

---

# NIVOLUMAB (OPDIVO)

---

ADJUVERENDE BEHANDLING AF  
MODERMÆRKEKRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

Nivolumab er som monoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft (melanom), med lymfeknudeinvolvering eller metastatisk sygdom, som har fået foretaget komplet resektion. Omkring 234 nye patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af BMS.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III-IV. I analysen sammenlignes behandling med nivolumab med observation (watch and wait).

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af nivolumab sammenlignet med observation.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige meromkostninger for nivolumab ca. 220.000 - 490.000 kr. per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af nivolumab som standardbehandling vil være ca. 37 - 63 mio. kr. per år.

## Konklusion

Amgros vurderer, at nivolumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation, når man udelukkende sammenligner omkostningerne til adjuverende behandling. Inkluderes omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, estimerer ansøger, at nivolumab er forbundet med store besparelser i efterfølgende behandling. Denne besparelse skyldes delvist behandlingens længde af efterfølgende behandling samt forskellen i behandlingsmix mellem de to sammenlignede alternativer. Ansøger antager således at prognosen for efterfølgende behandling er lige så god som for førstelinjebehandling af fremskredet eller metastatisk malignt melanom. Derudover antager ansøger, at prognosen er ens uanset hvilke lægemidler man behandler med i efterfølgende behandling. Amgros vurderer, at begge antagelser er meget tvivlsomme.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
PD-L1	Programmed death-ligand 1
RFS	Recurrence free survival
PRS	Post recurrence survival
OS	Overall survival
ITC	Indirect treatment comparison
SPC	Produktresumé
Kr.	Danske kroner
TTD	Time-to-discontinuation

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med nivolumab	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>7</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.1.1 Modelbeskrivelse	7
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	11

---

<b>3 Resultater</b>	<b>11</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	12
3.2.3 Ansøgers følsomhedsanalyser	13
3.2.4 Usikkerhed af resultaterne	13

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>14</b>
4.1 Ansøgers estimater	14
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	14
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	15

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>16</b>
---------------------	-----------

<b>6 referencer</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	BMS
Handelsnavn:	Opdivo
Generisk navn:	Nivolumab
Indikation:	Opdivo som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med modernærkekræft (melanom), med lymfeknudeinvolvering eller metastatisk sygdom, som har fået foretaget komplet resektion.
ATC-kode:	L01XC17

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	31-08-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	31-08-2018
Endelig rapport færdig:	08-10-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	38 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Line Brøns Jensen</b> Lianna Christensen Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

# 1 BAGGRUND

Nivolumab er som monoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft (melanom), med lymfeknudeinvolvering eller metastatisk sygdom, som har fået foretaget komplet resektion. BMS (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af nivolumab og har den 31.08.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af nivolumab som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III og IV i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af nivolumab som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med nivolumab med observation (watch and wait).

## 1.2 Patientpopulation

Modermærkekræft er en af de hyppigste kræftformer, med en årlig incidens på omkring 2.778 nye tilfælde i Danmark. Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt. Patienter, der er opereret for stadium III modermærkekræft (med spredning til lymfeknuder), har øget risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Risikoen afhænger bl.a. af hvor omfattende spredning til lymfeknuderne er. Patienter med spredning til lymfeknude (regionalt) er på grund af den øgede risiko for tilbagefald kandidater til adjuverende behandling(1).

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadium III og stadium IV modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation (watch and wait). Aktuelt er der intet tilbud om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi).

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016 blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III og 31 patienter med resektabel stadium IV modermærkekræft. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget vedrørende modermærkekræft, at et estimat for potentielle kandidater til adjuverende behandling vil ligge på omkring 150 – 200 patienter(1).

## 1.3 Behandling med nivolumab

### *Indikation*

Nivolumab som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft, med lymfeknudeinvolvering eller metastatisk sygdom, som har fået foretaget komplet resektion.

Nivolumab har i forvejen indikation til en række metastatiske kræftformer, inklusiv modermærkekræft, og er ifølge RADS behandlingsvejledning for metastatisk modermærkekræft:

- mulig førstelinjebehandling til patienter med metastatisk modermærkekræft som er PD-L1-positive (PD-L1>1 %).
- førstelinjebehandling i kombination med ipilimumab til patienter med metastatisk modermærkekræft som er PD-L1-negative (PD-L1<1 %).

### *Virkningsmekanisme*

Nivolumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons.

### **Dosering**

Nivolumab administreres med 3 mg/kg som intravenøs infusion over 60 minutter hver anden uge. Behandling stoppes enten ved progression, uacceptable bivirkninger eller efter 1 år.

### **1.3.1 Komparator**

Medicinrådet har defineret komparator som observation (watch and wait).

## **1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål**

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af adjuverende behandling med nivolumab sammenlignet med observation for populationen:

- Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId eller komplet reseceret stadium IV jf. AJCC version 8.

## **2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE**

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med nivolumab med behandling med observation for patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId eller komplet reseceret stadium IV jf. AJCC version 8.

Ansøger har i modellen inkluderet de sundhedsøkonomiske omkostninger ved adjuverende behandling med nivolumab sammenlignet med observation, hvilket er i overensstemmelse med protokollen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Derudover, har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandling ved tilbagefald.

### **2.1 Model, metode og forudsætninger**

#### **2.1.1 Modelbeskrivelse**

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population, samt efterfølgende behandling ved tilbagefald.

Patienter i modellen allokeres til enten adjuverende behandling med nivolumab eller til observation, hvorefter de overgår til recurrence-free survival (RFS). Ved tilbagefald af sygdom opstartes efterfølgende behandling, hvorfra tid i behandling og overlevelse antages at være tilsvarende nuværende metastatisk sygdom. Ansøger antager således at prognosen for efterfølgende behandling er lige så god som for førstelinjebehandling af fremskredet eller metastatisk malignt melanom. Derudover antager ansøger, at prognosen er ens uanset hvilke lægemidler man behandler med i efterfølgende behandling.

Nivolumab: RFS 15,3 måneder (hvoraf 8,9 måneder er aktiv behandling) → efterfølgende behandling.  
Observation: RFS 12,8 måneder → efterfølgende behandling.

Da ingen direkte sammenlignende head-to-head studier mellem nivolumab og observation foreligger, har ansøger anvendt indirekte evidens. Ansøger har udført en Bucher indirekte behandlingssammenligning (ITC) baseret på CheckMate-238(2) og CA184-029(3) studierne. CheckMate-238(2) sammenligner nivolumab mod ipilimumab, og CA184-029 studiet(3) sammenligner ipilimumab mod observation. Ipilimumab-armen i begge inkluderede studier fungerer således som et fælles sammenligningspunkt.

En andel af resecerede patienter vil, uanset adjuverende behandling, opleve sygdomstilbagefald. Ansøger estimerer at 20 % af patienter, behandlet adjuverende med nivolumab, modtager efterfølgende farmakologisk behandling(2). Andelen af patienter i observationsgruppen der oplever tilbagefald, og som modtager efterfølgende farmakologisk behandling estimeres til 80 %. Estimatet er baseret på interview med kliniske eksperter fremfor CA184-029 studiet(3), da behandlingsmulighederne er ændret væsentligt siden studiets afslutning.

Fordeling af hvilken efterfølgende behandling patienterne tilbydes er ligeledes estimeret ved CheckMate-238 for nivolumab og interview med kliniske eksperter for observation. Følgende efterfølgende behandling er inkluderet: ipilimumab i kombination med nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib i kombination med trametinib, og temozolomid. Behandlingslængden af efterfølgende behandling antages at være tilsvarende behandlingslængden for metastatisk malignt modermærkekræft uanset tidligere adjuverende behandling. Altså, er behandlingslængden af efterfølgende behandling ens for både nivolumab og observation.

### **Amgros' vurdering**

Da Medicinrådet udelukkende vurderer den kliniske merværdi af adjuverende behandling, og ikke den kliniske effekt af efterfølgende behandling ved tilbagefald, vurderer Amgros at analysen bør ændres til at tilsvare afgrænsningen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Amgros udarbejder derfor en analyse som kun inkluderer adjuverende behandling. Denne analyse vil blive præsenteret som Amgros' hovedanalyse.

Ansøgers model inkluderer muligheden for kun at inkludere meromkostninger forbundet med adjuverende behandling. Anvendes denne tilgang ændres patientforløbet til RFS → PRS (post-recurrence survival) → død. Forløbet for nivolumab og observation ændres således til:

Nivolumab: RFS 15,3 måneder (hvoraf 8,9 måneder er aktiv behandling) → PRS 3,6 måneder → død.  
Observation: RFS 12,8 måneder → PRS 5,3 måneder → død.

Ved denne tilgang er adjuverende nivolumab behandling forbundet med en absolut overlevelsesevinst på 0,8 måneder. Der gøres opmærksom på, at overlevelsedata er baseret på RFS fra et data-cut med minimum 18 måneders opfølgning, og at Medicinrådet har fundet overlevelsedata umodne og derfor ikke har kunne vurdere dette effektmål.

CheckMate-238(2) studiet rapporterer ikke på effektmålet OS, hvorfor ansøger har genereret et OS estimat baseret på en prædiktiv regressionsligning publiceret af Suci *et al.* 2018(4) på baggrund af en surrogatanalyse af 13 interferon studier og opdateret med data fra CA-184-029 (ipilimumab vs. placebo) og COMBI-AD (dabrafenib + trametinib vs. placebo) studierne. Studiet anvender hazard rationen for RFS til at estimere en hazard ratio for OS. Studiet konkluderede, at RFS kan anvendes som et surrogatmål for OS i studier, som undersøger adjuverende behandling af modermærkekræft. På baggrund af overstående regressionsligning estimerer ansøger OS for nivolumab til 18,9 måneder

Modellens estimater er, i mangel af direkte head-to-head studier, estimeret gennem indirekte analyse. Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er forbundet med stor usikkerhed, da der er usikkerhed omkring estimaterne pga. studieheterogenitet, herunder kriterier for stadieinddeling, selektionskriterier og bedømmelse af RFS. Amgros vurderer, at robustheden af ansøgers tilgang er meget begrænset, da overførbarheden af forholdet mellem HR for RFS og OS fra interferon behandling til nyere behandlingsregimer er diskutabel. Der findes således ikke evidens for, at ligningen er prædiktiv for sammenhængen mellem RFS og OS for nivolumab.

*Amgros accepterer modeltilgangen i mangel på solide data, men mener dog at den er forbundet med meget stor usikkerhed.*

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 5 år. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

#### **Amgros' vurdering**

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.



Amgros vurderer, at tidshorizonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen, eftersom behandlingstiden er maksimalt 12 måneder for adjuverende behandling.

*Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.*

### 2.1.3 Omkostninger

#### Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

#### Lægemedlomkostninger

Ansøger har for nivolumab, og efterfølgende behandlinger anvendt de anbefalede doser fra SPC'erne(5–9).

Behandlingslængden for nivolumab-armen og observation-armen er, som tidligere beskrevet, estimeret på baggrund af CheckMate-238(2) og CA184-029(3).

For efterfølgende behandling antager ansøger at den gennemsnitlige behandlingslængde for kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab er 7,3 måneder baseret på behandlingslængden for fremskredent moder-mærkekræft fundet i CheckMate-067 studiet(10). Behandlingslængden for pembrolizumab og kombinationsbehandling med dabrafenib + trametinib antages at svare til behandlingslængden for monoterapi nivolumab på 12,7 måneder fundet i CheckMate-067(10). Ansøger har anvendt denne tilgang pga. manglende adgang til gennemsnitlige estimater for pembrolizumab og dabrafenib + trametinib. For temozolomid antages behandlingslængden at være 3,55 måneder baseret på medianbehandlingslængden fra Middleton *et al.* 2000(11). Fordelingen af efterfølgende behandling er illustreret i nedenstående tabel:

*Tabel 1: Fordeling af efterfølgende behandling efter nivolumab og observation, %*

Efterfølgende behandling	Nivolumab	Observation	Kilde
Ipilimumab + nivolumab	21%	50%	CheckMate-238(2) og kliniske eksperter
Pembrolizumab	18%	25%	CheckMate-238(2) og kliniske eksperter
Dabrafenib + Trametinib	56%	20%	CheckMate-238(2) og kliniske eksperter
Temozolomid	5%	5%	CheckMate-238(2) og kliniske eksperter

Ansøger antager, at patienter der oplever tilbagefald kan blive genbehandlet med et lægemiddel med samme virkningsmekanisme, som det de modtog i den adjuverende behandling.

Tabel 2 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, AIP

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris (kr.)	Kilde
Nivolumab	40 mg/4 ml hætteglas	1 stk.	4.084,03	Medicinpriser.dk (Opdivo)
Ipilimumab	5 mg/ml 40 ml hætteglas	1 stk.	113.297,46	Medicinpriser.dk (Yervoy®)
Pembrolizumab	25 mg/ml 4 ml hætteglas	1 stk.	24.936,60	Medicinpriser.dk (Keytruda®)
Dabrafenib	50 mg kapsler	120 stk.	36.926,17	Medicinpriser.dk (Tafinlar "Orifarm")
Trametinib	0,5 mg tabletter	30 stk.	11.797,73	Medicinpriser.dk (Mekinist "Orifarm")
Temozolomid	5 mg kapsler	5 stk.	32,00	Medicinpriser.dk (Temozolomide "Accord")

### Administrations- og monitoreringsomkostninger

Ansøger har estimeret ressourceforbrug og enhedsomkostninger knyttet til administration af lægemidlerne ved at anvende DRG- og DAGS-takster. Omkostningerne til administration af lægemidlerne og observation er estimeret på baggrund SPC'er og input fra danske kliniske eksperter.

### Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger af grad  $\geq 3$ , som finder sted hos  $\geq 1$  % af patienterne i Check-Mate-238(2) og CA184-029 studiet(3). Ansøger har med hjælp fra kliniske eksperter estimeret hvor ofte bivirkningen resulterer i en indlæggelse på sygehuset. Enhedsomkostningen for håndtering af bivirkningerne har ansøger baseret på DRG- og DAGS-takster.

Tabel 3: Frekvens af bivirkninger

Bivirkning	Nivolumab	Observation	% som kræver indlæggelse
Diarre	1,5%	0,4%	10%
Udslæt	1,1%	0%	0%
ALAT-forhøjelse	1,1%	0%	0%

### Patientomkostninger

Patientomkostninger er inkluderet i modellen. Ansøger antager, at det inkrementelle tidsforbrug ved nivolumab er 60 minutter per infusion baseret på SPC'et(9). Tidsforbruget er værdisat til 180 kr. per time.

Ansøger antager, at der er forskel i antallet af besøg på afdelingen mellem de sammenlignede regimer, og patientomkostninger knyttet til behandling med nivolumab og transport er derfor inkluderet i analysen.

## Amgros' vurdering

### Lægemiddelomkostninger

Amgros vurderer at ansøgers estimater for lægemiddelpriser og behandlingstid for adjuverende nivolumab behandling er tilstrækkeligt begrundet.

Modellen antager, at patienter som oplever tilbagefald, modtager efterfølgende behandling i tilsvarende varighed som ved førstelinjebehandling af fremskredet eller metastatisk malignt modermærkekræft. Dette er ikke underbygget af kliniske data og har stor betydning for resultatet af ansøgers analyse. Amgros vurderer at tilgangen er tvivlsom og resulterer i bias til ansøgers fordel.

Ansøgers antagelser omkring behandlingstidderne for pembrolizumab og kombinationen af dabrafenib er tilsvarende behandlingstid for nivolumab i CheckMate-067(10) vurderes som en konservativ tilgang.

#### Øvrige omkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser omkring øvrige omkostninger virker rimelige.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet to følsomhedsanalyser for behandlingstid af efterfølgende behandling. Ændringerne er følgende:

- Behandlingstiddeestimer fra en NICE evaluering(12) af kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab, som inkluderer extrapolation af tid til diskontinuering (TTD). Overordnet er behandlingstidderne kortere end i hovedanalysen.
- Behandlingstiddeestimer fra CheckMate-238 studiets 18 måneders follow-up. Overordnet er behandlingstidderne væsentligt kortere end i hovedanalysen, grundet data-cut på 18 måneder.

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer at de to følsomhedsanalyser er relevante.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for nivolumab sammenlignet med observation på ca. 220.000 kr.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Resultat af ansøgers hovedanalyse, kr., diskonterede tal, AIP.

		Nivolumab	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	Adjuverende	447.542	0	<b>447.542</b>
	Efterfølgende behandling	172.141	423.917	<b>-251.776</b>
Sygehusomkostninger*		57.853	38.565	<b>19.288</b>
Patientomkostninger		6.167	823	<b>5.343</b>
<b>Totale meromkostninger</b>		<b>683.704</b>	<b>463.305</b>	<b>220.398</b>

\* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for nivolumab sammenlignet med observation på ca. 490.000 kr. Meromkostninger skyldes primært prisen på nivolumab.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 5.

Tabel 5: Resultat af Amgros' hovedanalyse, kr., diskonterede tal, AIP.

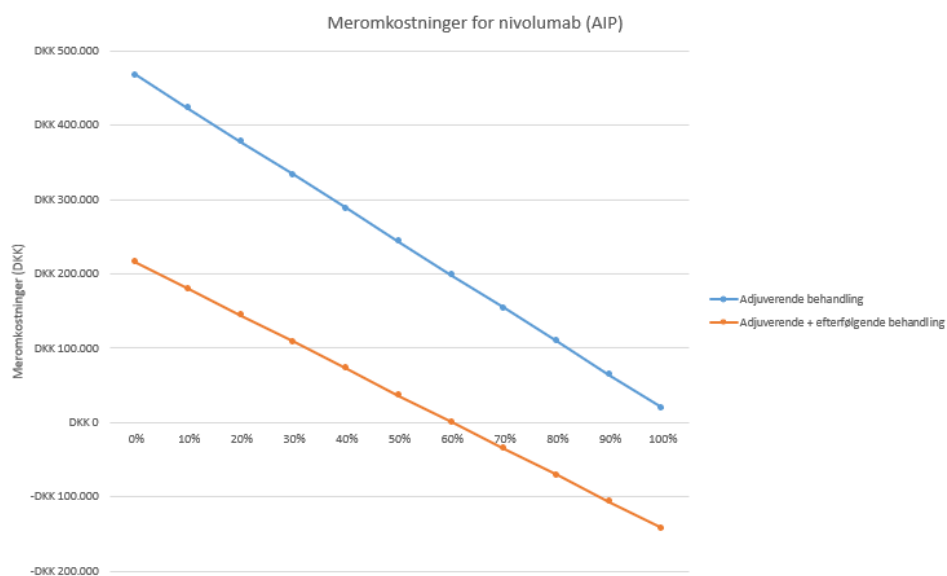
	Nivolumab	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	447.542	0	447.542
Sygehusomkostninger*	55.574	21.122	34.452
Patientomkostninger	6.167	823	5.343
<b>Totale meromkostninger</b>	<b>509.284</b>	<b>21.945</b>	<b>487.338</b>

\* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

### 3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på nivolumab har på meromkostningerne, har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer.

Figur 1: Gennemsnitlig meromkostninger per patient ved % prisrabat (AIP)



### 3.2.3 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i antagelser omkring behandlingsslængderne i hovedanalysen. Følgende følsomhedsanalyser er inkluderet:

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 6.

Tabel 6 Ansøgers følsomhedsanalyser, kr., diskonterede tal, AIP.

Følsomhedsanalyser	Meromkostninger
<b>Ansøgers hovedanalyse</b>	<b>220.398</b>
Behandlingslængde baseret på NICE evaluering	289.156
Behandlingslængde baseret på CheckMate-238 18 måneders follow-up	409.912

### 3.2.4 Usikkerhed af resultaterne

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger, da ændringer i behandlingsslængden af efterfølgende behandlingsregimer har stor betydning for meromkostningerne for nivolumab.

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at nivolumab vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Nivolumab bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Nivolumab bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimer

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Medicinrådet angiver i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft at 234 patienter i 2016 blev diagnosticeret med resektabel stadie III og 31 patienter med resektabel IV modermærkekræft. Ansøger har gennem interview med kliniske eksperter opsplittet stadie III patienterne på subkategorier, illustreret i tabel 7. Opsplitningen skyldes de kliniske eksperter vurdering af risikoen for tilbagefald er relativt lavere i stadie IIIA patienter end stadie IIIB og IIIC. De kliniske eksperter estimerer at ca. 40% af stadie IIIa vil blive behandlet med adjuverende behandling.

Tabel 7: Ansøgers estimat af antal nye patienter per subkategori per år.

	Stadie IIIA	Stadie IIIB	Stadie IIIC	Stadie IV
Antal patienter	146	64	24	31

Ansøger antager at 9 ud 10 resecerede patienter vil blive taget i betragtning til adjuverende behandling, baseret på interview med kliniske eksperter. Alt i alt estimerer ansøger at 163 patienter årligt kandiderer til adjuverende behandling med nivolumab. Ansøger antager, at 80 % af de kandiderende patienter vil modtage adjuverende nivolumab behandling, hvis nivolumab anbefales som standardbehandling og 0 % af patienterne vil modtage nivolumab, hvis nivolumab ikke anbefales som standardbehandling. I det første år (resten af 2018) antager ansøger, at kun 22 patienter behandles med nivolumab grundet gradvis optag og årets to resterende måneders salg.

Tabel 8: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab	22	130	130	130	130	0	0	0	0	0
Observation	141	33	33	33	33	163	163	163	163	163

#### Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer at ansøgers estimerer virker rimelige.

### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af nivolumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 37 mio. kr. per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 9.

Tabel 9: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. kr., ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	61,6	92,4	92,4	92,4	92,4
Anbefales ikke	55,5	55,5	55,5	55,5	55,5
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>6,1</b>	<b>36,9</b>	<b>36,9</b>	<b>36,9</b>	<b>36,9</b>

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse antagelser omkring efterfølgende behandling medfører en betragtelig risiko for at budgetkonsekvenserne bliver betydeligt underestimerede. Amgros udarbejder derfor en ny analyse som ekskluderer omkostningerne til efterfølgende behandling.

## 4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af nivolumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 62,8 mio. kr. per år. Budgetkonsekvenserne er meget usikre.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10.

Tabel 10: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. kr., ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	13,9	66,2	66,2	66,2	66,2
Anbefales ikke	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>10,5</b>	<b>62,8</b>	<b>62,8</b>	<b>62,8</b>	<b>62,8</b>

## 5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med nivolumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med observation.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på nivolumab og behandlingens længde af efterfølgende regimer. Meromkostningerne er derfor også følsomme over for behandlingens længde af efterfølgende regimer og prisen på nivolumab. Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

Overordnet estimerer Amgros, at nivolumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation, når man udelukkende sammenligner omkostningerne til adjuverende behandling. Inkluderes omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, estimerer ansøger, at nivolumab er forbundet med store besparelser i efterfølgende behandling. Denne besparelse skyldes delvist behandlingens længde af efterfølgende behandling samt forskellen i behandlingsmix mellem de to sammenlignede alternativer. Ansøger antager således at prognosen for efterfølgende behandling er lige god som for førstelinjebehandling af fremskreden eller metastatisk malign modermærkekræft. Derudover antager ansøger, at prognosen er ens uanset hvilke lægemidler man behandler med i efterfølgende behandling. Amgros mener begge antagelser er meget tvivlsomme.

En stor begrænsning ved det kliniske datagrundlag, som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model er, at det ikke belyser behandlingens længde af efterfølgende regimer. Amgros vurderer, at det er meget usikkert hvorvidt der opnås valide estimater for meromkostningerne for adjuverende og efterfølgende behandling.



## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft. 2018;1–14. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/9354/protokol-for-vurdering-af-den-kliniske-mervaerdi-af-nivolumab-til-adjuverende-behandling-af-modermaerkekraeft-v-11.pdf>
2. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1709030. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709030>
3. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(19):1845–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611299>
4. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II – III Melanoma Adjuvant Therapy. 2018;110:87–96.
5. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Yervoy. 2017;1–39. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_da-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_da-0.pdf)
6. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Temodal. 2017;1–39. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/temodal-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/temodal-epar-product-information_da.pdf)
7. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Mekinist. 2017;1–39.
8. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Keytruda. 2017;1–39. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_da.pdf)
9. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Opdivo. 2017;1–39. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_da.pdf)
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(1):23–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504030>
11. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000;18(1):158–158. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2000.18.1.158>
12. NICE. Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma | Guidance and guidelines | NICE. 2016 [cited 2018 Oct 9]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/resources>

