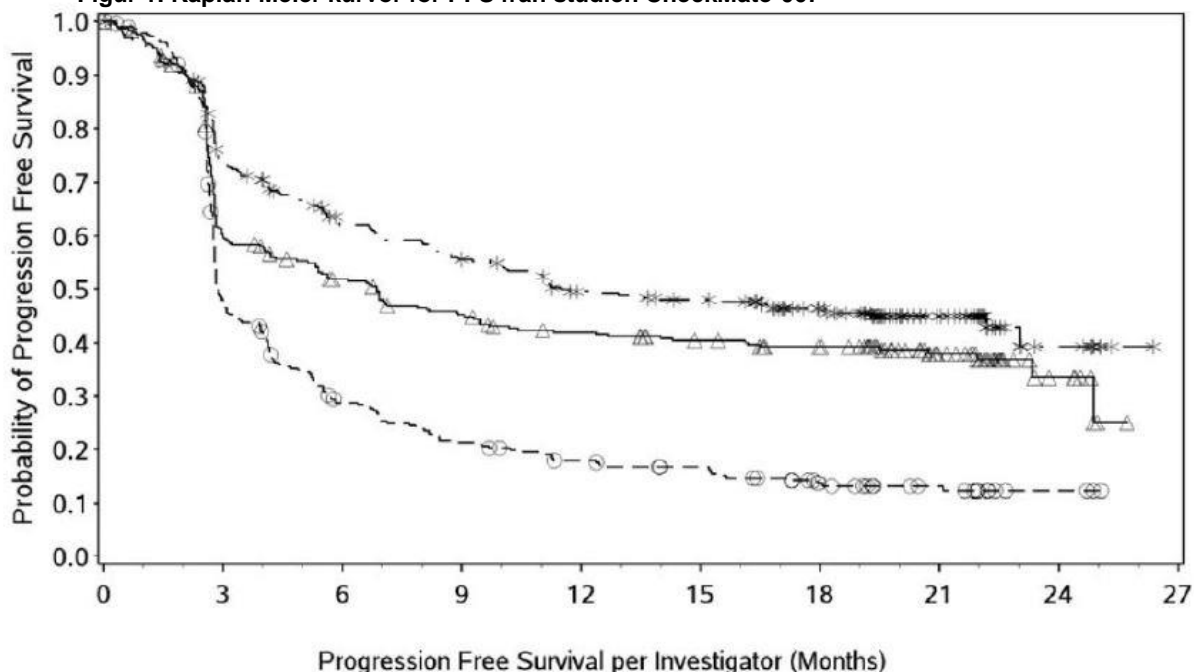
<sup>9</sup> Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 373:23-34

<sup>10</sup> Med inte tillräcklig statistisk power menas att patienturvalet skulle behöva vara större d.v.s. att studien skulle ha behövt inkludera fler patienter för att med statistisk säkerhet kunna upptäcka skillnader mellan kombinationsbehandling och nivolumab monoterapi.

## Resultat

Vid 18 månaders uppföljning av patienterna så var mediantiden för progressionsfri överlevnad (PFS) för kombinationsbehandling 11,5 månader (95 % KI: 8,9-16,7) och 6,9 månader (95 % KI: 4,3-9,5) för nivolumab monoterapi jämfört med 2,9 månader (95 % KI: 2,8-3,4) för ipilimumab monoterapi.

Figur 1. Kaplan-Meier kurvor för PFS från studien CheckMate-067



### Number of Subjects at Risk

Nivolumab	316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
Nivolumab + Ipilimumab	314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
Ipilimumab	315	137	78	58	46	40	25	15	3	0

- △— Nivolumab (events: 183/316), median and 95% CI: 6.87 (4.34, 9.46)
- \* - Nivolumab + Ipilimumab (events: 161/314), median and 95% CI: 11.50 (8.90, 22.18)
- ○ - Ipilimumab (events: 245/315), median and 95% CI: 2.89 (2.79, 3.42)

Andelen progressionsfria patienter efter 18 månader var 46 % för kombinationsbehandling (HR=0,42 (99,5 % KI: 0,31-0,57; p<0,00001), 39 % för nivolumab monoterapi (HR=0,55 (99,5 % KI: 0,43-0,76; p<0,00001), och 14 % för ipilimumab monoterapi (Figur 1). I förhållande till nivolumab monoterapi, kunde en ökning av PFS vid kombinationsbehandling endast observeras hos patienter med lågt PD-L1 uttryck (Tabell 1).

Företaget har redovisat OS-data vid 18 månaders uppföljning som visar att andelen överlevande patienter som fått kombinationsbehandling var [-----] jämfört med [-----] för nivolumab monoterapi och [-----] för ipilimumab monoterapi. Kombinationsbehandling visade en objektiv svarsfrekvens (ORR) på 57,6 % jämfört med nivolumab monoterapi (ORR: 43,7 %) och ipilimumab monoterapi (ORR: 19 %).



Figur 2. Kaplan-Meier kurvor för OS från studien CheckMate-067

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

**CheckMate-069 (CA209-069)<sup>11 12</sup> - Fas II-studie, kombinationsbehandling som första linjens behandling av avancerat malignt melanom, jämfört med ipilimumab monoterapi**

**Metod**

CheckMate-069 är en dubbelblind, randomiserad fas II-studie som utvärderat kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab hos 142 tidigare obehandlade patienter med avancerat malignt melanom. Patienterna behandlades antingen med kombinationen nivolumab och ipilimumab (n=94) eller enbart ipilimumab (n=46). Studien inkluderade patienter utan BRAF-mutation (så kallad vildtyp) samt patienter med BRAF V600-mutationer. Patienterna delades upp (stratifierades) med avseende BRAF-status.

Det primära effektmåttet var objektiv svarsfrekvens (ORR) hos patienter utan BRAF-mutation. Sekundära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS, som definierades med RECIST-kriterier, version 1.1) hos patienter utan BRAF-mutation, ORR hos patienter med BRAF V600-positiva mutationer och säkerhet. Totalöverlevnad (OS) var ett explorativt effektmått

**Tabell 1. Översikt av utvalda resultat från studien CheckMate-067**

	<b>Nivolumab (n=316)</b>	<b>Nivolumab +ipilimumab (n=314)</b>	<b>Ipilimumab (n=315)</b>
Median PFS (månader), alla patienter	6,9 (95 % KI, 4,3-9,5)	11,5 (95 % KI, 8,9-16,7)	2,9 (95 % KI, 2,8-3,4)
Median PFS (månader), patienter med PD-L1 uttryck < 1%	2,83 (2,76-5,13)	11,17 (6,93, ej uppnådd)	2,79 (2,66-2,96)
Median PFS (månader), patienter med PD-L1 uttryck ≥ 1%	12,39 (8,11, ej uppnådd)	12,35 (8,51, ej uppnådd)	3,91 (2,83-4,17)
Median PFS (månader), patienter med PD-L1 uttryck <5%	5,32 ( 2,83, 7,06)	11,24 (7,98, ej uppnådd)	2,83 ( 2,76, 3,09)
Median OS (månader)	Ej uppnådd	Ej uppnådd	19,94 (17,2, ej uppnådd)
Andel överlevande efter 18 månader (95 % KI)	[-----]	[-----]	[-----]
ORR (95 % KI)	[-----]	[-----]	[-----]
Hazardkvot PFS (99,5 % KI) nivolumab+ipilimumab vs nivolumab+		0,76 (0,62-0,95)	

<sup>11</sup> Postow et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2006-17

<sup>12</sup> Hodi et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; sep 9 S 1470-2045

## Resultat

Efter två års uppföljning observerades en högre ORR hos de som fått kombinationsbehandling (ORR: 59 %) jämfört med patienter som fått ipilimumab monoterapi (ORR: 11 %). Hos patienter utan BRAF-mutation var ORR: 61 % för patienter som fått kombinationsbehandling jämfört med 11 procent för de som fått ipilimumab monoterapi.

Andelen patienter som var progressionsfria vid ett respektive två års uppföljning var 55 % respektive 54 % för patienter som fått kombinationsbehandling jämfört med 17 % och 11 % för patienter som fått ipilimumab monoterapi.

Vid två års uppföljning var andelen överlevande patienter som fått kombinationsbehandling 63,8 % (95 % KI: 53,3-72,6 %) jämfört med 53,6 % (95 % KI: 38,1-66,8 %) för patienter som fått ipilimumab monoterapi.

## Oönskade händelser i de kliniska studierna

### CheckMate-067-studien

Oönskade händelser (alla grader) orsakade av behandling registrerades hos 95,5 % av patienterna som fick kombinationsbehandling jämfört med 86,2 % av de som fick ipilimumab monoterapi och 82,1 % av de som fick nivolumab monoterapi.

Andelen behandlingsrelaterade oönskade händelser (alla stadier) som ledde till avbrott i behandlingen var högre hos patienter som fått kombinationsbehandling (36,0 %) jämfört med hos patienter som fått ipilimumab monoterapi (14,8 %) eller nivolumab monoterapi (7,7 %).

En ökad förekomst av behandlingsrelaterade oönskade händelser (grad 3-4) observerades hos patienter som behandlats med kombinationsbehandling (55,0 %) jämfört med patienter som behandlats med ipilimumab monoterapi (27,3 %) eller nivolumab monoterapi (16,3 %).

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna (alla grader) hos patienter som fick kombinationsbehandling jämfört med nivolumab monoterapi var diarré (44,1 % jämfört med 19,2 %), hudutslag (40,3 % jämfört med 25,9 %), klåda (33,2 % jämfört med 18,8 %), illamående (25,9 % jämfört med 13,1 %), feber (18,5 % jämfört med 5,8 %), ökad ALAT<sup>13</sup> (17,9 % jämfört med 3,8 %), förhöjt ASAT<sup>14</sup> (15,7 % jämfört med 3,8 %), kräkningar (15,3 % jämfört med 6,4 %), hypotyreos (15 % jämfört med 8,6 %), kolit (11,8 % jämfört med 1,3 %), hyperthyreos (9,9 % jämfört med 4,2 %), och pneumonit (6,4 % jämfört med 1,3 %).

Inga behandlingsrelaterade dödsfall rapporterades hos patienter som fått kombinationsbehandling. Ett dödsfall vardera rapporterades hos patienter som fått ipilimumab monoterapi (p.g.a. hjärtstopp) respektive nivolumab monoterapi (p.g.a. neutropeni).

Tabell 2. Sammanställning av oönskade händelser från studien CheckMate-067

	Nivolumab (n=316)	Nivolumab +ipilimumab (n=314)	Ipilimumab (n=315)
Oönskade händelser (alla grader)	82,1 %	95,5 %	86,2 %
Oönskade händelser (grad 3-4)	16,3 %	55,0 %	27,3 %
Oönskade händelser som ledde till avbrott i behandling	7,7 %	36,0 %	14,8 %

### CheckMate-069-studien

<sup>13</sup> Alaninaminotransferas, ett leverenzym

<sup>14</sup> Aspartataminotransferas, ett leverenzym

Behandlingsrelaterade oönskade händelser (alla grader) registrerades hos 92 % av patienterna som fick kombinationsbehandling jämfört med hos 94 % av de som fick ipilimumab monoterapi.

En ökad förekomst av behandlingsrelaterade oönskade händelser (grad 3-4) observerades hos patienter som fått kombinationsbehandling (54 %) jämfört med patienter som behandlats med ipilimumab monoterapi (20 %).

Andelen behandlingsrelaterade oönskade händelser (grad 3-4) som ledde till avbrott i behandlingen var högre hos patienter som behandlats med kombinationsbehandling (30 %) än hos patienter som fått ipilimumab monoterapi (9 %).

De vanligaste behandlingsrelaterade oönskade effekterna (alla grader) hos patienter som fick kombinationsbehandling jämfört med ipilimumab monoterapi var diarré (45 % jämfört med 35 %), hudutslag (43 % jämfört med 30 %) och klåda (40 % jämfört med 33 %).

Tre behandlingsrelaterade dödsfall rapporterades hos patienter som fått kombinationsbehandling. Inga dödsfall rapporterades hos patienter som fått ipilimumab monoterapi.

**TLV:s bedömning:** Kombinationsbehandling har i en fas II-(CheckMate-069) och i en fas III-studie (CheckMate-067) visat sig ha bättre effekt än ipilimumab monoterapi vad gäller objektiv svarsfrekvens (ORR) och progressionsfri överlevnad (PFS). Företaget själva och den kliniska expertisen som TLV har tillfrågat bedömer att Opdivo monoterapi är det mest lämpliga jämförelsealternativet.

Det vetenskapliga underlaget för att göra denna jämförelse är begränsat då det endast finns data från en fas III-studie (CheckMate-067) där kombinationsbehandling direkt jämförs med nivolumab monoterapi. Mogna OS-data från studien saknas ännu vilket gör att det är mycket svårt att dra några slutsatser om långtidseffekter av kombinationsbehandlingen. PFS- resultat från 18 månaders uppföljning visar på en bättre effekt av kombinationsbehandling (11,5 månader, 95 % KI, 8,9-16,7) jämfört med nivolumab monoterapi (6,9 månader, 95 % KI, 4,3-9,5). Då studiens primära mål inte var att jämföra kombinationsbehandling med nivolumab monoterapi, får denna jämförelse ses som deskriptiv. Även om effekten av kombinationsbehandling är mer modest i jämförelse med nivolumab monoterapi så har EMA bedömt att den är klinisk relevant.

Skillnaden i PFS mellan kombinationsbehandling och nivolumab monoterapi observerades främst hos patienter med ett PD-L1 uttryck < 1 %. Man skulle därför kunna tänka sig att kombinationsbehandling i första hand bör vara ett alternativ för patienter med lågt PD-L1 uttryck. I dagsläget är det dock osäkert om PD-L1 är en lämplig biomarkör. Dels används idag ett flertal olika analysmetoder med olika känslighet för att mäta PD-L1 uttrycket. Att olika studier använder sig av olika gränsvärden för att definiera PD-L1 positiva tumörceller bidrar ytterligare till osäkerheten. Dessutom är PD-L1 uttrycket i tumörer inte är stabilt utan att det kan variera beroende på när och vart i tumören biopsin tas. Med hänvisning till problematiken runt PD-L1 kvantifiering valde EMA att inte begränsa sitt godkännande till patienter med lågt PD-L1 uttryck. De kliniska experter som TLV varit i kontakt med, har påtalat att PD-L1 status i nuläget inte bör användas för val av behandling.

Det finns osäkerhet rörande effekten av kombinationsbehandlingen i jämförelse med monoterapi med nivolumab. Effekten på totalöverlevnad är ännu inte känd. Även om det visats en skillnad i PFS till kombinationsbehandlings fördel kan det vara svårt att dra konkreta slutsatser av endast detta mått då så kallad "pseudoprogredion" kan förekomma vid behandling

med immunterapi. Detta innebär att det inflammatoriska svaret på behandlingen som ger en ”svullnad av tumör” kan misstolkas som progression vid mätning enligt RECIST-kriterier, även om patienten egentligen svarar på behandlingen.

Kombinationsbehandling är förenat med avsevärt fler allvarliga oönskade händelser än monoterapierna. Efter att ha rådgjort med de kliniska experterna så är det TLV:s förståelse att de flesta av dessa oönskade händelser går att behandla varför kombinationsbehandling skulle kunna vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter. Enligt experterna skulle kombinationsbehandling troligen, p.g.a. biverkningarna, främst vara aktuellt för yngre patienter med aggressiv sjukdom.

## 2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har gjort en så kallad nätverks-metaanalys (NMA) där resultat från flera olika kliniska studier indirekt jämförts med varandra. Företaget har i sin NMA tagit 18 månaders data från CheckMate-067 studien och jämfört dessa med resultat från olika studier som utvärderat följande behandlingsalternativ: nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, DTIC, dabrafenib, vemurafenib, dabrafenib + trametinib, dabrafenib + cobimetinib, fotemustin och temozolomid.

NMA-resultaten visar att kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab leder till ökad PFS och OS i jämförelse med alla övriga behandlingsalternativ och att kombinationsbehandling ger fler oönskade effekter.

**TLV:s bedömning:** Att indirekt jämföra resultat från olika kliniska studier medför osäkerhet. Graden av osäkerhets beror bland annat på vilken analysmetod som används och hur många studier som jämförts men även på skillnader mellan patientpopulationer och studiedesign. I denna NMA har företaget gjort jämförelser mellan ett fåtal studier som har stora skillnader mellan patientpopulationer och i vissa fall även studiedesign. Med avseende på detta bedömer TLV att resultaten från nätverks-metaanalysen är mycket osäkra.

## 3 Hälsoekonomi

För att uppskatta kostnadseffektiviteten av kombinationsbehandling med Opdivo och Yervoy har företaget inkommit med en partitioned-survival-modell<sup>15</sup>. Modellens uppbyggnad har tre sjukdomsstadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Samtliga patienter träder in i modellen vid det progressionsfria stadiet.

Modellen har en tidshorisont på 15 år och patienterna är i genomsnitt 61 år när behandling startas.

Företaget har använt sig av två olika modeller. Den ena modellen (Modell 1) bygger på data från en nätverks-metaanalys (NMA). I denna modell jämförs kombinationsbehandlingen mot Opdivo, Yervoy, DTIC, Dabrafenib, Dabrafenib+trametinib, vemurafenib+kobimetinib, och pembrolizumab. Den andra modellen (Modell 2) bygger på data från CheckMate 067-studien, där företaget jämför kombinationsbehandlingen mot Opdivo monoterapi och Yervoy monoterapi. I denna modell har företaget applicerat individuella extrapoleringar på Kaplan-Meier-data för både PFS och OS.

<sup>15</sup> Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt.

## 3.1 Effektmått

### 3.1.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmått som används i modellerna är främst progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

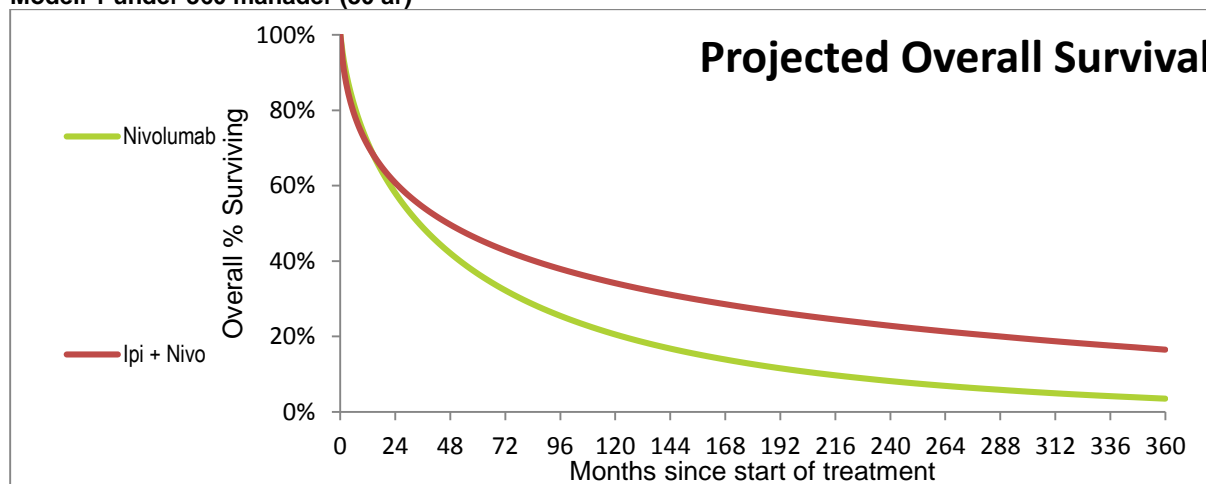
#### Modell 1

I Modell 1 har företaget använt DTIC som referensarm. Kaplan-Meier-data för DTIC är hämtat från studien CheckMate-066<sup>16</sup>. Extrapolering av OS och PFS från Kaplan-Meier-data har därmed endast gjorts för DTIC-armen. Hur väl den statistiska passformen passar med de bakomliggande Kaplan-Meier-kurvorna för DTIC har företaget bedömt genom AIC<sup>17</sup> och BIC<sup>18</sup>. För OS används en exponentiell fördelning för DTIC och för PFS används Weibull-fördelningen.

För att beräkna relativa effekter för OS och PFS har företaget använt hasardkvoter i förhållande till DTIC inhämtade från nätverks-metaanalysen. På detta sätt möjliggjordes en indirekt jämförelse för att estimerade relativa behandlingseffekter mellan BRAF/MEK-hämmare och immunoterapierna Opdivo och Yervoy. Hasardkvoter för samtliga behandlingsalternativ har därefter applicerats i förhållande till DTIC-armen. I Figur 3 och Figur 4 presenteras extrapolerade kurvor för OS och PFS utifrån nätverks-metaanalysen.

Enligt CheckMate-067-studien är hasardkvoten för kombinationsbehandlingen i jämförelse med Opdivo monoterapi [-----] för den totala överlevnaden. I Modell 1 använder företaget en hasardkvot som minskar över tid. Detta innebär att sannolikheten att dö minskar över tid för en patient som behandlas med kombinationsterapi i förhållande till om de hade behandlats med Opdivo monoterapi.

Figur 3. Extrapolering av total överlevnad för kombinationbehandlingen och Opdivo monoterapi enligt Modell 1 under 360 månader (30 år)

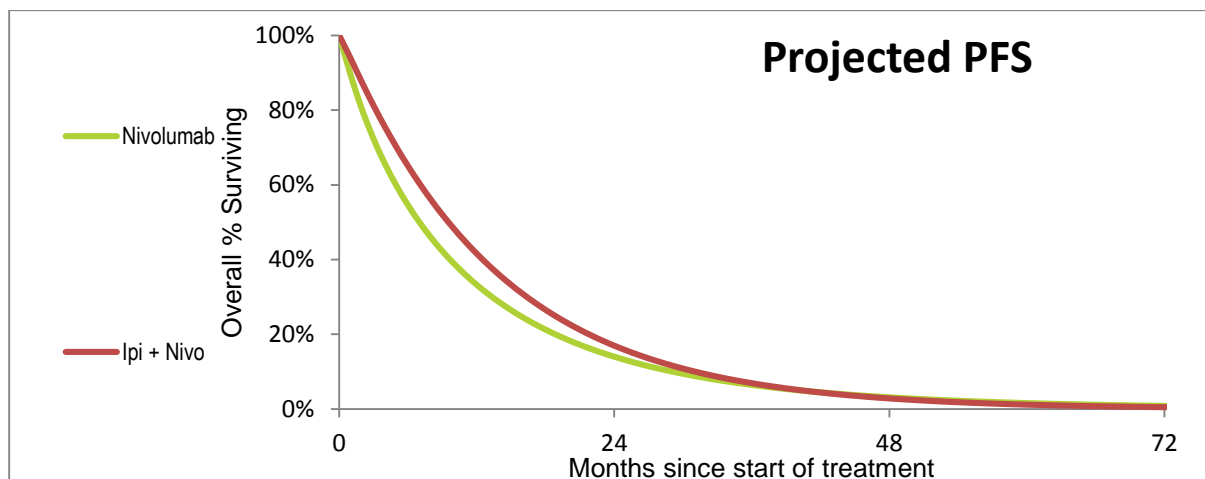


Figur 4. Extrapolering av progressionsfri överlevnad för kombinationbehandlingen och Opdivo monoterapi enligt Modell 1 under 72 månader (6 år)

<sup>16</sup> CheckMate-066 är en randomiserad, dubbelblindad fas 3-studie som jämförde nivolumab med DTIC hos vuxna med tidigare obehandlat metastaserande melanom.

<sup>17</sup> Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

<sup>18</sup> Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.



## Modell 2

I Modell 2 använder företaget individuella extrapoleringar av OS och PFS för kombinationsbehandlingen i jämförelse mot Opdivo monoterapi och Yervoy monoterapi baserat på Kaplan Meier-data från studien CheckMate-067. Då det inte fanns ett linjärt samband i sannolikheten för överlevnad mellan behandlingarna håller inte det proportionella hazards-antagandet. Företaget har därför valt att extrapolera OS och PFS med enskilda parametriska funktioner för både kombinationsbehandlingen och för Opdivo monoterapi.

Hur väl den statistiska passformen passar med de bakomliggande Kaplan-Meier-kurvorna för kombinationsbehandlingen och jämförelsealternativet Opdivo har företaget bedömt genom AIC<sup>19</sup> och BIC<sup>20</sup>. För kombinationsbehandlingen används Gompertz både för extrapolering av OS och för PFS enligt Figur 6. För Opdivo monoterapi används den Log-normala fördelningen för extrapolering av OS och Gamma-fördelningen för PFS, enligt Figur 5.

**Figur 6. Extrapolering av OS och PFS för kombinationsbehandlingen utifrån Kaplan-Meier-data enligt Modell 2**

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

**Figur 5. Extrapolering av OS och PFS för Opdivo monoterapi utifrån Kaplan-Meier-data enligt Modell 2**

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

**TLV:s bedömning:** I modellen är patienterna i genomsnitt 61 år när behandlingen påbörjas. Medianåldern för insjuknande för dessa patienter kan vara högre enligt TLV:s experter. En justering av åldern har däremot ingen betydande påverkan på resultatet i företags grundscenario.

På grund av att klinisk data saknas efter 18 månader är det svårt att validera företags extrapolering av överlevnaden och bör därför tolkas med försiktighet.

## Modell 1

Enligt CheckMate-067-studien är hasardkvoten för kombinationsbehandlingen i jämförelse med Opdivo monoterapi [-----] för den totala överlevnaden. I Modell 1 använder företaget en hasardkvot som minskar över tid. Detta innebär att sannolikheten att dö minskar över tid för en patient som behandlas med kombinationsterapi i förhållande till om de hade behandlats med Opdivo monoterapi. TLV har bett företaget validera att hasardkvoten minskar över tid.

<sup>19</sup> Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

<sup>20</sup> Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

Företaget svarar att det inte är möjligt att formellt validera en längre extrapolering bortom studiedata men menar att det finns tillräckligt med evidens för att få en tydlig indikation på hur den efterföljande OS-kurvan kommer att se ut. Vidare beskriver de att enligt OS-data från en fas 1-studie, CheckMate-004<sup>21</sup> som studerar kombinationsbehandlingen, är den totala överlevnaden vid 36 månader 66 procent. Enligt modellen är den totala överlevnaden för kombinationsbehandlingen vid [-----], varför företaget menar på att modellen är mer konservativ än studiedata.

Företaget menar på att ju längre bort i uppföljningen i CheckMate-067, desto tydligare [-----] för total överlevnad mellan behandlingarna.

TLV anser inte att företaget med tillräcklig evidens har kunnat argumentera för varför sannolikheten att dö minskar med tiden om man behandlas med kombinationsbehandling i jämförelse med om man hade behandlats med Opdivo monoterapi. [-----]. TLV kan därmed inte se att det finns stöd för att den modellerade överlevnaden återspeglar faktisk överlevnad.

## **Modell 2**

Data från nätverks-metaanalysen bedöms som mycket osäkra, då det finns stora skillnader i patientkaraktäristika och studiedesign mellan de studier som ingår i analysen. TLV bad därför företaget inkomma med en modell som utgick från CheckMate-067-studien, för att eliminera de osäkerheter som tillkommer av den indirekta jämförelsen.

Företaget framförde att anledningen till att kombinationsbehandlingen inte direkt har jämförts mot Opdivo monoterapi i CheckMate-067-studien var att endast Yervoy var godkänt för den aktuella indikationen av EMA vid studiestarten, varför Yervoy blev jämförelsealternativet i studien som jämfördes med Opdivo. Företaget inkluderade däremot kombinationsbehandlingen i form av en experimentell arm på grund av att data från en fas I-studie (CheckMate-004) visat lovande resultat för kombinationsbehandlingen. För att möjliggöra en statistisk jämförelse mellan Opdivo och kombinationsbehandlingen skulle det krävas en längre rekryteringsfas av patienter samt en större studiepopulation. Därmed var företagets första modell baserad på en nätverks-metaanalys.

## **Sammanfattning**

Den extrapolerade totala och progressionsfria överlevnaden 18 månader efter behandlingsstart i modell 2 skiljer sig betydligt från modell 1. Enligt modell 2 är cirka 35 procent av de patienter som fått kombinationsbehandlingen progressionsfria efter 12 år till skillnad från modell 1 som visar att samtliga patienter progredierat redan efter fem år. Båda modellerna visar att 20 procent av patienterna lever efter 30 år.

Att modellerna genererar så pass skilda resultat för PFS talar för att det finns en mycket hög osäkerhet kring modelleringen som företaget använt sig av.

TLV anser att antaganden kring OS och PFS bortom tiden som omfattas av de kliniska studierna inte kan valideras av någon evidens som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen. Analysen är därmed, enligt TLV:s bedömning, mycket osäker och bör tolkas med försiktighet.

<sup>21</sup> Sznol et al. Updated Survival, Response and Safety Data in a Phase 1 Dose-Finding Study (CA209-004) of Concurrent Nivolumab (NIVO) and Ipilimumab (IPI) in Advanced Melanoma. Poster presentation at SMR 2015 Annual Meeting

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har inhämtat patienternas livskvalitet från CheckMate-067-studien. I studien användes EuroQol-5 Dimensions-3-Levels (EQ-5D-3L)<sup>22</sup> för att estimeras studiepopulationens livskvalitet. Företaget har sedan använt den brittiska tariffen<sup>23</sup> för att omvandla livskvalitet till nyttovikter som sedan används i den hälsoekonomiska modellen, enligt Tabell 3. Företaget har även presenterat en känslighetsanalys där den svenska tariffen<sup>24</sup> används.

Företaget utgår från nyttovikter från behandling med Opdivo monoterapi och använder där- efter nyttoavdrag till följd av de biverkningar som uppkommer för respektive behandling.

I Modellstadiet ”progressionsfri överlevnad” delas patienterna upp i tre kategorier: ”respons”, ”stabil sjukdom” och ”sjukdomsprogression” (mellan progressionsfritt och progredierat modellstadium). Vid fortsatt progredierad sjukdom hamnar patienten i kategorin ”efter progression”.

Tabell 3. Nyttovikter som används i den hälsoekonomiska modellen

Effekt	Nyttovikt
Progressionsfri överlevnad (PFS)	0,786
Efter progression	0,767

**TLV:s bedömning:** Eftersom livskvalitets-data är inhämtat från CheckMate-067-studien är de baserade på den relevanta patientpopulationen. Justeringar i nyttoavdragen har en mycket liten inverkan på resultatet.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset för Opdivo 100 mg är 13 042 kronor (AUP) och för Opdivo 40 mg 5 249 kronor (AUP). Priset för Yervoy är 40 323 kronor (AUP) för 50 mg.

De första fyra administreringstillfällena för kombinationsbehandlingen ges Opdivo 1 mg per kg i kombination med Yervoy 3 mg per kg var tredje vecka. I modellen väger patienterna i genomsnitt 79 kg. Detta innebär fem stycken vialer á 50 mg och två stycken vialer Opdivo á 40 mg för varje administrering av kombinationsterapi. Den totala behandlingkostnad per administrering är därmed 201 615 kronor för Yervoy och 10 498 kronor för Opdivo (inklusive kassation för båda behandlingarna). Efter tolv veckor upphör behandling med Yervoy och Opdivo doseras med 3 mg per kg en gång varannan vecka.

Enligt produktresumén administreras Opdivo monoterapi som infusion med en dosering om 3 mg per kg en gång varannan vecka, vilket innebär en genomsnittlig behandlingdos på 237 mg. Kostnaden per månad för behandling med Opdivo enligt denna doseringen är därmed 62 666 kronor.

22 EQ-5D är ett instrument som används för att skatta livskvalitet. Instrumentet innehåller fem frågor, där varje fråga har fem 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.

23 P. Dolan, "Modelling valuations for health states: the effect of duration," Health Policy, vol. 38, pp. 189-203, Dec 1996.

24 Burstrom K, Sun S, Gerdtham UG, Henriksson M, Johannesson M, et al. (2014) Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. Qual Life Res. 23(2): 431-442.



Kostnaden för de första 10 veckorna är därmed 848 452 kronor för behandling med kombinationsterapin och 187 998 kronor för Opdivo monoterapi. Skillnaden i kostnad mellan dessa behandlingar är därmed 660 454 kronor.

Enligt klinisk data kan det inte avgöras hur länge patienter bör behandlas med kombinationsterapin eller med Opdivo monoterapi. Företaget gör det därför möjligt att i modellen justera behandlingens längd. Patienter kan antingen behandlas till progression, där behandlingens kostnader och effekter ackumuleras under hela behandlingsperioden eller behandlas enligt en ”stoppregel”, där patienter som inte har progredierat slutar ackumulera behandlingens kostnader efter en fördefinierad tidpunkt.

I och med att patienter behandlas med en dosering per vikt, används eventuellt inte hela vialer. Detta innebär att kostnader för svinn kan tillkomma. Företaget har inkluderat kostnader för svinn i sitt grundscenari.

I den hälsoekonomiska modellen har företaget, för samtliga behandlingsalternativ, inkluderat effekten av behandling efter progression och de läkemedelskostnader som tillkommer för dessa behandlingar. Enligt den hälsoekonomiska modellen får en liten andel av de patienter som fått kombinationsbehandlingen vidare behandling i 2:a linjen. Däremot är det en mycket större andel patienter som fått Opdivo som 2:a linjens behandling. Detta innebär att kombinationsbehandlingen leder till lägre behandlingens kostnader i 2:a linjen i jämförelse med Opdivo.

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Övriga sjukvårdskostnader är inhämtade från svenska regionala prislistor. Resursutnyttjande till följd av behandling har företaget fått validerat av en svensk klinisk expert. Företaget har räknat med öppenvårdskostnader, slutvårdskostnader och även kostnader för efterföljande behandling.

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

Företaget antar att ungefär hälften av alla patienter, som progredierat på första linjens behandling med kombinationsterapin, inte får någon efterföljande behandling, Tabell 4. Nästan alla patienter som progredierar efter första linjens behandling med Opdivo monoterapi eller Yervoy monoterapi får efterföljande behandling.

Tabell 4. Efterföljande behandlingar efter progression på första linjens behandling

Första linjens behandling	Övriga behandlingar (andel patienter)	Yervoy (andel patienter)	Dacarbazine (andel patienter)	No treatment (andel patienter)
Opdivo	37%	35%	20%	9%
Yervoy + Opdivo	33%		17%	50%
Yervoy	70%		25%	5%

### 3.2.3 Biverkningar

Företaget har inkluderat både livskvalitetsförlust och kostnader till följd av biverkningar i den hälsoekonomiska modellen. Andelen patienter som får biverkningar till följd av kombinationsbehandlingen och Opdivo monoterapi är hämtat från CheckMate-067-studien. På

grund av att kombinationsbehandlingen är förenad med högre andel biverkningar är även biverkningskostnaderna högre än för jämförelsealternativet.

**TLV:s bedömning:** Kombinationsbehandlingen är förenad med betydligt fler biverkningar jämfört med Opdivo monoterapi. TLV har svårt att bedöma huruvida frekvensen av biverkningar som företaget använder i den hälsoekonomiska modellen återspeglas i verkligheten. Frekvensen för de olika biverkningarna har däremot ingen större påverkan på resultatet i företagets grundscenario varför TLV valt att bortse från detta.

Kostnaderna för behandling i andra linjen är beroende på 1:a linjens behandling. Kostnader för 2:a linjens behandling är lägre för kombinationsterapi än för Opdivo monoterapi vilket har en stor inverkan på resultatet i företagets grundscenario. Framförallt med avseende på att Yervoy som har en högre behandlingsskostnad inte är aktuell som 2:a linjens behandling efter första linjens behandling med kombinationsterapi.

Företaget visar en känslighetsanalys där andelen efterföljande behandlingar för respektive terapi i första linjen har estimerats av klinisk expert inom malignt melanom. Denna känslighetsanalys har en stor påverkan på resultatet och visar kostnaden per QALY för de fall att en större andel patienter som fått kombinationsterapi får behandling i andra linjen. Företaget anser att det är mer trovärdigt att utgå från observationella data från studien än antaganden som inte är baserade på faktisk data.

TLV har efter samtal med expert fått förståelsen om att andelen efterföljande behandlingar i CheckMate-067-studien inte stämmer överens med klinisk praxis och bedömer att en högre andel av patienterna som får kombinationsbehandlingen även borde få efterföljande behandling enligt företagets känslighetsanalys.

### 3.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har valt att inte inkludera indirekta kostnader i den hälsoekonomiska modellen. Detta på grund av att sjukdomens svårighetsgrad anses vara mycket hög i kombination med att den genomsnittliga åldern i modellen är 61 år och att endast ett fåtal patienter kan antas arbeta.

**TLV:s bedömning:** TLV anser att det är rimligt att anta att inga patienter kommer arbeta varför detta inte är inkluderat i den hälsoekonomiska analysen.

## 4 Resultat

---

### 4.1 Företagets grundscenario

Företaget antar i sin analys att:

- Patienter som behandlas med kombinationsbehandlingen och även jämförelsealternativet Opdivo monoterapi avbryter behandling vid en fördefinierad tidpunkt (stoppregeln).
- Att andelen patienter som får efterföljande behandlingar är inhämtade från CheckMate-067-studien.

#### 4.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i Modell 1 är 450 000 kronor, Tabell 5. I Modell 2 beräknar företaget att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är 146 000 kronor, Tabell 6.

Tabell 5. Resultat enligt företagets grundscenario enligt modell 1

	Kombinations- behandling	Opdivo	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 045 309 kr	626 766 kr	418 542 kr
Övrig behandlingkostnad	1 029 583 kr	1 118 403 kr	- 88 820 kr
Biverkningskostnader	56 204	7 403	48 801 kr
<b>Total kostnad</b>	<b>2 131 095 kr</b>	<b>1 752 572 kr</b>	<b>378 523 kr</b>
LY	5,471	4,346	1,13
QALY	4,192	3,346	0,85
<b>Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>447 748 kr</b>

Tabell 6. Resultat enligt företagets grundscenario enligt modell 2

	Kombinations- behandling	Opdivo	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 112 485 kr	755 734 kr	356 751 kr
Övrig behandlingkostnad	800 232 kr	1 000 809 kr	- 200 577 kr
Biverkningskostnader	65 637 kr	8 927 kr	56 710 kr
<b>Total kostnad</b>	<b>1 978 355 kr</b>	<b>1 765 470 kr</b>	<b>212 885 kr</b>
LY	6,22	4,33	1,88
QALY	4,83	3,37	1,46
<b>Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>145 714 kr</b>

#### 4.1.2 Företagets känslighetsanalyser

TLV presenterar endast känslighetsanalyser från företagets Modell 1, Tabell 7. Den variabel som har störst påverkan i företagets resultat är andelen patienter som får efterföljande behandling efter första linjens behandling med kombinationsterapi.

Tabell 7. Företagets Känslighetsanalyser enligt modell 1

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	10 år	280 703 kr	0,46	606 386 kr
	20 år	393 570 kr	1,18	334 139 kr
Behandlingslängd	Behandling till progression	339 531 kr	0,84	403 651 kr
Efterföljande behandling	Estimering av klinisk expert inom malignt melanom	643 741 kr	0,85	761 471 kr
	10% lägre kostnad	355 300 kr	0,845	420 278 kr

Procentuell minskning i läkemedelskostnad för både Opdivo och Yervoy	20% lägre kostnad	332 077 kr	0,845	392 808 kr
	30% lägre kostnad	308 854 kr	0,845	365 338 kr

## 4.2 TLV:s grundscenario

Till följd av den osäkerhet som råder i total överlevnad har TLV valt att inte presentera ett specifikt grundscenario. Vi presenterar istället resultatet i form av en diskussion kring de osäkerheter som råder kring överlevnaden.

Enligt den data som finns tillgänglig kring den totala överlevnaden för kombinationsbehandlingen, [-----] i jämförelse med Opdivo monoterapi. [-----] TLV kan därmed inte se att det finns stöd för att den modellerade överlevnaden återspeglar faktisk överlevnad på gruppnivå.

Det förefaller finnas en subgruppspopulation som svarar bättre på kombinationsbehandling än med Opdivo monoterapi. Därtill observerades skillnaden i progressionsfri överlevnad mellan kombinationsbehandling och Opdivo monoterapi främst hos patienter med ett lågt PD-L1 uttryck. Enligt TLV:s bedömning skulle en sådan subgrupp kunna uppvisa en behandling-kostnad som är rimlig i förhållande till dess effekt i jämförelse med om hela studiepopulationen är inkluderad. TLV:s uppfattning är dock att det för närvarande inte finns tillgång till tillförlitliga sätt att mäta PD-L1-uttryck i klinisk praxis. Enligt TLV:s experter i ärendet skulle kombinationsbehandling troligen på grund av biverkningsprofilen främst vara aktuellt för yngre patienter med aggressiv sjukdom.

Enligt CheckMate-067-studien visar kombinationsbehandlingen en signifikant skillnad i median progressionsfri överlevnad med 4,63 månader i jämförelse med Opdivo monoterapi. Det finns dock en osäkerhet kring värdet av måttet progressionsfri överlevnad vid behandling med immunoterapi, eftersom så kallad pseudoprogession<sup>25</sup> kan förekomma.

## 4.3 Budgetpåverkan

Företaget estimerar att [-----] patienter kommer behandlas år 2017. Företagets förväntade försäljning för kombinationsbehandlingen år 2017 är [-----] miljoner kronor.

**TLV:s bedömning:** TLV har fått uppfattningen att det kan finnas en subgruppspopulation som svarar bättre på kombinationsbehandlingen jämfört med Opdivo monoterapi. TLV bedömer därför att patientpopulationen kommer vara mindre än företagets estimerade prognos.

## 4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV anser att det mest relevanta jämförelsealternativet till kombinationsbehandlingen i den hälsoekonomiska analysen är Opdivo monoterapi. NT-rådet rekommenderar att Opdivo utgör förstahandsval vid nyinsättning av PD1-hämmare vid behandling av malignt melanom.

Till följd av de stora osäkerheter som råder kring [-----] av den totala överlevnaden mellan kombinationsbehandlingen och Opdivo monoterapi kan TLV inte dra slutsatsen att kombinationsbehandlingen har en [-----] i förhållande till Opdivo monoterapi på gruppnivå.

<sup>25</sup> Vid mätning enligt RECIST 1.1-kriterier mäts storleken av tumören. Detta innebär att det inflammatoriska svaret på behandlingen som ger en "svullnad tumör" kan misstolkas som progression även om patienten svarar på behandlingen.

Det kan dock finnas en subgruppspopulation som svarar bättre på kombinationsbehandling än med Opdivo monoterapi. Enligt TLV:s bedömning skulle en sådan subgrupp uppvisa en bättre kostnadseffektivitet i jämförelse med om hela patientpopulationen är inkluderad.

## 5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

---

Kombinationsbehandling med Opdivo och Yervoy för behandling av avancerat malignt melanom har utvärderats av NICE<sup>26</sup> och då bedömts som kostnadseffektiv gentemot Yervoy monoterapi. Utvärderingen bygger däremot inte på en jämförelse mot Opdivo monoterapi, vilket anses vara det mest relevanta jämförelsealternativet i Sverige. Den hälsoekonomiska analysen från NICE bygger på okända priser som förhandlats fram inom deras Patient Access Scheme.

Kombinationsbehandlingen har även utvärderats av det finska läkemedelsverket Fimea som bedömde att effekten av kombinationsbehandlingen var anspråkslös i förhållande till biverkningarna och kostnaderna.

## 6 Den etiska plattformen

---

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

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

---

<sup>26</sup> National Institute for Health and Care Excellence  
Dnr 2406/2016

## Bilagor

### Bilaga 1 - Patientkaraktistika för studien CheckMate-067

Tabell 9. Patientkaraktistika för studien CheckMate-067

	Nivolumab (n=316)	Nivo- lumab+ipilimumab (n=314)	Ipilimumab (n=315)
Medelålder	59	59	61
Kvinnor/män	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	31,6 % (n=100)	32,2 % (n=101)	30,8 % (n=97)
PD-L1 uttryck $\geq$ 5%	25,3 % (n=80)	21,7 % (n=68)	23,8 % (n=75)
PD-L1 uttryck $\geq$ 1%	59,4 % (n=171)	55,8 % (n=155)	59,2 % (n=159,2)

## Bilaga 2.

---

### Subgruppsanalys

Företaget har på TLV:s begäran, även inkommit med en subgruppsanalys där endast patienter med PD-L1 uttryck <1% från O67-studien analyserats, Figur 7 och Figur 8. Företaget har även gjort samma analys för patienter med PD-L1 uttryck <5%, Figur 9 och Figur 10. Samtliga patienter med PD-L1 uttryck <1% och <5% som behandlats med kombinationsterapi jämförs med samtliga patienter med PD-L1 uttryck <1% och <5% som behandlats med Opdivo monoterapi.

Vid ungefär [-----] kan vi se att Kaplan-Meier- kurvorna för den totala överlevnaden [-----] för kombinationsbehandlingen och Opdivo monoterapi för både patienter med PD-L1 uttryck <1% och <5%. Hos dessa subgrupper kan vi se att det finns en [-----] vad gäller [-----]. Den [-----] hos patienter med PD-L1 uttryck <1% jämfört med patienter med PD-L1 uttryck <5%.

Hos patienter med PD-L1 uttryck <1% lever ungefär [-----] patienter vid [-----] i jämförelse med Opdivo monoterapi, Figur 7.

Det är dock viktigt att poängtera att det idag inte finns ett standardiserat sätt inom klinisk praxis att mäta PD-L1 uttryck. Detta ökar problematiken kring att särskilja denna subgrupp från den totala patientpopulationen.

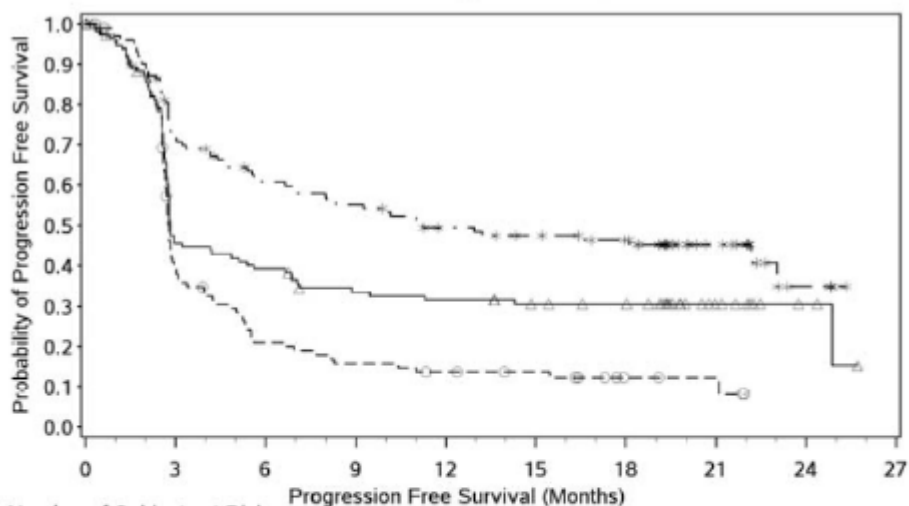
På grund av att studien endast är designad för att upptäcka skillnader i behandlingseffekt mellan kombinationsbehandling och ipilimumab monoterapi hos hela patientpopulationen innebär detta en osäkerhet i analyserna. Trots detta, finns det i CheckMate-067-studien en kliniskt relevant förbättring av effekt hos patienter med PD-L1 uttryck <1% som behandlas med kombinationsterapi. Enligt TLV:s bedömning skulle en sådan subgrupp uppvisa en bättre kostnadseffektivitet i jämförelse med om hela patientpopulationen är inkluderad.

Vid behov är det möjligt att uppdatera underlaget med en mer fullvärdig hälsoekonomisk bedömning av subgruppen.

Figur 7. Kaplan-Meier, OS för subgrupp med PD-L1 uttryck <1% från studien CheckMate-067

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

Figur 8. Kaplan-Meier, PFS för subgrupp med PD-L1 uttryck <1% från studien CheckMate-067



Number of Subjects at Risk										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	117	50	43	35	33	29	27	11	3	0
Nivolumab+Ipilimumab	123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
Ipilimumab	113	39	20	15	12	10	4	3	0	0

—■— Nivolumab (events : 77/117), median and 95% CI : 2.83 (2.76, 5.13)  
 - - -○- Nivolumab+Ipilimumab (events : 63/123), median and 95% CI : 11.24 (6.93, 23.03)  
 - - -△- Ipilimumab (events : 87/113), median and 95% CI : 2.79 (2.66, 2.96)

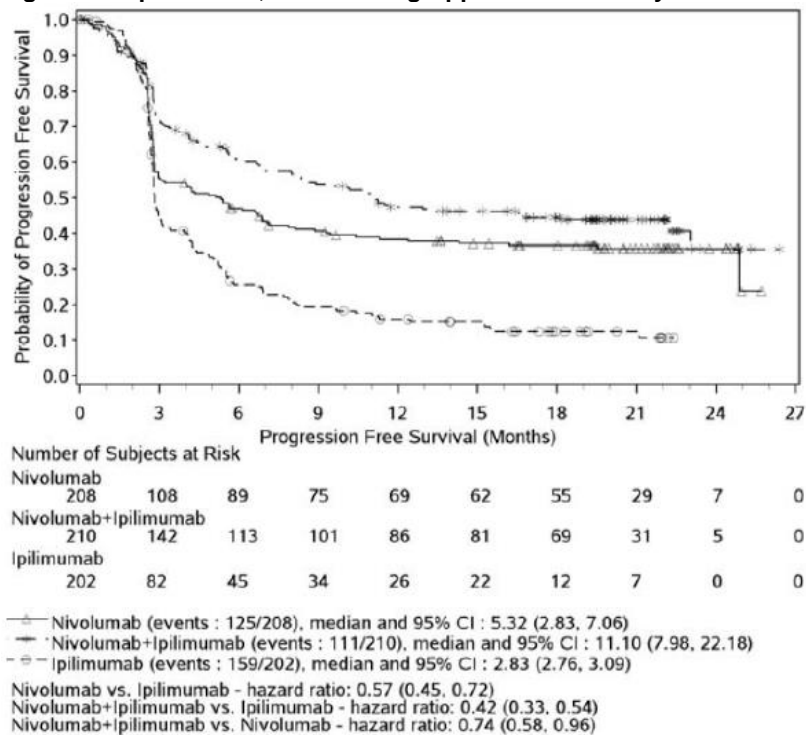
Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.65 (0.48, 0.88)  
 Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.39 (0.28, 0.54)  
 Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.60 (0.43, 0.84)



Figur 9. Kaplan-Meier, OS för subgrupp med PD-L1 uttryck <5% från studien CheckMate-067

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

Figur 10. Kaplan-Meier, PFS för subgrupp med PD-L1 uttryck <5% från studien CheckMate-067



Source: BMS, CA209-067 ad-hoc study

Abbreviations: PFS: Progression-free survival, PD-L1: Programmed death-ligand 1

Note: PD-L1 subgroups results are confidential BMS data and can't be publically published

## Bilaga 3

---

Nyligen inkomna data till TLV från den senaste uppföljningen.

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

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