

NT- rådet

Hälso- och sjukvårdsdirektörs-
nätverket

NT-rådets yttrande till landstingen gällande nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy) för behandling av avancerat melanom

NT-rådet rekommenderar landstingen

- Att använda Opdivo i kombination med Yervoy för behandling av patienter med avancerat malignt melanom som har uttryck av PD-L1 <1% i tumörcellerna när patienten bedöms tolerera den kombinerade behandlingen och förutsatt att en stoppregel på 22 månader tillämpas.
- Att i övriga fall avstå från användning av Opdivo i kombination med Yervoy

Bakgrund

Opdivo (nivolumab) som monoterapi eller i kombination med Yervoy (ipilimumab) är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.

NT-rådet har uppdragit åt TLV att i sitt klinikläkemedelsuppdrag göra en hälsoekonomisk värdering för behandling med kombinationen Opdivo och Yervoy.¹ I denna utvärdering bedömde TLV att det råder en mycket stor osäkerhet vad gäller överlevnadsvinsten för kombinationsbehandlingen jämfört med Opdivo monoterapi på gruppnivå, och presenterade endast en diskussion kring osäkerheterna. Samtidigt konstaterade TLV att det finns en subgrupp av patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1 där skillnaden i effekt mellan kombinationsbehandlingen och monoterapi med Opdivo är större än i hela patientgruppen. NT-rådet beställde därför en kompletterande hälsoekonomisk värdering av denna subgrupp².

Opdivo har varit föremål för en nationell upphandling enligt LOU, i vilken alla landsting deltagit. Upphandlingen har genomförts i samverkan mellan bl.a. landstingens förhandlingsdelegation, den gemensamma Marknadsfunktionen och i samråd med Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel. Avtal tecknades med båda företagen 151218. Landstingen har också sedan tidigare ett avtal med företaget gällande Yervoy

NT-rådets bedömning gällande Opdivo i kombination med Yervoy

Tillståndets svårighetsgrad:

Tillståndets svårighetsgrad bedöms som mycket hög (på en skala av mycket hög, hög, måttlig och liten).

Kommentar:

Avancerat malignt melanom är ett mycket allvarligt och livshotande tillstånd på kort sikt. Mediantid till progress med referensbehandlingen är cirka 3 månader.

Åtgärdens effektstorlek:

Effekt på överlevnad av tillägg av Yervoy till Opdivo i patienter med tumöruttryck av PD-L1 förefaller att saknas.

Effekten av tillägg av Yervoy till Opdivo i en subgrupp av patienter med uttryck av PD-L1 <1% i tumörcellerna bedöms som måttlig (på en skala av liten-måttlig-stor-muycket stor).

Kommentar:

TLV liksom företaget bedömer att Opdivo som monoterapi som det bästa jämförelsealternativet till kombinationen Opdivo och Yervoy. Data för denna jämförelse finns från en randomiserad, dubbelblind fas III-studie i 954 patienter (CHECKMATE-067). Mogna data för total överlevnad saknas. Den progressionsfria överlevnaden (PFS) från 18 månaders uppföljning var 11,5 månader (95% KI 8.9-16.7) för kombinationen och 6,9 månader (95% KI 4.3-9.5) för nivolumab monoterapi.

I en prespecificerad subgruppsanalys utvärderades patienter med tumöruttryck av PD-L1 <1%. I denna grupp ingick 353 patienter. TLV:s hälsoekonomiska värdering baserades på data från 18 månaders uppföljning. Dessa visade att patienter som behandlats med kombinationsbehandlingen hade en mediantid till progression (PFS) på 11,24 (6,93 – 23,03) 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)). Mogna data för total överlevnad saknas. En Kaplan-Meier-analys för total överlevnad vid 18 månader visade på en numerär fördel för kombinationsbehandlingen jämfört med Opdivo som monoterapi då kombinationsbehandlingen resulterade i att 11 procentenheter fler patienter levde vid 18 månader (HR = 0,73 (0,50 – 1,07)).

Sedan TLV genomfört sin hälsoekonomiska värdering, har företaget redovisat 24-månadersdata². En Kaplan-Meier-analys för total överlevnad vid 24 månader visade på en numerär fördel för kombinationsbehandlingen jämfört med Opdivo som monoterapi; 11 procentenheter fler patienter levde vid 24 månader, HR = 0,74 (0,52–1,06).

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 %).

Tillståndets sällsynthet

Denna rekommendation avser tillägg av Yervoy till behandling med Opdivo vid en mycket snäv indikation (motsvarande <100 patienter/år). Med avseende på denna grupp bedöms tillståndet som mindre vanligt.

Kommentar:

Storleken på patientpopulationen med avancerat melanom i Sverige är omkring 400-500 patienter (vanligt tillstånd). I den kliniska studien hade omkring en tredjedel av patienterna PD-L1-uttryck <1%, vilket skulle motsvara omkring 150 patienter. Med anledning av biverkningsrisken, bedöms dock omkring 50-60 patienter årligen vara aktuella för behandling med kombinationen Opdivo och Yervoy. Hur betalningsviljan påverkas av tillståndets sällsynthet måste emellertid bedömas i relation till den totala, möjliga användningen av Yervoy.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

På grund av mycket stor osäkerhet kring överlevnadsvinsten på gruppnivå har TLV inte presenterat något eget hälsoekonomiskt grundscenari för kombinationen Opdivo och Yervoy jämfört med Opdivo baserat på hela studiepopulationen. För subgruppen av patienter med PD-L1-uttryck <1% presenterar TLV kostnaden per QALY som ett spann på 490 000-900 000 kr under förutsättning att en stoppregel vid 22 månader används. Utan stoppregel uppskattar TLV att kostnaden per QALY är 1,2- 1,4 miljoner kr. Denna beräkning tar dock inte hänsyn till den prisreduktion på Yervoy och Opdivo som enligt avtal mellan landstingen och företagen och som sänker kostnaden per QALY ytterligare.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska bedömningen är måttlig (på en skala från låg, måttlig, hög till mycket hög).

Kommentar:

Den stora osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget beror på okunskap om framtida överlevnad för patienter som har behandlats med kombinationsbehandlingen och Opdivo som monoterapi. Utfallet av den hälsoekonomiska värderingen för subgruppen av patienter med PD-L1-uttryck <1% beror på antagande om stoppregel samt på antaganden gällande hur stor andel av patienterna som får efterföljande behandling, vilket gör kostnadseffektivitetsbedömningen osäker.

Sammanvägd bedömning

Den sammanvägda bedömningen baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fem relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och

Tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget, vilka bestämmer betalningsviljan och ställs i relation till Kostnadseffektiviteten.

Tillståndets svårighetsgrad anses mycket stor.

Åtgärden har en måttlig effekt på tillståndet i subgruppen av patienter med tumöruttryck av PD-L1 <1%.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget för åtgärdens effekt och den hälsoekonomiska värderingen är måttlig.

Kombinationen betraktas som kostnadseffektiv i subgruppen av patienter med tumöruttryck av PD-L1 <1% med hänsyn taget till tillståndets svårighetsgrad, sällsynthet, åtgärdens effektstorlek och underlagets tillförlitlighet.

NT-rådet har i sin bedömning tagit hänsyn till att landstingen har tecknat avtal om prisreduktion för både Opdivo och Yervoy.

På grundval av dessa överväganden rekommenderar NT-rådet landstingen att använda Opdivo i kombination med Yervoy i patienter med avancerat malignt melanom som har ett uttryck av PD-L1 <1% i tumörcellerna då patienten bedöms tolerera den kombinerade behandlingen och förutsatt att en stoppregel vid 22 månader tillämpas.

För NT-rådet,
Gerd Lärfars, ordförande

Referenser:

1. <http://tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-kombinationsbehandling-med-Opdivo-och-Yervoy-vid-hudcancer/>
2. Larkin et al, AACR 2017

Om NT-rådets beslut

<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/NT-radets-rekommendationer-grunder-till-beslut/>

Närvarande vid beslut: Lars Löf, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Anna Lindhé, Västra Götalandsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet

Jäv: Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet