



Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab) för behandling av avancerat melanom

NT-rådets yttrande till regionerna 2021-09-15

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Opdivo i kombination med Yervoy bör användas för vissa utvalda patienter med avancerat malignt melanom. Följande faktorer talar för kombinationsbehandling:
 - Gott allmäntillstånd
 - Förväntad god följsamhet till biverkningsuppföljning
 - PD-L1-uttryck <1 % i tumörcellerna och hög tumörbörda (förhöjt LD)
 - Förekomst av BRAF-mutation
 - Asymtomatisk hjärnmetastasering

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.

Åtgärdens effektstorlek är stor.

Tillståndet är mindre vanligt.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är hög.

Med anledning av resultaten i studien Checkmate-067, där långtidseffekter av behandling med kombinationen Opdivo och Yervoy visat positiva överlevnadsvinster i jämförelse med om läkemedlen givits som singelterapi, har NT-rådet ändrat sin rekommendation från 2017-04-07.

Studien visade statistiskt signifikant skillnad i den primära effektvariabeln total överlevnad mellan kontroll- och behandlingsgrupp. Då resultatet visar 5-årsöverlevnad på omkring 50 % kan behandlingen i vissa fall innebära bot för en patientgrupp där sjukdomen normalt är fortskridande och med kort förväntad överlevnad.

Inom ramen för regionernas samverkansmodell för läkemedel har nationella upphandlingar genomförts för samtliga nu godkända PD1- och PD-L1-hämmare. Avtal har tecknats som gäller från och med 2021-01-01. Avtalen innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald. För Yervoy finns sedan tidigare ett avtal om reducerat pris för regionerna.

Kombinationen betraktas som kostnadseffektiv med hänsyn taget till tillståndets svårighetsgrad, sällsynthet, åtgärdens effektstorlek och underlagets tillförlitlighet samt de upphandlade priserna.



Om läkemedlen

Opdivo (nivolumab) är monoklonal antikropp som blockerar T-cellernas PD-1 receptorer. Detta gör att T-cellerna kan aktiveras och angripa tumörceller, istället för att bli inaktiverade av tumörernas PD-L1- och PD-L2-ligander

Yervoy (ipilimumab) är en monoklonal antikropp som ökar antalet och aktiviteten hos de T-celler som har förmågan att döda cancerceller. Effekten på T-cellerna sker genom att binda till och blockera aktiviteten hos CTLA-4, ett protein som påverkar T-cellernas aktivitet.

Indikation som omfattas av denna rekommendation: Opdivo som monoterapi eller i kombination med Yervoy är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.

Indikationen fick marknadsföringsgodkännande i EU i maj 2016.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlen

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

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Avancerat malignt melanom är ett mycket allvarligt och livshotande tillstånd på kort sikt.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlen bedöms som stor (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

TLV bedömde i sitt hälsoekonomiska underlag från 2016 att Opdivo som monoterapi är 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). 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 Opdivo monoterapi.

I en prespecifierad 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)). 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-månadersdata. 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 %).

5-årsuppföljning av CHECKMATE-067

I samråd med nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) har den nationella vårdprogramgruppen för melanom gjort en medicinsk bedömning av den relativa långtidseffekten och säkerheten av Opdivo i kombination med Yervoy hos patienter med avancerat melanom. Behandling med Opdivo som monoterapi eller i kombination med Yervoy, visade signifikanta förbättringar i total överlevnad (OS) jämfört med endast Yervoy hos patienter med tidigare obehandlat avancerat melanom enligt 5-årsuppföljning från fas III CheckMate-067-studien. OS-frekvensen var vid 5 år: 52 % i Opdivo-plus-Yervoygruppen och 44 % i Opdivogruppen, jämfört med 26 % i Yervoygruppen.

Studien har uppdaterats på ASCO mötet juni 2021 med 6,5-årsuppföljning (abstract 9506). Median OS var för Opdivo plus Yervoy 72,1 mån, Opdivo 36,9 mån och Yervoy 19,9 mån. Dessa data är ännu inte publicerade.

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen

Osäkerheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Osäkerheten i den vetenskapliga dokumentationen bedöms av NT-rådet som låg då den bygger på randomiserad, dubbelblind fas III-studie i 954 patienter.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är mindre vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

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.

Storleken på patientpopulationen med avancerat melanom i Sverige är omkring 400–500 patienter (vanligt tillstånd). Omkring en tredjedel av patienterna har 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 presenterade inte TLV i underlaget från 2016 något eget hälsoekonomiskt grundscenario för kombinationen Opdivo och Yervoy jämfört med Opdivo baserat på hela studiepopulationen.



För subgruppen av patienter med PDL1-uttryck <1 % presenterade 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 vunnet 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 regionerna och företagen sänker kostnaden per vunnet QALY ytterligare.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen

Osäkerheten är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Den stora osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget som togs fram innan långtidsdata fanns publicerade berodde på okunskap om framtida överlevnad för patienter som har behandlats med kombinationsbehandlingen och Opdivo som monoterapi. Data finns nu som omfattar en längre tidsperiod. 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. Osäkerheten i kostnadseffektivitetsbedömningen anses fortfarande hög, men har minskat något mot bakgrund av längre uppföljningsdata.

Tidpunkter för revision av yttrandet

NT-rådets första yttrande för Opdivo i kombination med Yervoy publicerades 2017-04-07. Med anledning av uppföljningsresultaten i Checkmate-067 har rekommendationen uppdaterats. NT-rådet har nu tillsammans med NAC gjort en utvärdering av senaste studien och fastställt denna rekommendation som gäller från och med 2021-09-15.

Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)
[EPAR](#)

[Pivotal studie: CHECKMATE-067](#)
[Pivotal studie: CHECKMATE-067 \(5-årsuppföljning\)](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Maria Palmetun-Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Anna Lindhé, Västra regionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Torbjörn Söderström, Region Stockholm-Gotland; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.