

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2021_040

Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08.06.22

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV OPDIVO

Hva er Opdivo?

For pasienter med kreft i spiserøret eller overgangen fra spiserør til magesekk kan ulik behandling være hensiktsmessig. For noen pasienter er det mest aktuelt med medikamentell behandling i kombinasjon med strålebehandling, også kalt kjemoradioterapi, før kreften blir operert bort. Etter operasjon finner man tegn til rester av kreftsykdom hos noen av disse pasientene. I dag følges disse pasientene opp for å overvåke om kreften kommer tilbake, og de får ikke noen legemiddelbehandling med mindre kreften kommer tilbake. Opdivo er et legemiddel som øker immunforsvarets evne til å angripe kreftceller. Opdivo kan gis til disse pasientene for å redusere risiko for tilbakefall av kreftsykdommen. Denne typen behandling kalles for adjuvant behandling. Adjuvant behandling er tilleggsbehandling og har som formål å angripe resterende kreftcellene og dermed redusere risikoen for tilbakefall.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Ved kreft i spiserøret og overgangen mellom spiserør og magesekk vil 1 av 4 pasienter leve 5 år etter diagnosen er stilt. Det vanligste symptomet på spiserørskreft er økende svelgevansker.

Hvem kan få behandling med Opdivo?

Pasienter med kreft i spiserør eller i overgangen mellom spiserør og magesekk som har fått både medikamentell behandling og strålebehandling før operasjon, og som fortsatt har gjenværende sykdom etter operasjon kan få behandling med Opdivo. Behandling med Opdivo gis som infusjon på sykehus hver 4. uke i opptil ett år.

Hvilken nytte har Opdivo?

Opdivo øker immunforsvarets evne til å angripe kreftceller som kan redusere risikoen for tilbakefall av kreften. På den måten kan Opdivo holde pasienter fri for kreftsykdom eller forsinke utvikling av kreftsykdommen.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten og risikoen ved behandling med Opdivo for den aktuelle pasientgruppen etter kjemoradioterapi og kirurgi er undersøkt i en klinisk studie. I studien ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med Opdivo eller med placebo (juksemedisin). Det har ikke gått lang nok tid for at studien kan si noe om behandling med Opdivo gjør at pasientene lever lengre. Resultatene fra studien viser imidlertid at pasientene som fikk Opdivo ser ut til å ha en gjennomsnittlig lengre sykdomsfri periode uten tilbakefall av kreft (sykdomsfri overlevelse), enn pasientene som kun fikk placebo. I løpet av studieperioden hadde 268 av 532 pasienter (50 %) som fikk Opdivo tilbakefall eller de døde, mens 171 av 262 pasienter (65 %) som fikk placebo hadde tilbakefall eller de døde. Effektdataene fra studien for totaloverlevelse var umodne og av den grunn ikke tilgjengelig ennå, noe som betyr at mer data trenges å bli samlet inn før en eventuell effekt av Opdivo på totaloverlevelse sammenlignet med placebo kan fastslås.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er kreft i spiserøret og den gastroøsofageale overgangen? Du kan lese om sykdommen på helsenorge.no [[Helsenorge - Spiserørskreft](#)]

Legemiddelfirmaet Bristol Myers Squibb (BMS) har laget en modell for å estimere hvordan behandling med Opdivo påvirker sykdommen og livskvaliteten til de aktuelle pasientene. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet BMS har laget. Studien viser at Opdivo kan forhindre at kreften kommer tilbake etter at den er fjernet ved kirurgi i det tidsrommet som er studert. Samtidig er det mange andre faktorer som også påvirker sykdommen. Vi har vurdert en rekke forutsetninger som BMS har gjort for å forutsi hvor god effekt pasientene har av Opdivo over tid. Legemiddelverket mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandling med Opdivo vil ha for norske pasienter over tid. Det er fordi dokumentasjonen og studiene har noen svakheter, blant annet er det usikkert om behandling med Opdivo gjør at pasientene lever lengre.

Hva koster Opdivo?

BMS har satt prisen på Opdivo slik at en måneds behandling koster om lag 67 000 kroner (maksimal utsalgspris på apotek inkludert merverdiavgift). Det foreligger imidlertid en rabattert pris på Opdivo, men denne er hemmelig fordi legemiddelindustrien anser slike rabatter som forretningshemmeligheter. I tillegg kommer kostnader knyttet til administrasjon av legemiddelet samt oppfølging hos spesialist og/eller fastlege og behandling av bivirkninger. Siden det er forventet at pasienter som får Opdivo har lavere risiko for å få tilbakefall vil man forvente lavere kostnader for etterfølgende behandling for de som får Opdivo.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Opdivo har lavere risiko for tilbakefall av kreft i spiserøret og overgangen mellom spiserør og magesekk. Effekten er god i studiens oppfølgingsperiode (median oppfølging i studien var på ca. 3 år), men vi vet lite om langtidseffekten. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad. Legemiddelprisen per pasient er om lag 67 000 kroner (maksimal utsalgspris på apotek inkludert merverdiavgift) per måned. Det tilsvarer rundt 803 000 kroner for ett års behandling med Opdivo. For å vurdere forholdet mellom nytte og kostnad ved bruk av Opdivo må vi regne ut både hvor mange «gode leveår»¹ behandling med Opdivo gir sammenlignet med det som anses å være dagens standardbehandling av de aktuelle pasientene, og kostnadsforskjellen mellom behandlingsalternativene. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. I gjennomsnitt kan en pasient som får behandling med Opdivo regne med å få 1,19 ekstra «gode leveår». Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk er i live med mindre pasienten har perfekt livskvalitet, noe som ikke er tilfellet ved spiserørskreft. Vi har beregnet at kostnaden for å få et «godt leveår» ved behandling med Opdivo, vil være rundt 410 000 kroner².

¹ På fagspråket kalles dette kvalitetsjusterte leveår (QALY)

² Dette basert på pris for Opdivo (uten merverdiavgift) før 01.06.22 som var ca 26 000 NOK for et hetteglass på 24 ml. Maksimalprisen på Opdivo ble endret 01.06.2022 fra NOK 32 145,80 til 33 447,10

Hvem avgjør om Opdivo skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av legemidler som finansieres av spesialisthelsetjenesten (sykehusene), er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fattet den endelige beslutningen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet nivolumab (Opdivo). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Opdivo i henhold til bestilling ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb (BMS).

Pasientgrunnlag i Norge

I 2020 fikk 486 personer kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen i Norge. Av disse er det ca. 27 pasienter som er aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab hvert år.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at den aktuelle pasientpopulasjonen som får dagens standardbehandling (observasjon) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALYs.

Behandling i norsk klinisk praksis

Per dags dato finnes det ingen adjuvant behandling ved kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen. Det betyr at dagens behandling er «vent og se» som innebærer at pasientene ikke får noen legemiddelbehandling, men at pasientene observeres og kontrolleres for et mulig tilbakefall av sykdommen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget er hovedsakelig basert på den randomiserte, dobbeltblindete fase 3 studien CheckMate 577. Data for totaloverlevelse (OS) var ikke tilgjengelige ved siste datakutt. Median sykdomsfri overlevelse (median DFS) ved en median oppfølgingstid på 32,2 måneder, var 22,4 måneder (95% KI: 17,0-33,5) for behandling med nivolumab og 10,4 måneder (95% KI: 8,3-13,9) for behandling med placebo. Hasard ratio (HR) var 0,67 (96,4% KI: 0,55-0,81). I fravær av tilstrekkelige modne OS-data fra studien ble nederlandsk registerdata (IKNL) anvendt for modellering av dødelighet etter tilbakefall av sykdommen. Det er usikkert når data på OS foreligger, men BMS forventer resultater på OS i [REDACTED].

Sikkerhet

Bivirkningsprofilen til nivolumab er godt kjent og beskrevet i flere kliniske studier. De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene inkludert i analysen er fatigue, diaré, kløe, utslett, artralgi og økt aspartat aminotransferase (ASAT).

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert for de endepunktene det finnes data for.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til BMS, bortsett fra følgende:

- Feil ved aldersjustering av nyttevekter er rettet.

- Legemiddelkostnader til nivolumab baseres på det minst ressurskrevende doseringsregimet (dvs. 480 mg hver 4. uke). Dette påvirker ikke legemiddelkostnadene, men fører til færre infusjoner og dermed lavere administrasjonskostnader per behandlingssyklus.
- Framskrivning av DFS er endret fra Piecewise Gompertz med et knutepunkt ved 6-måneder til Piecewise Gompertz med et knutepunkt ved 3-måneder for begge behandlingsarmer.
- Behandlingsandeler ved etterfølgende behandling (11,7 % 5FU + CIS; 8,7 % CAP + OX; og 79,6 % FOLFOX) er endret til 30 % CAP + OX og 70 % FOLFOX.
- Administrasjonskostnaden for nivolumab er endret fra 2 511 til 3 129 NOK.
- Pakningspris av kalsiumfolinat er endret fra 398 NOK til 3 319 NOK (maksimal AUP uten mva.) for å samsvare med prisen til legemiddelet som er tilgjengelig i markedet.
- Kostnaden ved monitorering av behandling er endret fra 5 406 til 2 790 NOK per behandlingssyklus.
- Enhetskostnaden for pasientens og pårørendes tidsbruk og kostnaden for transport er endret fra henholdsvis 474 og 572 NOK til henholdsvis 450 (2 x 225) og 726 NOK.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient Diskonterte tall.

	Nivolumab	W&W	Differanse
Totale kostnader (NOK)	801 380	312 366	489 014
Totale QALYs	4,82	3,63	1,19
Totale leveår	6,01	4,52	1,48
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			409 611
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			330 074

NOK – norske kroner, W&W – «vent og se», QALY – kvalitetsjusterte leveår.

Beregninger er basert på legemiddelpriser før 01.06.22. Dette basert på pris for Opdivo (uten merverdiavgift) før 01.06.22 som var ca 26 000 NOK for et hetteglass på 24 ml. Maksimalprisen på Opdivo ble endret 01.06.2022 fra NOK 32 145,80 til 33 447,10 Legemiddelverket har ikke gjort nye beregninger. Prisendringen berører ikke LIS-prisene som legges til grunn av beslutningstaker.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for behandling med nivolumab sammenlignet med «vent og se» (observasjon):

- 409 611 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med legemiddelpriser pr mai 2022 (maksimal AUP uten mva.).
- [REDAKERT] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP uten mva.).
- 330 074 NOK per vunnet leveår med legemiddelpriser pr mai 2022 (maksimal AUP uten mva.).
- [REDAKERT] NOK per vunnet leveår med rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP uten mva.).

BMS sin basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i BMS sin analyse er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2. Resultater fra firmaets analyse.

	Nivolumab	W&W	Differanse
Totale kostnader (NOK)	769 449	245 404	524 045
Totale QALYs	4,77	3,55	1,22
Totale leveår	5,83	4,35	1,48
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			429 884
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			354 305

NOK – norske kroner, W&W – «vent og se», QALY – kvalitetsjusterte leveår

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 12,4 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva. pr mai 2022) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret ca. ■■■ millioner NOK.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 12,9 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva. pr mai 2022) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret på ca. ■■■ millioner NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Pasienter med kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangen som har fått neoadjuvant behandling og fullstendig reseksjon, men som likevel har gjenværende patologisk sykdom, har en dårlig prognose og en høy risiko for tilbakefall. Det finnes per dags dato ingen behandlinger i adjuvant setting for denne pasientpopulasjonen. I mangel av OS-data tar modelleringen utgangspunkt i data for DFS fra studien og registerdata fra Nederland. I den helseøkonomiske modellen resulterer adjuvant behandling med nivolumab i 1,48 flere leveår enn komparator.

Legemiddelverket anser gevinsten i DFS for nivolumab som vist i CheckMate 577 som overbevisende, men det er en usikkerhet knyttet til andel pasienter som vil være sykdomsfrie utover 3 år, siden det foreløpig er begrensede data for pasienter som er fulgt opp over en så lang tidsperiode. En robust sammenheng mellom utfallsmålet DFS og totaloverlevelse er foreløpig ikke dokumentert ved adjuvant behandling av kreft i spiserør og den gastroøsofageale overgangen. Før det foreligger OS-data fra studien vil den estimerte overlevelsesgevinsten med nivolumab være assosiert med høy usikkerhet. I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER om lag 410 000 NOK (maksimal AUP uten mva.). IKER-basert på gjeldende LIS-priser er ca. ■■■ NOK.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
VURDERING AV OPDIVO.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE.....	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING	14
1.2 KREFT I SPISERØR OG DEN GASTROØSOFAGEALE OVERGANGEN	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	16
1.4 ADJUVANT BEHANDLING AV KREFT I SPISERØR ELLER DEN GASTROØSOFAGEALE OVERGANGEN.....	16
1.4.1 <i>Behandling med nivolumab</i>	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	17
1.4.3 <i>Komparator</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	24
3.3 KOMPARATOR	26
3.4 UTFALLSMÅL	27
3.4.1 <i>Effekt</i>	27
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	37
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	39
4 ØKONOMISK ANALYSE	43
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	43
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	44
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	44
4.2 RESULTATER.....	51
4.2.1 <i>Firmaets basecaseanalyse</i>	51
4.2.2 <i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	51
4.2.3 <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	53
4.2.4 <i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	55
5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	56

6	OPPSUMMERING	57
	REFERANSER.....	59
	APPENDIKS 1: PLOTT, FIGURER OG TABELLER FOR AIC/BIC VERDIER FOR DFS I BEGGE BEHANDLINGSARMENE.....	62
	APPENDIKS 2: VURDERINGER.....	68
6.1	VURDERING AV REGISTERDATA (IKNL)	68
6.2	VURDERING AV ENDEPUNKT	71
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREKNINGER	72
	APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER.....	76
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	<i>76</i>
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	<i>76</i>
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....</i>	<i>79</i>
	6.3.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	80
	6.3.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten	80
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	82

LOGG

Bestilling:	ID2021_040: Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb (BMS)	
Preparat:	Opdivo	
Virkestoff:	Nivolumab	
Indikasjon:	Som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.	
ATC-nr:	L01F F01	
Prosess		
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	28-07-2021	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-03-2021	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10-09-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	02-11-2021	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	25-10-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	25-10-2021 02-11-2021	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	29-10-2021 15-12-2021	
Rapport ferdigstilt:	08-06-2022	
Saksbehandlingstid:	272 dager hvorav 47 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 225 dager.	
Saksutredere:	Johan Mikkeltorg Moss Angeliki Louiza Politi Kristie van Lieshout Ingrid Johanne Bettum Tove Ragna Reksten	
Kliniske eksperter:	Ghazwan Al-Haidari Hatlevoll, Ingunn	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis).		

Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

5FU	5-Fluorouracilnatrium
AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
ASAT	Aspartat aminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian information criterion
BMS	Bristol-Myers Squibb
CAP	Kapcitabin
CIS	Cisplatin
DFS	Sykdomsfri overlevelse
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	EuroQol 5-Dimensions 3-level
FOLFOX	5FU, OX og Kalsiumfolinat
HR	Hasard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
OX	Oksaliplatin
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TTD	Time to discontinuation (tid til seponering av behandling)
TTR	Time to recurrence (tid til tilbakefall)
W&W	Watch and Wait «vent og se»

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Statens legemiddelverk fikk etter beslutning i Bestillerforum (22.03.2021) i oppdrag å vurdere bruk av nivolumab til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere gjennomgått neoadjuvant kjemoradioterapi. Disse pasientene har gjennomgått fullstendig reseksjon, men blir diagnostisert med residual patologisk sykdom etter reseksjon. I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Adjuvant behandling er tilleggsbehandling etter primærbehandling for å redusere risiko for tilbakefall av tumor. Dagens standardbehandling er «vent og se».

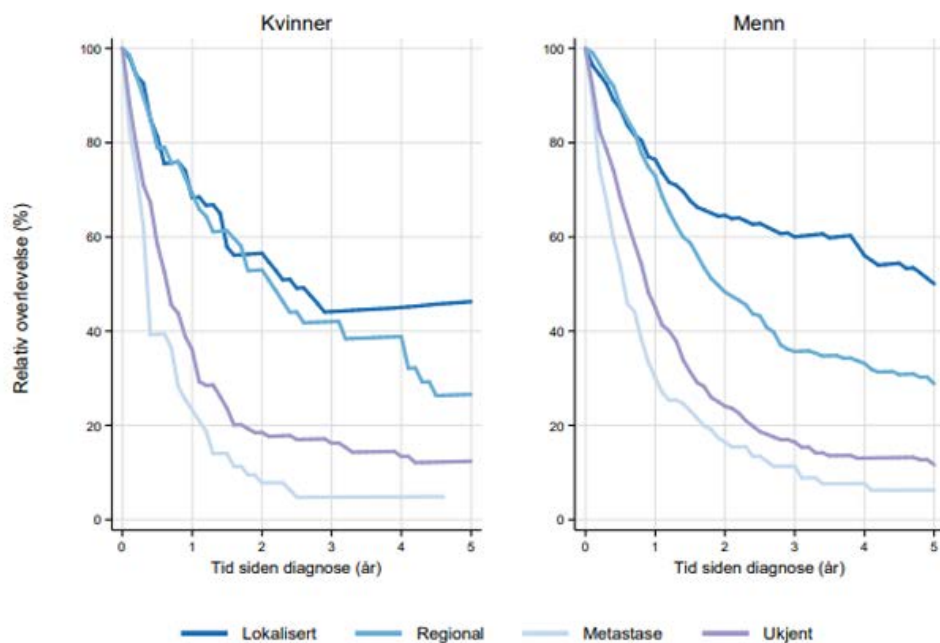
Legemiddelverkets vurdering er basert på innsendt dokumentasjon fra Bristol-Myers Squibb (BMS). BMS har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen levert inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor nivolumab sammenliknes med placebo («vent-og-se»). I denne analysen vurderes pasienter med den aktuelle indikasjonen og på bakgrunn av data fra studien CheckMate 577, som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT).

1.2 KREFT I SPISERØR OG DEN GASTRØSOFAGEALE OVERGANGEN

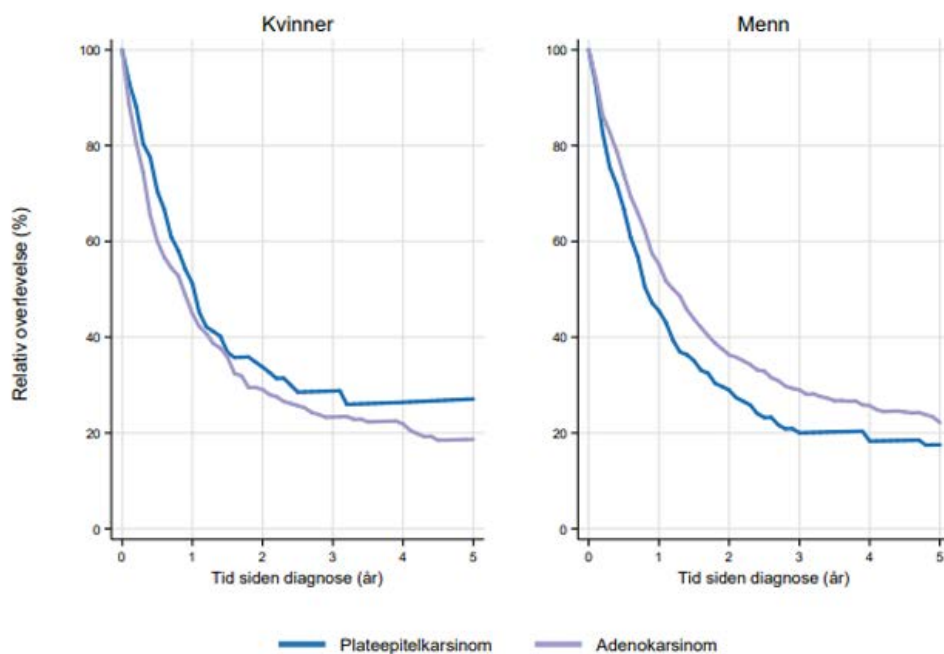
I 2020 fikk 359 personer kreft i spiserøret og 127 personer fikk kreft i den gastroøsofageale overgangen i Norge. Kreft i spiserøret og den gastroøsofageale overgangen er vanligere hos menn enn hos kvinner. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 70 år. Insidensen har vært svakt økende siden starten av 90-tallet, men kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt mener kurver flater ut de siste årene. Kjente risikofaktorer er tobakk, brennevin, overvekt, høyt kolesterol, høyt inntak av fett og rødt kjøtt. Det vanligste symptomet ved kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangene er dysfagi (problemer med å spise og svelge). Andre symptomer kan være oppkast av ufordøyd mat, langvarige reflukssymptomer, vekttap, slimdannelse og redusert allmenntilstand (1-3).

Kreft i spiserøret og den gastroøsofageale overgangen deles inn etter histologi i adeno- og plateepitelkarsinomer. Diagnosen stilles ved histologisk bedømmelse av biopsi tatt ved endoskopi. Ca. 1/5 av tilfellene med spiserørskreft er plateepitelkarsinomer og ca. 4/5 er adenokarsinomer i Norge. Kreft i den gastroøsofageale overgangen er som regel adenokarsinomer og deles inn etter Siewerts klassifikasjon (type I-III) der type I og II behandles som spiserørskreft og type III som magekreft. Kreftsykdommen kan deles inn i 4 stadier, avhengig av hvor dypt svulsten vokser og grad av spredning til lymfeknuter og eventuell spredning til andre organer. Pasienter med adenokarsinomer viser en yngre pasientpopulasjon enn pasienter med plateepitelkarsinomer (fra 50 års alder vs. fra 60 års alder) (1, 2, 4).

Dette er en alvorlig kreftform der ca. 25% av pasientene lever 5 år etter diagnosetidspunktet, og utgjør 1 % av alle kreftformer. Relativ overlevelse for mannlige og kvinnelige pasienter med spiserørskreft fordelt på stadium er vist i Figur 1 og fordelt på histologi i Figur 2.



Figur 1: Relativ overlevelse spiserørskreft fordelt på stadium (3)



Figur 2: Relativ overlevelse spiserørskreft fordelt på histologi (3)

Kirurgi er indisert hos ca. 30% av pasientene og ca. 18% av disse får cellegift og stråleterapi, også kalt kjemoradioterapi, før kirurgi (2).

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil være voksne pasienter med kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangen, og som har gjenværende sykdom etter tidligere mottatt kjemoradioterapi etterfulgt av operasjon. Disse utgjør om lag 22 pasienter årlig i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgrad. Nærmere omtale finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger

Beregning av alvorlighetsgrad for den aktuelle pasientpopulasjonen ut ifra dagens standardbehandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 QALY.

1.4 ADJUVANT BEHANDLING AV KREFT I SPISERØR ELLER DEN GASTROØSOFAGEALE OVERGANGEN

1.4.1 Behandling med nivolumab

- **Indikasjon:**

Nivolumab har flere indikasjoner, men den aktuelle for denne metodevurderingen er som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.

- **Virkningsmekanisme:**

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2-ligander (5).

- **Dosering:**

Anbefalt dose og infusjonstid:

- o 240 mg nivolumab administrert som intravenøs infusjon annenhver uke i løpet av 30 minutter, eller
- o 480 mg nivolumab hver 4. uke i løpet av 30 minutter de første 16 ukene, etterfulgt av 480 mg nivolumab hver 4. uke i løpet av 30 minutter.

For adjuvant behandling er maksimal behandlingsvarighet med nivolumab 12 måneder (5). Man bør være oppmerksom på immunrelaterte bivirkninger.

- **Bivirkninger:**

De vanligste bivirkningene ($\geq 10\%$) av nivolumab som monoterapi er fatigue (46 %), muskel- og skjelettsmerter (31 %), diaré (26 %), kvalme (24 %), hoste (24 %), utslett (24 %), dyspné (18 %), kløe (18 %), redusert appetitt (18 %), forstoppelse (17 %), abdominalsmerter (16 %), øvre luftveisinfeksjon (16 %), artralgi (15 %), feber (14 %), oppkast (14 %), hodepine (13 %) og ødem (11 %). Hovedandelen av bivirkningene er milde til moderate (grad 1 eller 2).

Immunrelaterte bivirkninger som immunrelatert pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og nyredysfunksjon, endokrinopati, hudbivirkninger, myokarditt eller andre immunrelaterte bivirkninger er som regel milde nok til å behandles med kortikosteroid, dosejustering og seponering. Det er sjeldent nødvendig med permanent seponering (5).

For utfyllende informasjon om nivolumab henvises det til preparatomtalen til Opdivo (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft, utgitt av Helsedirektoratet i 2020 (3). Det er ikke beskrevet noen behandling i retningslinjene for pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen, på dette tidspunktet. I retningslinjene bemerkes det at nytte av planmessig kontroll ikke er dokumentert med henblikk på tilbakefall av sykdommen etter avsluttet kurativ behandling.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, får ikke den aktuelle pasientpopulasjonen adjuvant behandling per dags dato, men pasientene følges opp med hensyn til tilbakefall. Under samtaler med de kliniske ekspertene viser det seg at det er ulik praksis i norske sykehus for når kontrollene finner sted. Kontroller utføres regelmessig kun det første året ved enkelte sykehus, eller i opptil 5 år etter operasjonen ved andre sykehus. Videre oppfølging kan også tas i regi av fastlege.

De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med informerer om at risiko for tilbakefall etter 5 år er svært liten. Pasientene som får tilbakefall, blir vurdert for etterfølgende behandling. For en nærmere beskrivelse av etterfølgende behandling se kapittel 3.2.

1.4.3 Komparator

Nivolumab vurderes som monoterapi til voksne pasienter med kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangen, og som har gjenværende sykdom etter tidligere å ha fått neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av operasjon. Som nevnt over bekrefter de kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med at det per dags dato ikke er noen andre behandlinger tilgjengelige i adjuvant setting for denne pasientgruppen. Dette betyr at ingen behandling («vent og se») vil erstattes av nivolumab i den aktuelle behandlingslinjen i norsk klinisk praksis, dersom nivolumab blir besluttet innført i Norge. Legemiddelverket mener derfor at relevant komparator for denne metodevurderingen er «vent og se» (dvs. ingen behandling). Dette samsvarer med hva BMS har valgt som komparator i sin basecase.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er den randomiserte, internasjonale, dobbeltblindete, placebokontrollerte fase III studien CheckMate 577. Studien sammenlignet adjuvant behandling med nivolumab mot placebo hos pasienter med resektert stadie II eller III kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen som hadde residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi (6). Den samme studien ligger også til grunn for markedsføringstillatelsen til nivolumab for adjuvant behandling av kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen. BMS har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Data for totaloverlevelse (OS) fra CheckMate 577 var ikke modne ved siste datakutt og møtte ikke det prespesifiserte signifikansnivået på $p=0,003$.

Første dokumentasjonspakke ble mottatt 10-09-2021 med modell basert på datakutt fra juli 2020. 15-12-2021 mottok Legemiddelverket oppdatert modell med datakutt fra 18-02-2021.

I fravær av OS-data anvendes data fra et nederlandsk register, «integraal kankercentrum nederland» (IKNL), i den innsendte helseøkonomiske modellen for estimering av overlevelse i residiv helsetilstanden. En vurdering av dette registeret er beskrevet i Appendiks 2: Vurdering av registerdata (IKNL).

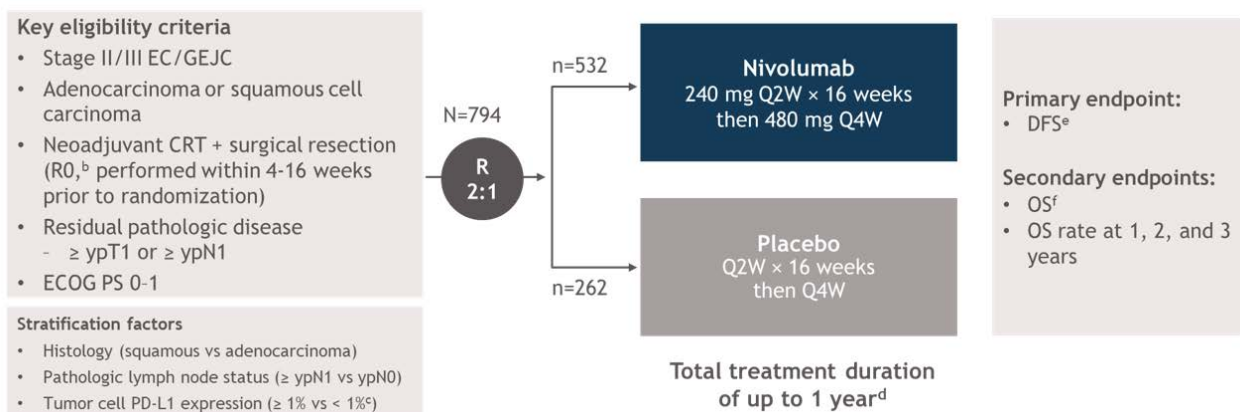
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen:

Tabell 3. Oversikt over relevant, innsendt studie

Studie (akronym, id nr.)		CheckMate 577; fase III, randomisert, dobbeltblindet, internasjonalt (NCT02743494)
Populasjon		Voksne pasienter ≥ 18 år med diagnostisert stadium II/III adeno- eller plateepitelkarsinom i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangen, som har fullført preoperativ kjemoradioterapi etterfulgt av kirurgi og ble diagnostisert med gjenværende sykdom etter fullstendig kirurgisk fjerning av tumor ($n=794$). Studiepopulasjonen ble begrenset til å kun inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen (dvs. ECOG grad 0-1).
Intervensjon		Nivolumab: 240 mg hver 2. uke i 16 uker etterfulgt av 480 mg hver 4. uke. Maksimal behandlingstid var 1 år.
Sammenlikning/ kontrollarmen		Placebo («vent og se»)
Primære utfallsmål		Sykdomsfri overlevelse (DFS)
Sekundære utfallsmål		Totaloverlevelse (OS)

Studiepopulasjonen i CheckMate 577 ble begrenset til å kun inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen (dvs. ECOG grad 0-1). Inkluderte pasienter ble randomisert 2:1 til å få henholdsvis nivolumab eller placebo. Pasientene ble stratifisert etter PD-L1 uttrykk i kreftceller ($\geq 1\%$ eller $< 1\%$, ubestemt, eller kunne ikke bli evaluert), patologisk lymfeknutestatus ($\geq \text{ypN1}$ eller ypN0) og histologisk type (platecellekarsinom eller adenokarsinom). Det primære utfallsmålet, sykdomsfri overlevelse (DFS), var definert som tid fra randomisering til første hendelse eller død. Studiedesignet til CheckMate 577 er illustrert i Figur 3



Figur 3 Studiedesign CheckMate 57. Kilde (innsendt dokumentasjon). ^bPatients must have been surgically rendered free of disease with negative margins on resected specimens defined as no vital tumor present within 1 mm of the proximal, distal, or circumferential resection margins; ^c $< 1\%$ includes indeterminate/nonevaluable tumor cell PD-L1 expression; ^dUntil disease recurrence, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent; ^eAssessed by investigator, the study required at least 440 DFS events to achieve 91% power to detect an average HR of 0.72 at a two-sided α of 0.05, accounting for a pre-specified interim analysis; ^fThe study will continue as planned to allow for future analysis of OS. CRT: chemoradiotherapy; DFS: disease-free survival; ECOG: Eastern Cooperative group; EC: esophageal cancer; GEJC: gastroesophageal junction cancer; OS: overall survival; PD-L1: programmed death ligand 1; PS: performance status; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; ypTNM: post-neoadjuvant tumor, node, metastasis

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

CheckMate 577 har et godt studiedesign. Det er en styrke at studien er dobbeltblindet, randomisert og har inklusjonskriterier som i stor grad er relevante for metodevurderingen. Studien inkluderer kun pasienter med ECOG-status 0-1. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at pasienter med ECOG-status 0-1 og enkelte med ECOG-2 er aktuelle for å starte behandling med nivolumab som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi. Størrelsen på studiepopulasjonen er en styrke. En sammenligning av pasientpopulasjonene i studien og norsk klinisk praksis er beskrevet i appendiks 2, kapittel 6.1 Vurdering av registerdata (IKNL). I studien er det stratifisert for PD-L1 uttrykk, patologisk lymfeknute status og histologi.

Sykdomsfri overlevelse kan være en gevinst for pasienter i seg selv, men totaloverlevelsen er det viktigste endepunktet for en kurativ behandling. BMS har beskrevet korrelasjon mellom sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse. Dette er beskrevet i appendiks 2, kapittel 6.2 Vurdering av endepunkt.

Legemiddelverket anser det som en betydelig svakhet at det ikke foreligger resultater på totaloverlevelse. Det er usikkert når data på OS foreligger, men BMS forventer resultater på OS i [REDACTED].

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Medianalder for pasienter med kreft i spiserøret og den gastroøsofageale overgangen er 70 år. Blant menn er de fleste pasientene i aldersgruppen 70-79 år ved diagnose, mens blant kvinnene er de fleste pasientene i aldersgruppen 70-89 år (2). Gjennomsnittsalder for pasienter som er aktuelle for adjuvant behandling er 64 år ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Pasientens allmenntilstand, vurdert etter ECOG-status⁴, er veiledende for behandlingsvalg. Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter kontaktet av Legemiddelverket tilsier at pasienter med ECOG status 0-1 vil være aktuelle for behandling, samt enkelte med ECOG-2 kan vurderes for behandling. De kliniske ekspertene mente at pasienter med ECOG 3-4 ikke er aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med ser man en økning i kreft i spiserør og i den gastroøsofageale overgangen på internasjonalt nivå, men nasjonal statistikk indikerer en nedgang i disse krefttypene i Norge de siste årene. Nedgangen er likevel ikke av en størrelse som gir grunnlag til å konkludere at antall pasienter vil reduseres de nærmeste årene.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientkarakteristika ved baseline fra studien CheckMate 577 er oppsummert i tabellen under. En sammenligning mellom studiepopulasjon i CheckMate 577, nederlandske registerdata (IKNL) og norsk klinisk praksis er vist i Appendiks 2.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

⁴ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død».

Tabell 4. Pasientkarakteristika i CheckMate 577 ved baseline (6).

Characteristic	Nivolumab (N = 532)	Placebo (N = 262)
Median age (range) — yr	62 (26–82)	61 (26–86)
Male sex — no. (%)	449 (84)	222 (85)
Race — no. (%)†		
White	432 (81)	216 (82)
Asian	83 (16)	34 (13)
Black	7 (1)	2 (<1)
Other	10 (2)	9 (3)
Not reported	0	1 (<1)
Geographic region — no. (%)		
Europe	202 (38)	101 (39)
United States or Canada	167 (31)	88 (34)
Asia	77 (14)	29 (11)
Rest of the world‡	86 (16)	44 (17)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	308 (58)	156 (60)
1	224 (42)	106 (40)
Disease stage at initial diagnosis — no. (%)		
II	179 (34)	99 (38)
III	351 (66)	163 (62)
Not reported	2 (<1)	0
Tumor location at initial diagnosis — no. (%)		
Esophagus	320 (60)	155 (59)
Gastroesophageal junction	212 (40)	107 (41)
Histologic type — no. (%)¶		
Adenocarcinoma	376 (71)	187 (71)
Squamous-cell carcinoma	155 (29)	75 (29)
Other	1 (<1)	0
Tumor-cell PD-L1 expression at trial entry — no. (%)		
<1%	374 (70)	196 (75)
≥1%	89 (17)	40 (15)
Indeterminate or could not be evaluated	69 (13)	26 (10)
Pathological lymph-node status at trial entry — no. (%)**		
≥ypN1	305 (57)	152 (58)
ypN0	227 (43)	109 (42)
Not known	0	1 (<1)
Pathological tumor status at trial entry — no. (%)**		
ypT0	31 (6)	16 (6)
ypT1 or ypT2	202 (38)	106 (40)
ypT3 or ypT4	296 (56)	140 (53)
Not known	3 (<1)	0

* Percentages may not total 100 because of rounding. ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group, and PD-L1 programmed death ligand 1.

† Race was reported by the patients.

‡ The “rest of the world” category comprised Argentina, Australia, Brazil, Israel, Mexico, and Turkey.

§ ECOG performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

¶ One patient in the nivolumab group had a histologic type of “other” (protocol deviation).

|| In most patients, tumor-cell PD-L1 expression was determined with the use of the PD-L1 IHC 28–8 pharmDX assay (Dako, Agilent Technologies) from a tumor tissue specimen obtained from the patient after completion of chemoradiotherapy. However, tumor tissue from 40 patients was quantifiable only before chemoradiotherapy.

** Pathological lymph-node status and tumor status are classified according to the criteria of the seventh edition of the *Cancer Staging Manual* of the American Joint Committee on Cancer.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Denne helseøkonomiske analysen vurderer bruk av nivolumab til adjuvant behandling av pasienter med kreft i spiserøret eller den gastrosofageale overgangen som har fått neoadjuvant kjemoradioterapi etterfulgt av operasjon. Populasjonens karakteristika i den helseøkonomiske modellen er basert på studien CheckMate 577 med enkelte justeringer basert på uttalelser fra kliniske eksperter BMS har vært i kontakt med (se Tabell 5).

Tabell 5. Pasientkarakteristika som inngår i den helseøkonomiske modellen.

Pasientkarakteristika	Klinisk dokumentasjon fra CheckMate 577	Uttalelser fra norske kliniske eksperter (kontaktet av BMS)	Inputvariabel i modellen
Median alder, år	62	63	63
Andel menn, %	85	84	84
Gjennomsnittlig vekt, kg	72	76	76
Kroppsoverflate, m ²	Ikke rapportert	1,93	1,93

Ved modellstart er alder 63 år, kroppsvekt 76 kg, kroppsoverflate 1,93 m² og 84 % av pasientene er menn. Kroppsvekten på 76 kg og en gjennomsnittlig høyde på 179 cm for menn og 166 cm for kvinner brukes i beregningen av kroppsoverflate via Dubois formel. Kroppsoverflate brukes i beregningen av legemiddelkostnader for etterfølgende behandlinger. Kjønnfordeling og startalder er relevant for beregning av bakgrunnsdødelighet. Startalder i modellen er også knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen, med gradvis reduserte nyttevekter jo eldre pasientene i modellen blir (se Kapittel 3.4.3).

Legemiddelverkets vurdering

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at pasientene i CheckMate 577-studien samsvarer med norsk klinisk praksis når det gjelder pasientkarakteristika, men påpeker en mulig lavere andel med plateepitelkarsinom (ca. 25%), noe lavere andel personer med asiatisk opphav og noe høyere alder i norsk pasientgruppe. I tillegg informerer de kliniske ekspertene at pasienter med ECOG status 0-1, og enkelte med ECOG status 2, vil være aktuelle for nivolumab, mens studien inkluderte kun pasienter med ECOG status 0-1. Legemiddelverket mener dette er en svakhet for overførbarhet av innsendt klinisk dokumentasjon til norsk klinisk praksis, da effekt av behandling kan variere basert på sykdomsbyrde og funksjonsstatus. Pasientpopulasjonen i studien er noe yngre enn den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge. Legemiddelverket vektlegger det som positivt at andelen adenokarsinom og plateepitelkarsinom i studien i stor grad gjenspeiler det som er forventet å se i norsk klinisk praksis. Basert på klinikerinnspill mener Legemiddelverket at populasjonen i studien og i den helseøkonomiske modellen stort sett gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon og godkjent indikasjon.

Legemiddelverket har valgt å akseptere startalder i modellen i vår hovedanalyse da den er omtrent tilsvarende det som er forventet i den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Effekten av en endring til en litt høyere startalder i modellen er vist i scenarioanalyser.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Nivolumab forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale (5), med en maksimal behandlingsvarighet på 12 måneder (se kapittel 1.4.1). Kliniske eksperter kontaktet av Legemiddelverket påpekte at de ville velge det minst ressurskrevende regimet, dvs. 480 mg hver 4. uke fra behandlingsstart, forutsatt at det er like effektivt som 240 mg annenhver uke de første 16 ukene.

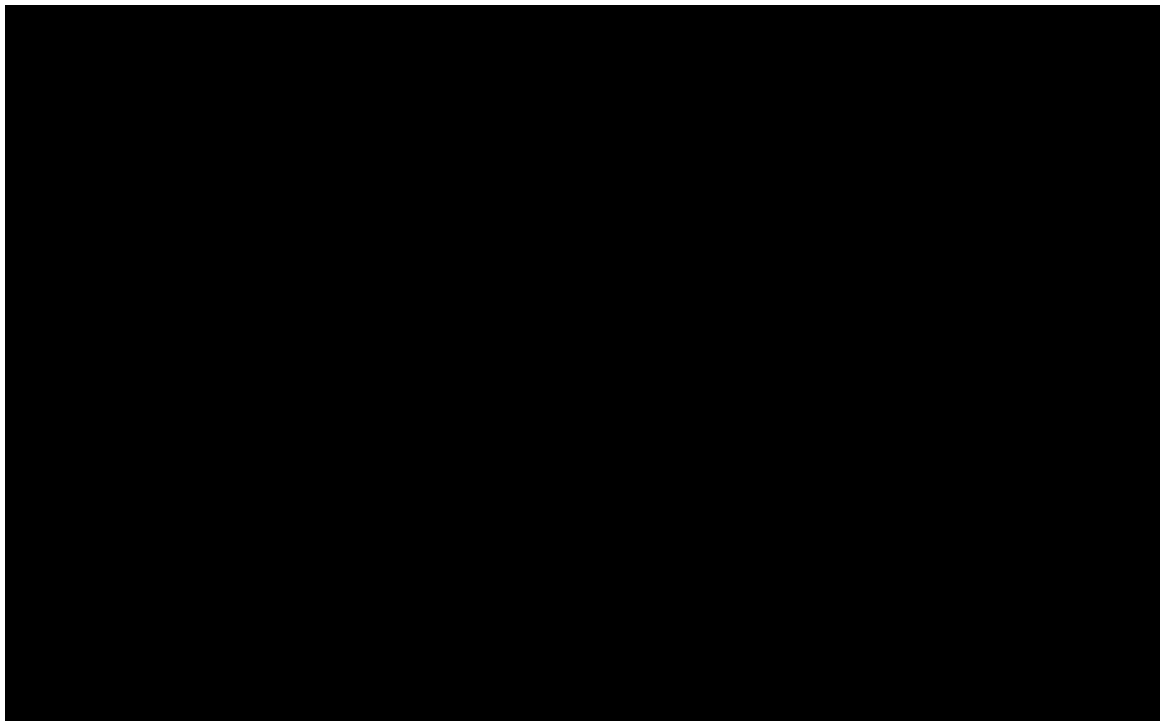
Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at om lag 75 % av pasientene med gjennomgått kirurgi og kjemoradioterapi får etterfølgende behandling etter residiv i norsk klinisk praksis i dag. For de pasientene som får etterfølgende behandling, har ekspertene anslått følgende fordeling:

- FOLFOX (5-Fluorouracilnatrium, + oksaliplatin + kalsiumfolinat): ca. 65-70 %
- CAP + OX (kapecitabin + oksaliplatin): ca. 24-30 %
- Andre regimer: ca. 1-5 %.

Pasienter som er HER2-positiv (ca. 12-15 %) vil få trastuzumab i tillegg til kjemoterapi. De kliniske ekspertene anslår også at ca. 70 % av pasientene vil få andrelinjebehandling og ca. 50 % av pasientene vil få tredje linjebehandling ved metastatisk sykdom.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i intervensjonsarmen i CheckMate 577 fikk nivolumab administrert i henhold til godkjent preparatomtale (5). Pasientene fikk 240 mg som intravenøs infusjon hver 2. uke i 16 uker etterfulgt av 480 mg hver 4. uke. Behandlingen fortsatte frem til tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet eller til samtykke ble trukket tilbake. Median behandlingsvarighet var 10,1 (0,03-14,2) måneder for intervensjonsarmen og 9 (0,03-15) måneder i komparatorarmen. Kaplan-Meier (KM)-kurvene for behandlingsvarighet (TTD) er vist i Figur 4. Av de som fikk nivolumab hadde 458 av 532 (86,1 %) relativ doseintensitet på 90 % til < 110 % (7).



Figur 4. Kaplan-Meier kurver for TTD og DFS for ITT-populasjonen fra CheckMate 577. Kilde: (innsendt dokumentasjon).⁵

I intervensjonsarmen fikk 30 % av pasientene etterfølgende behandling som bestod av systemisk behandling, radioterapi og kirurgi. I komparatorarmen var tilsvarende tall 42 %. Den vanligste etterfølgende systemiske behandlingen var FOLFOX (fluoroaracil+oksaliplatin+kalsiumfolinat) i begge behandlingsarmer. Oversikt over etterfølgende behandling er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Oversikt over etterfølgende behandlinger (6).

Therapy	Nivolumab (N = 532)	Placebo (N = 262)
<i>no. of patients (%)</i>		
Patients with any subsequent therapies	157 (30)	111 (42)
Radiotherapy	43 (8)	41 (16)
Surgery	28 (5)	20 (8)
Systemic therapy	125 (23)	89 (34)
Immunotherapy	4 (<1)	19 (7)
Targeted therapy	13 (2)	11 (4)
Other systemic anticancer therapy/chemotherapy	123 (23)	85 (32)

⁵ Foreløpig sladdet siden BMS har kjøpt dataene, men kontraktfestet at registerdata fra Nederland (IKNL) og Sverige (NREV) ikke skal publiseres offentlig.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Intervensjonen i modellen er nivolumab med samme dosering som i CheckMate 577. En antagelse om 100 % doseintensitet er benyttet i modellen. I tillegg er det lagt inn en behandlingsstopp etter 12 måneder. Behandlingsvarighet i modellen er basert på tid til seponering av behandling (TTD, time to discontinuation) data fra CheckMate 577, se Figur 4 for KM-dataene. KM-data for TTD er tilgjengelig for hele behandlingsperioden med nivolumab, og det er dermed ikke behov for ekstrapolering. For en nærmere beskrivelse av modellering av etterfølgende behandlinger henvises det til Kapittel 4.1.2.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er rimelig å legge behandlingsvarighet fra studien med en maksimal behandlingstid på 12 måneder til grunn i modellen. I CheckMate 577-studien var det noen pasienter (4,5 %) som hadde en behandlingstid som oversteg ett år (som følge av doseutsettelse i forbindelse med bivirkninger), men det forventes en maksimal behandlingstid på 12 måneder i norsk klinisk praksis. Dette er i samsvar med anbefalingene i preparatomtalen til nivolumab.

Legemiddelverket foretrekker å basere legemiddelkostnader på den observerte relative doseintensiteten i studien siden den forventes å gjenspeile klinisk praksis bedre, men forventer at en endring ikke ville ha påvirket inkrementell kostnad-effekt-ratio (IKER) siden vi antar ingen deling av hetteglass i analysen. Legemiddelverket velger, basert på klinikerinnspill samt at EMA har gjort vurderinger på at de to godkjente doseringsregimene er likeverdige (7), det minst ressurskrevende doseringsregimet av nivolumab i sin hovedanalyse (dvs. 480 mg hver 4. uke for hele behandlingen). Dette påvirker ikke legemiddelkostnadene, men fører til færre infusjoner og dermed lavere administrasjonskostnader per behandlingssyklus.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ifølge behandlingsretningslinjene er det ingen behandling ved kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen etter neoadjuvant kjemoterapi og kirurgi i norsk klinisk praksis per dags dato. Dagens standardbehandling er med andre ord «vent og se». De kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter dette.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Komparator i CheckMate 577 var placebo. Antall pasienter som fikk etterfølgende behandling i komparatorarmen, er vist i Tabell 6.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Komparator i den innsendte helseøkonomiske analysen er «vent og se».

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar «vent og se» (placebo) som komparator. Dette er i samsvar med norsk klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

BMS hadde opprinnelig sendt inn studieresultatene fra CheckMate 577 med datakutt fra 12. mai 2020. Etter forespørsel fra Legemiddelverket har BMS sendt inn en ny modell med studieresultatene fra datakuttet 18. februar 2021. Det første datakuttet (12. mai 2020) blir brukt til å vise KM-kurver for histologi, subgruppe analyse og til sammenligning med det andre datakuttet. Det andre datakuttet (18. februar 2021) blir brukt i øvrige vurderinger, analyser og helseøkonomisk modell.

BMS har ikke levert nye KM-kurver for subgrupper basert på siste datakutt, men informerer om at nivolumab fortsatt viser tilsvarende effekt på hasard ratio (HR) for sykdomsfri overlevelse for flere av subgruppene ved siste datakutt (18. februar 2021).

Totaloverlevelse (OS) er sekundærendepunkt i studien CheckMate 577. Det er ikke oppgitt data på OS i innsendt dokumentasjon og det er usikkert når data på OS foreligger. Ved tidspunkt for første datakutt var ikke OS dataene modne (49,6% av de totale OS-hendelsene ble observert vs. 65,0% planlagte OS-hendelser (299)), og oppfylte ikke den forhåndsspesifiserte grensen for å erklære statistisk signifikans ($p=0,003$). OS resultater ble derfor ikke frigitt av studiens data monitoreringskomite. BMS forventer resultater på OS i [REDACTED].

Innsendt klinisk dokumentasjon

Median oppfølgingstid ved det andre datakuttet var 32,3 måneder og median DFS var 22,4 måneder (95 % KI: 17,0-33,6) i nivolumab-armen og 10,4 måneder (95 % KI: 8,3-13,9) i placeboarmen (se Tabell 7). En oppsummering av effektdata og KM-kurver fra CheckMate 577 vises i tabeller og figurer under.

Tabell 7. Oppsummering av effektdata fra CheckMate 577, datakutt fra 18. februar 2021 (5)

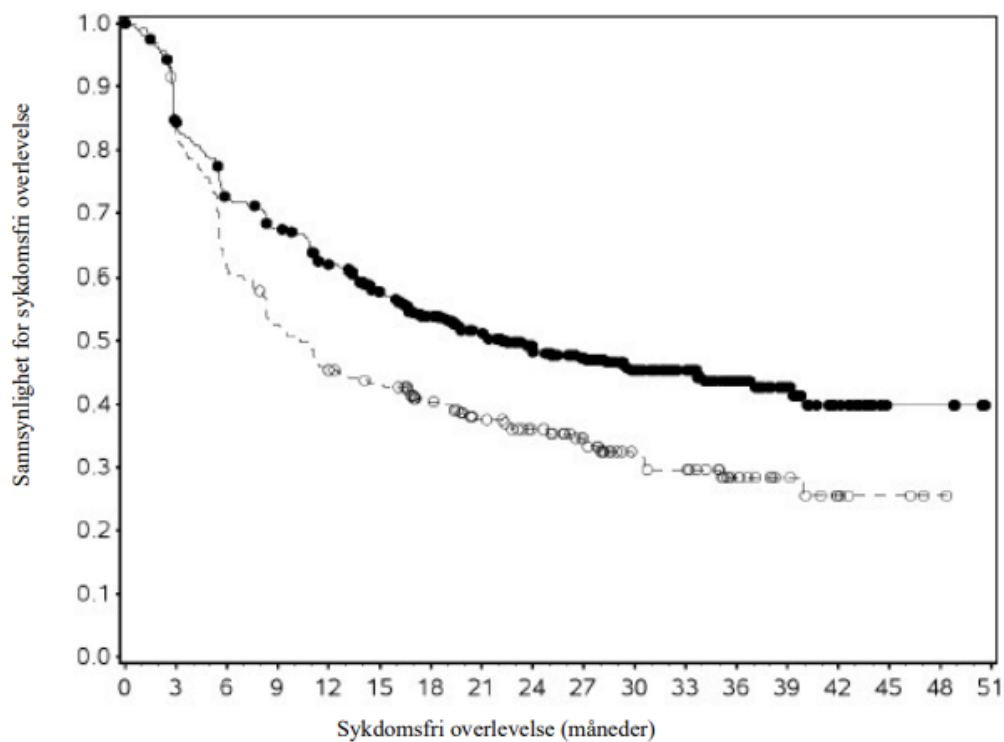
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Sykdomsfri overlevelse^a med oppfølging på minimum 14 måneder^c		
Hendelser (%)	268 (50 %)	171 (65 %)
Hasard ratio (96,4 % KI) ^b	0,67 (0,55, 0,81)	
Median (95 % KI) (måneder)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

^a Basert på alle randomiserte pasienter.

^b Basert på en stratifisert cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 18-feb-2021.

Stratifisert HR var ved første datakutt 0,69 (96,4 % KI: 0,58-0,86) sammelignet med 0,67 (96,4 % KI: 0,55-0,81) ved andre datakutt. Videre var medianoppfølgingstid 24,4 måneder ved første datakutt og 32,2 måneder ved andre datakutt.



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

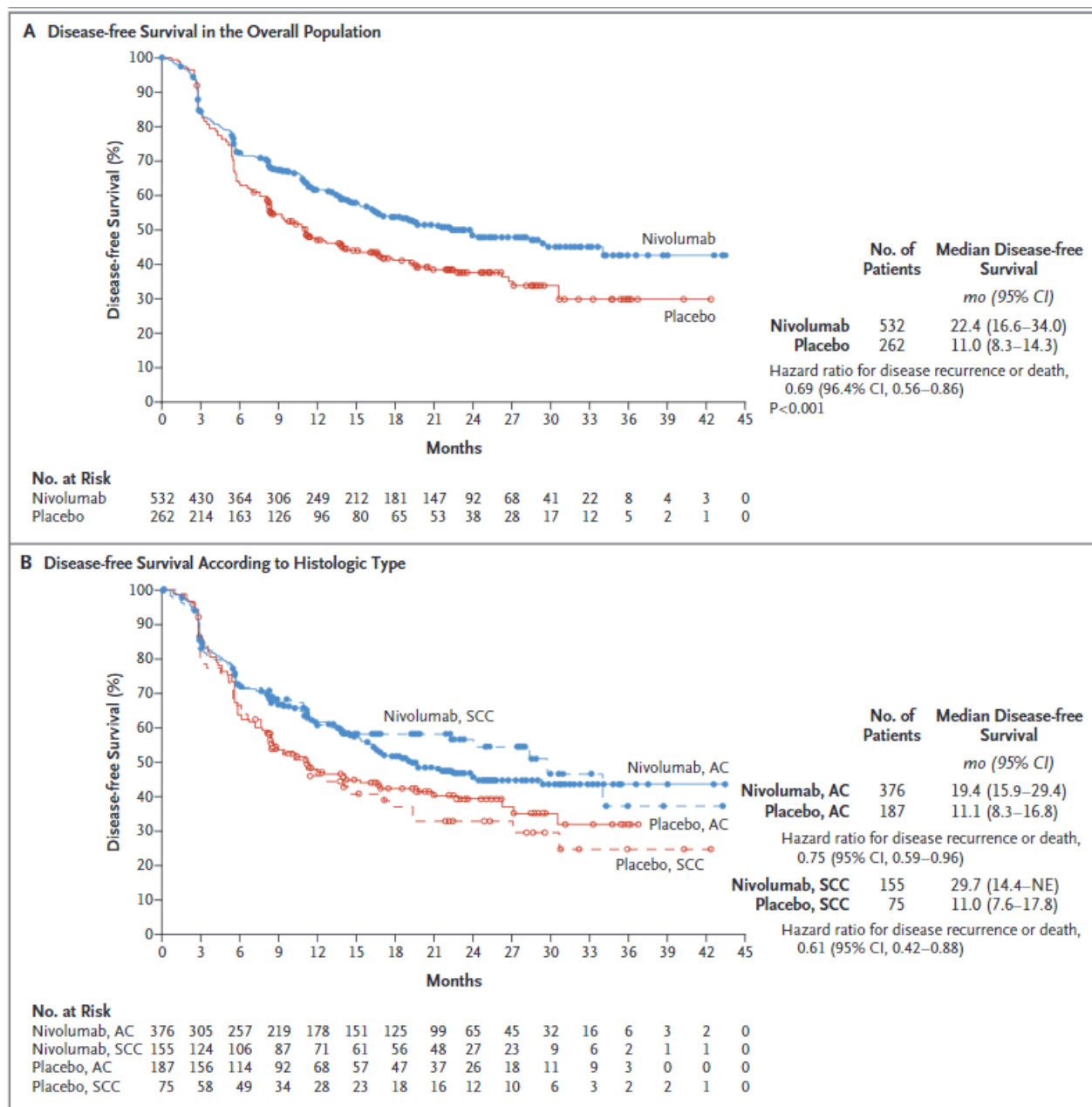
262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—●— Nivolumab (hendelser: 268/532), median og 95 % KI: 22,41 (16,95, 33,64)

- - - Placebo (hendelser: 171/262), median og 95 % KI: 10,35 (8,31, 13,93)

Basert på data cut-off: 18-feb-2021, oppfølging på minimum 14 måneder

Figur 5. Kaplan-Meier-kurver for DFS i CheckMate 577, datakutt fra 18. februar 2021 .

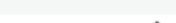
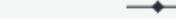


Figur 6. Kaplan-Meier-kurver for DFS i CheckMate 577, datakutt 12. mai 2020 (6).

Median DFS i nivolumab-armen ved første datakutt var 22,4 måneder (95% KI: 16,6–34,0) sammenlignet med 22,41 måneder (95% KI: 16,95–33,64) ved andre datakutt. Placeboarmens median DFS ved første datakutt var 11,0 måneder (95% KI: 8,3–14,3) sammenlignet med 10,35 måneder (95% KI: 8,31–13,93) ved andre datakutt. KM-kurver fra første datakutt er presentert i Figur 6: panel A er DFS i totalpopulasjonen og panel B er DFS etter histologisk type (adenokarsinom, AC; plateepitelkarsinom, SCC).

Balansediagrammet i Tabell 8 viser DFS HR (ustratisifisert) for totalpopulasjonen og alle forhåndsdefinerte subpopulasjoner i studien.

Tabell 8. Sykdomsfri overlevelse (DFS) etter subgrupper ved første datakutt (6)

Subgroup	No. of Patients	Median Disease-free Survival		Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	
		Nivolumab	Placebo		
		mo			
Overall	794	22.4	11.0		0.70 (0.58–0.86)
Age					
<65 yr	507	24.4	10.8		0.65 (0.51–0.84)
≥65 yr	287	17.0	13.9		0.80 (0.57–1.12)
Sex					
Male	671	21.4	11.1		0.73 (0.59–0.91)
Female	123	Not reached	11.0		0.59 (0.35–1.00)
Race					
White	648	21.3	10.9		0.71 (0.57–0.88)
Asian	117	24.0	10.2		0.70 (0.41–1.22)
Black	9	14.4	8.3		0.43 (0.06–3.06)
Other	20	Not reached	14.1		0.48 (0.11–2.02)
Region					
Asia	106	24.0	14.3		0.78 (0.43–1.41)
Other	688	21.4	11.0		0.69 (0.56–0.86)
ECOG performance-status score					
0	464	29.4	11.1		0.73 (0.56–0.96)
1	330	17.0	10.9		0.66 (0.48–0.89)
Disease stage at initial diagnosis					
II	278	34.0	13.9		0.72 (0.51–1.02)
III	514	19.4	8.5		0.68 (0.53–0.88)
Tumor location at initial diagnosis					
Esophagus	462	24.0	8.3		0.61 (0.47–0.78)
Gastroesophageal junction	332	22.4	20.6		0.87 (0.63–1.21)
Histologic type					
Adenocarcinoma	563	19.4	11.1		0.75 (0.59–0.96)
Squamous-cell carcinoma	230	29.7	11.0		0.61 (0.42–0.88)
Tumor-cell PD-L1 expression					
≥1%	129	19.7	14.1		0.75 (0.45–1.24)
<1%	570	21.3	11.1		0.73 (0.57–0.92)
Indeterminate or could not be evaluated	95	Not reached	9.5		0.54 (0.27–1.05)
Pathological lymph-node status					
ypN0	336	Not reached	27.0		0.74 (0.51–1.06)
≥ypN1	457	14.8	7.6		0.67 (0.53–0.86)
Pathological tumor status					
ypT0	47	34.0	5.2		0.35 (0.15–0.82)
ypT1 or ypT2	308	28.3	9.3		0.60 (0.44–0.83)
ypT3 or ypT4	436	18.9	14.1		0.84 (0.64–1.11)
Histologic grade					
1 or 2	438	29.4	13.9		0.68 (0.51–0.91)
3 or 4	253	14.1	9.2		0.73 (0.52–1.02)
Not assessed	101	Not reached	11.1		0.65 (0.37–1.16)
Time from complete resection to randomization					
<10 wk	256	24.0	14.1		0.84 (0.57–1.22)
≥10 wk	538	21.4	10.8		0.66 (0.52–0.84)
HER2 status					
Positive	63	19.6	7.6		0.78 (0.40–1.55)
Negative	207	21.4	9.4		0.69 (0.46–1.03)
Not reported	522	24.0	11.1		0.70 (0.55–0.90)

Ustratifisert HR for totalpopulasjonen favoriserer nivolumab (HR: 0,70 KI: 0,58-0,86). HR varierer i enkelte subgrupper.

Legemiddelverkets vurdering

Median DFS i nivolumab-armen i første og andre datakutt er tilnærmet konstant (22,4 vs. 22,41 måneder) og er signifikant bedre enn placebo (formelt testet kun i første analyse med p-verdi $< 0,0003$). Median DFS i placeboarmen har gått noe ned fra første til andre datakutt (11,0 vs. 10,35 måneder). Forbedringen i HR for DFS ble bekreftet i den oppdaterte analysen. Median DFS ved første datakutt for de histologiske subgruppene adenokarsinom og plateepitelkarsinom var henholdsvis 19,4 og 29,7 måneder. EMA har konkludert med at DFS resultatene for subgruppene var konsistente med den totale studiepopulasjonen (8). Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at ca. 25 % av den norske pasientgruppen vil ha plateepitelkarsinom (se Appendiks 2 «Vurdering av registerdata (IKNL)», Tabell 29 for en ytterligere diskusjon av hvilken betydning dette kan ha).

Innsendt helseøkonomisk modell

Inputdataene i modellen er basert på CheckMate 577, et registerdatasett fra Nederland (IKNL), dødelighet i den generelle befolkningen, og innspill fra kliniske eksperter. Den helseøkonomiske modellen har forskjellige helsestadier med følgende overganger:

- Pre-residiv til post-residiv, basert på forløpsdata fra CheckMate 577 for nivolumab og placebo.
- Pre-residiv til død, basert på dødelighet i den generelle befolkningen og dødelighetsdata (dødsfall før residiv inkludert i DFS) fra CheckMate 577.
- Post-residiv til død, basert på registerdata fra IKNL.

For nærmere beskrivelse av modellen, se kapittel 4.1.

I de følgende avsnittene beskrives hvilke effektdata som brukes i modellen, samt hvordan og med hvilke antagelser de er anvendt. Det følger en vurdering etter hvert avsnitt med en samlet oppsummering til slutt.

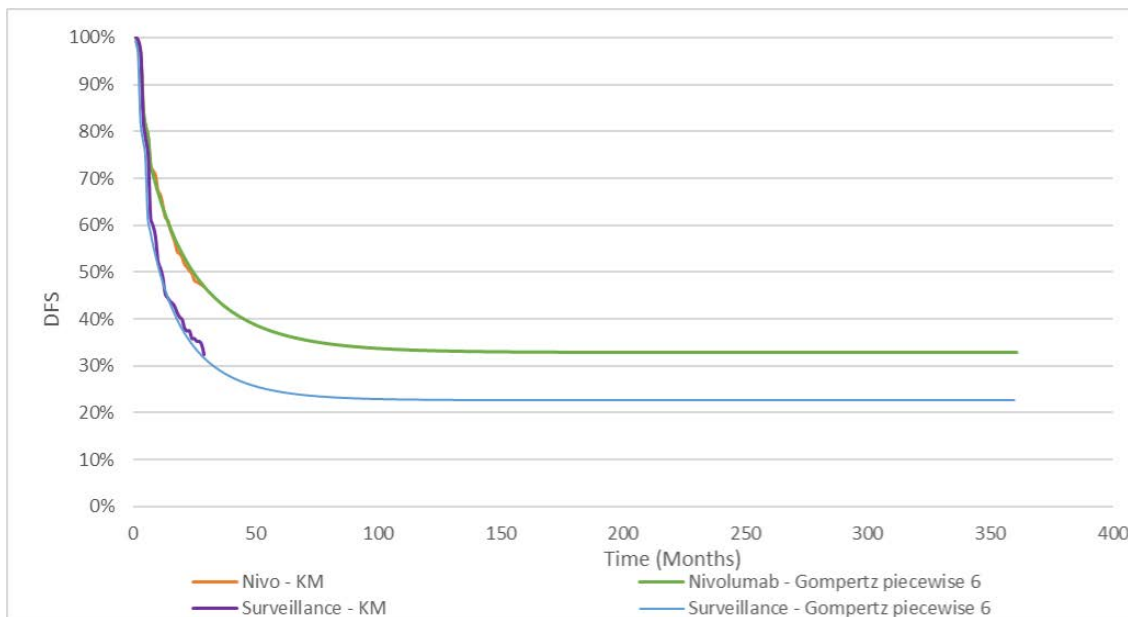
Sykdomsfri overlevelse (DFS) – overgang fra pre-residiv til post-residiv helsetilstand

KM-data for DFS fra CheckMate 577 ble brukt i modellering av overgang fra pre-residiv til post-residiv helsetilstand. Dataene er umodne og må ekstrapoleres. I modellen er det lagt inn en kurasjonsandel på 100 % for pasientene som befinner seg i pre-residiv stadiet ved år 5, basert på innspill fra norske kliniske eksperter. Dette betyr at pasienter som ikke har opplevd residiv innen 5 år etter modellstart, forblir i helsetilstanden pre-residiv til de dør (dvs. deres sykdom får ikke tilbakefall og de anses som friske).

Dataene fra studien ble undersøkt med hensyn på om antagelsen om proporsjonal hasard (PH) var oppfylt basert på både plott av hasard over tid, logkumulativ hasardsplott og plott av Schoenfeld-residualer (se Appendiks 1: Plott, figurer og tabeller for AIC/BIC verdier for DFS i begge behandlingsarmene). BMS mener antagelsen om PH ikke er oppfylt og har valgt individuell tilpasning av de parametriske funksjonene. BMS har inkludert standard parametriske funksjoner så vel som mer fleksible funksjoner (spline-funksjoner, piecewise funksjoner og fraksjonelle polynomfunksjoner). På spørsmål fra Legemiddelverket ettersendte BMS de forskjellige hasardplottene som angitt i Legemiddelverkets retningslinjer.

Statistisk tilpasning ble vurdert utfra AIC verdier for de ulike kurvene og visuell tilpasning utfra plott av KM-data i samme figur som de parametriske kurvene (se Appendiks 1: Plott, figurer og tabeller for AIC/BIC verdier for DFS i begge behandlingsarmene). Piecewise 6-måneder Gompertz (se Figur 7) ble valgt av BMS som basecase for både nivolumab og placebo da denne ble vurdert som best egnet basert på lavest AIC,

og fordi estimert langtidsoverlevelse stemte godt overens med 5-års DFS som estimert av kliniske eksperter. Kliniske eksperter som BMS har konsultert, har anslått 5-års DFS til å være på 30 % og 40 % for henholdsvis placebo og nivolumab.



Figur 7. Ekstrapolering av DFS fra CheckMate 577 i BMS sin basecase (fra innsendt dokumentasjon).

BMS har vurdert den kliniske plausibiliteten av basecase og scenarioanalyser medframskrivningsfunksjoner (spline odds 2 knuter for nivolumab og 1 knute for komparator). De har videre undersøkt om det er vesentlige forskjeller i DFS-estimerer mellom disse parametriseringskurvene, studiedata og en studie av Alnaji et al. fra 2016 (8). Denne studien inkluderte pasienter med adenokarsinom i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen som hadde mottatt neoadjuvant kjemoterapi og kirurgi.

Tabell 9. Forskjeller i DFS-estimer (fra innsendt dokumentasjon).

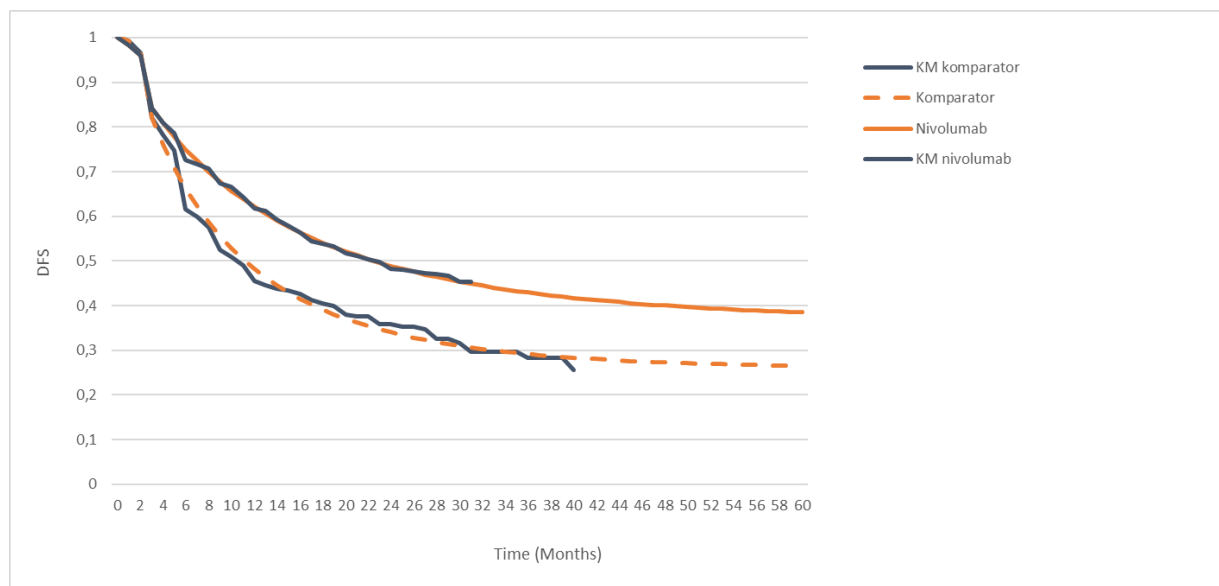
Distribusjon	6 måneder	1 år	3 år	5 år
Surveillance arm				
Modellert overlevelse: Gompertz Piecewise 6-months	63%	48%	29%	26%
Modellert overlevelse: Spline odds 1-knot	66%	46%	30%	24%
CheckMate 577 (datakutt 18. februar 2021)	62%	45%		
Alnaji et al., 2016 (8)	~72%	~62%	~33%	
Nivolumab arm				
Modellert overlevelse: Gompertz Piecewise 6-months	72%	61%	41%	33%
Modellert overlevelse: Spline odds 2-knots	74%	61%	41%	32%
CheckMate 577 (datakutt 18. februar 2021)	73%	62%		
Alnaji et al., 2016 (8)	~72%	~62%	~33%	

BMS har også sammenlignet estimert DFS for komparatorarmen i basecase modellen med svenske registerdata fra Nationella Registret för Esophagus- och Ventrikelcancer (NREV). Ifølge BMS støtter disse dataene kurasjonsantagelsen, men det bemerkes at dataene baseres på et lite antall pasienter.

Legemiddelverkets vurdering – sykdomsfri overlevelse (overgang fra pre-residiv til post-residiv helsetilstand)

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med har anslått at etter 3 og 5 år etter avsluttet behandling har henholdsvis ca. 51 % og 44 % av pasientene ikke opplevd tilbakefall/progresjon med dagens behandling, basert på data fra CROSS-studien (9). Legemiddelverket er enig med BMS i at fullparametrisering ikke gir en god tilpasning, og aksepterer bruken av KM-data fram til første tumorkontroll (12 uker $\pm$ 1 uke). BMS sin tilnærming med å bruke KM-data direkte de første 6 månedene og deretter ekstrapolere (piecewise) har en bedre statistisk tilpasning, men Legemiddelverket mener at estimert DFS ved bruk av piecewise med Gompertz fra 3 måneder ligger nærmere estimatene fra klinikerne enn DFS ved bruk av piecewise med Gompertz fra 6 måneder.

Legemiddelverket velger å bruke piecewise med Gompertz funksjonen for både nivolumab- og komparatorarmen, men med et tidligere knutepunkt i sin hovedanalyse, nemlig 3 måneder i stedet for 6 måneder (se Figur 8). Gompertz funksjonen har best statistisk tilpasning til KM-dataene fra 3 måneder i nivolumab-armen. I komparator-armen har Gompertz og Lognormal tilnærmet lik statistisk tilpassing etter AIC og BIC fra 3 måneder, men langtidsestimatene fra Gompertz anses som mest klinisk plausible for komparatorarmen. Legemiddelverket har også sjekket glattet hasardplott for både nivolumab og komparator, og ser at formen passer relativt godt til Gompertz-kurven, noe som støtter valget av denne parametriseringsfunksjonen ytterligere.



Figur 8 Legemiddelverkets valg for parametrisering av DFS til år 5 for begge armer (piecewise med Gompertz fra 3 måneder).

Legemiddelverket har undersøkt hva en endring av knutepunkt ved 3 til 6 måneder (Gompertz) betyr for resultatene, se kapittel 4.2.3.

De norske kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med mente også at det er sjeldent med tilbakefall hvis man har vært sykdomsfri i 5 år. Legemiddelverket aksepterer antagelsen i modellen om at pasientene som ikke får tilbakefall innen 5 år har 0 % sannsynlighet for tilbakefall i senere modellsykluser. Antagelsen om 0 % sannsynlighet er en sterk antagelse som ikke helt er forenlig med at tilbakefall er sjeldent, og Legemiddelverket viser derfor scenarioer hvor det er en sannsynlighet for tilbakefall også etter 5 år ved å sette tidspunktet på 5 år til senere tidspunkter.

Overgang fra pre-residiv helsetilstand til død

Ettersom OS-data fra CheckMate 577 foreløpig ikke er frigitt, kunne ikke modelleringen av overgang fra pre-residiv helsetilstand til død baseres på studiedata. I stedet har BMS gjort følgende i sin basecase:

- BMS antar at pasienter som er i stadiet pre-residiv har samme dødelighetsrisiko som den generelle befolkningen etter 3 år, og denne overgangen ble modellert ved bruk av bakgrunnsdødelighet i aldersjusterte norske data for perioden 2016-2020 (10). I de første 3 årene brukes også norsk bakgrunnsdødelighet, men dødeligheten er justert opp ved bruk av en hasardrate på [redacted]. Det vil si at pasienter i pre-residiv har en høyere risiko for å dø enn jevnaldrende som ikke har opplevd kreft i spiserør eller den gastrosofageale overgangen i de første 3 årene i den helseøkonomiske modellen. Hasardraten er basert på hasardraten som observert hos sykdomsfrie pasienter i CheckMate 577.

BMS har også lagt inn andre muligheter i modellen, og viser resultatene av disse i scenarioanalyser. Disse er:

- Pasienter som er i stadiet pre-residiv, har samme dødelighetsrisiko som den generelle befolkningen gjennom hele modellens tidshorisont. BMS anser dette scenariet som mindre

plausibelt da pasienter som har opplevd kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen anses å ha en høyere risiko for å dø enn jevnaldrende som ikke har opplevd kreft.

- Pasienter som er i stadiet pre-residiv har en vedvarende høyere dødelighetsrisiko enn den generelle befolkningen gjennom hele modellens tidshorisonnt ved å multiplisere norsk bakgrunnsdødelighet med hasardraten på [REDACTED] fra CheckMate 577 i alle modellsykluser. BMS anser dette scenariet som usannsynlig og forklarer at kliniske eksperter mener at pasienter som ikke har opplevd tilbakefall i løpet av 5 år kan anses som kurerte.

Etter diskusjoner med en norsk klinisk ekspert bestemte BMS at økt dødelighet i 3 år etterfulgt av generell befolkningsdødelighet er mest hensiktsmessig for basecase analysen siden det ikke var mulig å estimere hvordan overlevelse blant sykdomsfrie pasienter i CheckMate 577 ville utvikle seg over tid.

Legemiddelverkets vurdering –overgang fra pre-residiv helsetilstand til død

Norske kliniske eksperter kontaktet av Legemiddelverket støtter at dødelighetsrisiko for denne pasientpopulasjonen er forventet å være høyere de første årene etter avsluttet kurativ behandling på grunn av en høyere risiko for residiv i disse årene. Ettersom de fleste pasientene opplever residiv innen 5 år etter avsluttet kurativ behandling og risiko for residiv anses som lav etter det, mener de kliniske ekspertene at det er rimelig å anta en lik dødelighetsrisiko som den generelle befolkningen etter dette tidspunktet. Forskning viser allikevel at kreftoverlevende trolig har en høyere dødelighetsrisiko enn den generelle befolkningen (11-15). Legemiddelverket har undersøkt effekten av økt dødelighetsrisiko i forhold til den generelle befolkningen i scenarioanalyser. Når tidspunktet endres fra 3 til 5 år, blir IKER ca. 25 000 NOK høyere.

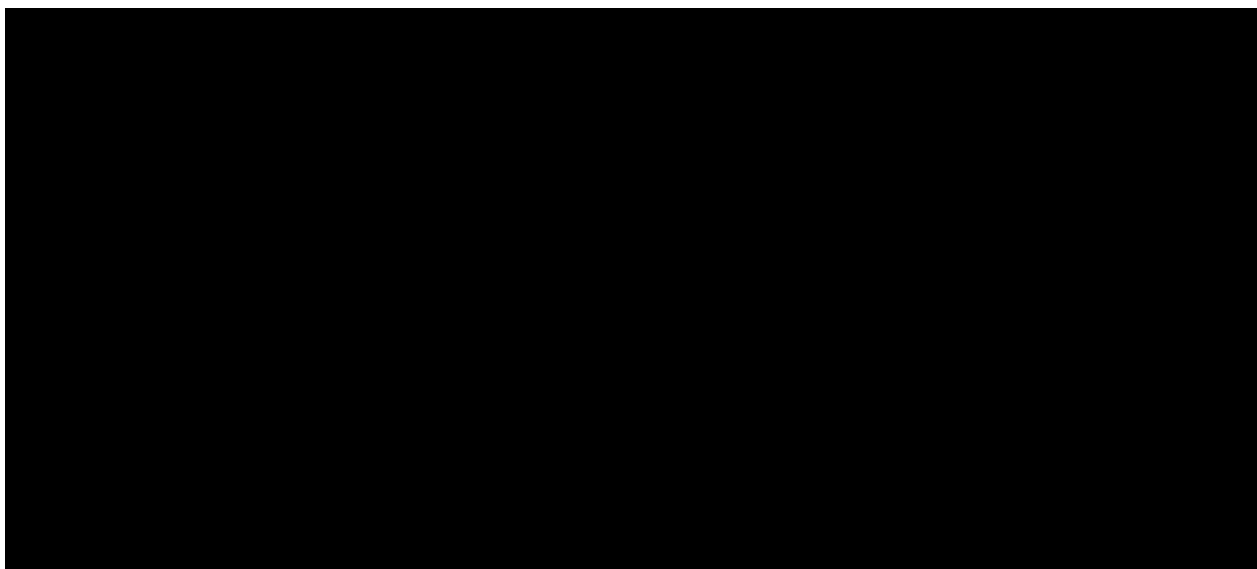
Legemiddelverket mener at det er en svakhet at BMS verken har vist til litteratur eller vurdert alternative hasardrater utenom den fra studien. Legemiddelverket har undersøkt effekten av forskjellige hasardrater > [REDACTED] og ser at modellen ikke er veldig sensitiv for endringer i denne parameteren.

Siden vi ikke har studiedata på overlevelse utover 3 år velger Legemiddelverket å modellere dødelighet i pre-residiv stadiet ved å bruke økt dødelighet i 3 år etterfulgt av generell befolkningsdødelighet.

Overgang fra post-residiv helsetilstand til død

Grunnet fravær av data for OS kunne ikke modelleringen av overgang fra post-residiv helsetilstand til død baseres på data fra studien. Overgangssannsynligheten fra post-residiv helsetilstand til død er i stedet basert på overlevelsedata fra et register i Nederland (IKNL) og overlevelsen ble antatt lik for begge behandlingsarmene basert på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter kontaktet av BMS. IKNL-data ble matchet med populasjonen fra CheckMate 577 etter spesifikke kriterier. For en mer omfattende beskrivelse av IKNL registerdata samt Legemiddelverkets vurdering av disse, se Appendiks 2: .

Overlevelsedataene fra IKNL-registeret ble parametrisert med en eksponentiell funksjon. Dette betyr at en konstant hasardrate ligger til grunn, og pasienter som har opplevd progresjon/tilbakefall vil da ha en konstant risiko for død gjennom hele tidshorisonnten. Denne antagelsen ble støttet av kliniske eksperter som BMS har hatt kontakt med. Ifølge BMS var langtidsestimater av OS ganske like uansett valgt ekstrapoleringsfunksjon (se Figur 9), og siden dødeligheten ble antatt å være lik i begge behandlingsarmer i modellen har valg av ekstrapoleringsfunksjon lite å si for modellresultatet.



Figur 9 Post-residiv overlevelse: Ekstrapolering av IKNL-data over 30 år (fra innsendt dokumentasjon).⁶

Overgangen fra post-residiv helsetilstand til død kunne også baseres på andre kilder, og BMS viser resultatene av disse i scenarioanalyser. De andre mulighetene for overgang fra post-residiv helsetilstand til død i den helseøkonomiske modellen er som følger:

- Dødelighet basert på data fra en sammenslåing av kjemoterapiarmer i to kliniske studier (CheckMate 649 og KEYNOTE 590) (16, 17). Kjemoterapiarmene i disse studiene ble valgt ettersom de gjenspeiler standardbehandling ved førstelinjebehandling av metastatisk sykdom i mange land. BMS påpeker også at disse behandlingene var de vanligst brukte kjemoterapiregimer som pasienter fikk som etterfølgende behandling i CheckMate 577.
- Dødelighet basert på data fra CROSS-studien (9). BMS har ikke forklart hvordan denne overgangen modelleres i innsendt dokumentasjon.

BMS valgte bruk av IKNL-data (registerdata) som basecase og begrunner valget med at pasientpopulasjonen fra registeret gjenspeiler populasjonen som er aktuell for adjuvant behandling med nivolumab bedre enn pasientpopulasjonen i CheckMate 649 og KEYNOTE 590. BMS argumenterer videre at det er mer representativt å bruke registerdata enn data fra kliniske studier, siden sistnevnte har mer restriktive inklusjonskriterier og dermed mer selekterte pasienter.

Legemiddelverkets vurdering – overgang fra post-residiv helsetilstand til død

Legemiddelverket mener det er en stor svakhet at overgangen fra post-residiv helsetilstand til død ikke kunne baseres på OS-data fra CheckMate 577. En sentral overgangssannsynlighet i modellen bygger på eksterne data som ikke er direkte overførbare til den norske pasientpopulasjonen, hvilket gjør grunnlaget for modellen usikkert. Imidlertid fører BMS sin antagelse om lik overlevelse etter tilbakefall mellom behandlingsarmene, dvs. ingen ekstra antatt gevinst for nivolumab i forhold til komparator etter tilbakefall, til at modellresultatet ikke er sensitiv for endringer i valgt kilde for modelleringen. Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er rimelig å anta lik overlevelse etter tilbakefall. Før det er OS-data tilgjengelig fra studien, vil det være usikkert om pasienter

⁶ Foreløpig sladdet siden BMS har kjøpt dataene, men kontraktfestet at registerdata fra Nederland (IKNL) og Sverige (NREV) ikke skal publiseres offentlig.

behandlet med adjuvant nivolumab vil ha bedre, lik eller dårligere overlevelse sammenlignet med pasienter som ikke har mottatt adjuvant behandling med nivolumab. Legemiddelverket støtter dette.

Legemiddelverket har valgt å akseptere bruk av registerdata fra IKNL til å modellere overgangen fra post-residiv helsetilstand til død. Legemiddelverket har ikke validert IKNL-dataene eller vurdert om populasjonen er tilstrekkelig lik den norske pasientpopulasjonen. Legemiddelverket understreker at valget om å godta bruk av registerdata for å modellere dødelighet i denne metodevurderingen ikke nødvendigvis er overførbart til andre metodevurderinger. Siden resultatene i liten grad er sensitive for valg av datakilder og parametriseringsfunksjoner for modellering av post-residiv dødelighet, har vi akseptert BMS' antagelser og modellvalg.

Oppsummering av Legemiddelverkets vurderinger

- For DFS aksepterer Legemiddelverket å bruke piecewise Gompertz funksjonen for både nivolumab- og komparatorarmen, men endrer knutepunkt fra 6 måneder til 3 måneder.
- Vi aksepterer modelleringen av dødelighet i pre-residiv stadiet (dvs. bruk av norsk bakgrunnsdødelighet med økt dødelighetsrisiko de første tre årene).
- Vi aksepterer modelleringen av post-residiv helsetilstand til død på basis av IKNL dataene, og at den settes til å være lik mellom armene.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetspopulasjonen i CheckMate 577 besto av 532 og 260 pasienter i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen som hadde mottatt minst en dose studiebehandling. Frekvensen av bivirkninger (alle grader og grad 3-4) var lik mellom nivolumab- og placeboarmen. Imidlertid var frekvensen av behandlingsrelaterte bivirkninger for alle grader og grad 3-4 høyere med nivolumab sammenlignet med placebo (7). Av de nivolumab behandlet pasientene opplevde 70,7 % mot 45,8 % i placeboarmen behandlingsrelaterte bivirkninger (alle grader). Tilsvarende tall for grad 3-4 bivirkninger var 13,3 % i nivolumab-armen og 5,8 % i placeboarmen (Tabell 10).

De hyppigst rapporterte grad 3-4 behandlingsrelaterte bivirkningene var økt amylase (1,7 %), økt lipase (1,3 %), og fatigue (1,1 %) for nivolumab, og diaré, økt alanin aminotransferase, og økt lipase (0,8 % hver) for placebo (7). I tabellen under vises kun de med en insidens ≥ 5 %.

Tabell 10. Bivirkninger hos pasienter som mottatt minst en dose i CheckMate 577 (6).

Event	Nivolumab (N = 532)		Placebo (N = 260)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Any adverse event†	510 (96)	183 (34)	243 (93)	84 (32)
Serious adverse event	158 (30)	107 (20)	78 (30)	53 (20)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	68 (13)	38 (7)	20 (8)	16 (6)
Any adverse event related to nivolumab or placebo‡	376 (71)	71 (13)	119 (46)	15 (6)
Serious adverse event related to nivolumab or placebo‡	40 (8)	29 (5)	7 (3)	3 (1)
Related adverse event leading to discontinuation of trial regimen‡	48 (9)	26 (5)	8 (3)	7 (3)
Adverse event related to nivolumab or placebo in ≥5% of patients in either group†				
Fatigue	90 (17)	6 (1)	29 (11)	1 (<1)
Diarrhea	88 (17)	2 (<1)	39 (15)	2 (<1)
Pruritus	53 (10)	2 (<1)	9 (3)	0
Rash	52 (10)	4 (<1)	10 (4)	1 (<1)
Hypothyroidism	50 (9)	0	4 (2)	0
Nausea	47 (9)	0	13 (5)	0
Hyperthyroidism	35 (7)	0	1 (<1)	0
Arthralgia	30 (6)	1 (<1)	4 (2)	0
Increase in AST level	29 (5)	2 (<1)	10 (4)	0
Asthenia	28 (5)	0	4 (2)	0
Decreased appetite	26 (5)	0	5 (2)	0

* The safety population included all the patients who had received at least one dose of nivolumab or placebo. AST denotes aspartate aminotransferase.

† These events were reported between the first dose and 30 days after the last dose of nivolumab or placebo.

‡ One grade 5 nivolumab-related adverse event was recorded (a cardiac arrest in the nivolumab group that was deemed to be not related to nivolumab by the investigator after database lock).

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen inngår alle behandlingsrelaterte bivirkninger av grad ≥ 3 og med en insidens $\geq 5\%$ i minst en av behandlingsarmene. Dataene er basert på CheckMate 577, og presenteres i tabellen under. Tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) og kostnader knyttet til bivirkninger er inkludert i modellen (se kapittel 4.4.3 og 5.1.2).

Tabell 11. Bivirkningsprofil ved alvorlighetsgrad ≥ 3 inkludert i modellen, basert på dokumentasjon fra BMS.

Bivirkninger	Nivolumab	«vent og se»
Fatigue	1,10 %	0,40 %
Diaré	0,40 %	0,80 %
Kløe	0,40 %	0,00 %
Utslett	0,80 %	0,40 %
Artralgi	0,20 %	0,00 %
Økt ASAT	0,40 %	0,00 %

ASAT - Aspartat aminotransferase

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at sikkerhet er godt dokumentert, og at den modellerte bivirkningsprofilen er i samsvar med den rapporterte sikkerhetsprofilen av nivolumab i kliniske studier. Som med alle legemidler er det forventet at behandling med nivolumab gir flere bivirkninger enn ingen behandling i placeboarmen. Dette gjenspeiles også i variablene i tabellen over. En inkludering av bivirkninger grad ≥ 3 i analysen er i samsvar med tidligere metodevurderinger av PD-L1 hemmere.

EMA vurderte ved innvilgelse av MT at sikkerhetsdata fra CheckMate 577 var konsistente med den allerede kjente sikkerhetsprofilen av nivolumab, og ingen nye bivirkninger ble observert i CheckMate 577 (7). EMA bemerker at bruk av nivolumab i denne settingen likevel er ny og det anbefales fortsatt langtidsoppfølging av nivolumab behandlet pasienter grunnet mulig toksisitet (7).

Legemiddelverket aksepterer innsendt modellering av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I CheckMate 577 ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt med EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D-3L, generisk instrument). EQ-5D-3L var et prespesifisert eksplorativt utfallsmål. Pasientene besvarte dette spørreskjemaet ved baseline og hver 4. uke under behandlingen (18). Etter behandlingsslutt ble EQ-5D-3L besvart ved:

- Oppfølgingsbesøk 1, som var 30 dager etter siste dose
- Oppfølgingsbesøk 2, som var 114 dager etter siste dose
- Og deretter hver 3. måned de første 12 månedene etter oppfølgingsbesøk 2, og deretter hver 6. måned frem til død.

HRQoL data ble samlet inn fra 784 pasienter (99 %) som besvarte EQ-5D-3L minst én gang. Totalt var det 8 928 observasjoner tilgjengelig, hvorav 7 989 observasjoner i pre-residiv helsetilstand hos 784 pasienter og 939 observasjoner i post-residiv helsetilstand hos 286 pasienter. Svarprosenten var høy i begge behandlingsarmene mens pasientene var på behandling (≥ 84 % i løpet av det første behandlingsåret), men den ble lavere etter at pasientene hadde avsluttet behandlingen.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen er det brukt nyttevekter for helsetilstandene pre-residiv og post-residiv fra pasienter som besvarte EQ-5D-3L i CheckMate 577. En «Mixed Model for Repeated Measures» (MMRM) ble anvendt for å estimere EQ-5D-3L-gjennomsnittsverdier for begge helsetilstander. Verdiene ble konvertert til nyttevekter ved hjelp av den britiske befolkningsbaserte tariffen fra Dolan et al. (19). I modellen er det lagt til grunn følgende nyttevekter i de ulike helsetilstandene:

Tabell 12. *Nyttevekter som er brukt i modellen (fra innsendt dokumentasjon).*

Helsetilstand	Nyttevekt	SE	95 % KI
Pre-residiv	0,834	0,006	0,823 – 0,845
Post-residiv	0,757	0,007	0,743 – 0,772

SE – standardfeil, KI – konfidensintervall

BMS påpeker i innsendt dokumentasjon at nyttevekten for pre-residiv helsetilstand er relativt høy sammenlignet med nyttevekter i andre kreftpasientpopulasjoner. BMS beskriver videre at norske klinikere de har vært i kontakt med mener at erfaring fra norsk klinisk praksis støtter den relativt høye livskvaliteten. BMS anser derfor nytteverdiene som er brukt i den helseøkonomiske modellen som representative for den aktuelle norske pasientpopulasjonen.

Ettersom populasjonen blir eldre i løpet av den modellerte tidshorisonten, blir nyttevektene aldersjustert. Det er benyttet en multiplikativ metode hvor det benyttes en justeringsindeks som er lik den i Appendiks 2 i Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (20).

Nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger har også blitt lagt inn i modellen. Bivirkninger av grad ≥ 3 og med en insidens ≥ 5 % i minst en av behandlingsarmene i CheckMate 577 er inkludert. Nyttetapsverdiene, som vist i tabellen under, er multiplisert med observert frekvens fra studien for hver behandlingsarm (se kapittel 3.4.2 for frekvens). Det antas at nyttetap knyttet til bivirkninger inntreffer kun i første modellsyklus.

Tabell 13. *Nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger (fra innsendt dokumentasjon).*

Bivirkning	Nyttetap	Kilde
Fatigue	-0,07346	Nafees et al 2008 (21)
Diaré	-0,04680	(21)
Kløe	-0,03248	Antas samme som for utslett
Utslett	-0,03248	(21)
Artralgi	-0,06900	Verdi fra UK vurdering av Ramucirumab ved magekreft (22)
Økt ASAT	0	Antagelse

ASAT - Aspartat aminotransferase

Det totale nyttetapet som følge av bivirkninger er -0,001523 og -0,000798 for henholdsvis intervensjon og komparator.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er hentet direkte fra CheckMate 577, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjon av relativ effekt. Svarprosenten var høy i løpet av det første behandlingsåret, og cirka 90 % ved 12 måneder på behandling. Svarprosenten var lavere etter behandlingsslutt, men relativt lik mellom behandlingsarmene. Videre er bruk av EQ-5D med britiske tariffer i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (20). Legemiddelverket mener også at det er en styrke at aldersjustering har blitt gjort med utgangspunkt i multiplikativ metode, men ser at justeringsindeksen ikke har blitt satt lik 1 ved start i modellen (63 år) og at det er en feil i slå-opp funksjonen i Markov tracen. Legemiddelverket har rettet opp disse feilene i sine egne analyser. Endringene hadde liten innvirkning på modellens resultat.

Legemiddelverket er enig i at nyttevekten for pre-residiv helsetilstand (0,834) er relativt høy sammenlignet med nyttevekter i andre kreftpasientpopulasjoner. I modellen er det også slik at pasienter som befinner seg i pre-residiv helsetilstand har en litt høyere livskvalitet (0,834) enn det som antas for den generelle befolkningen i Norge (0,811⁷) i en alder av 63 til og med 70 år. Legemiddelverket mener det ikke er utenkbart at pasienter med spiserørskreft som har fått kjemoradioterapi etterfulgt av fullstendig reseksjon, og som har residual patologisk sykdom, opplever en økning i livskvalitet mens de får behandling med adjuvant nivolumab på grunn av håp knyttet til behandlingen, økt levetid og forbedring av plagsomme symptomer. Det å kunne spise er en stor del av hverdagen og forventes dermed å ha relativ stor innvirkning på ens livskvalitet.

Legemiddelverket mener også at nyttevekten for post-residiv helsetilstand (0,757) virker høy sammenlignet med andre metodevurderinger (se Tabell 14).

Tabell 14. *Nyttevekter i andre metodevurderinger til behandling av spiserørskreft.*

Nyttevekt per helsetilstand	Kilde	Pasientpopulasjon	Bestilling
Progresjonsfri: 0,738 Progresdiert sykdom: 0,492	ATTRACTION-3	Voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.	ID2020_026
Progresjonsfri: 0,804 Progresdiert sykdom: 0,678	KEYNOTE-590	Voksne pasienter med lokalavansert ikke-resekterbart eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i den gastroøsofageale overgangen med tumor som uttrykker PDL1 med CPS $\geq$ 10	ID2021_030

Legemiddelverket har utført scenarioanalyser med nyttevektene fra Tabell 14 selv om pasientpopulasjonene og behandlingslinjene er forskjellige. Bruk av disse nyttevektene hadde kun en liten innvirkning på IKER. Plausible endringer i nyttevektene for både pre-residiv og post-residiv helsetilstand ble gjort i tillegg, og også disse endringene hadde kun liten innvirkning på modellresultatet.

⁷ Basert på Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Verdiene for nyttetap og de ulike frekvensene av bivirkninger per behandlingsarm under studien er godt beskrevet. Analysens resultat er ikke sensitiv for endringer i beregningen av nyttetap forbundet med bivirkninger.

Legemiddelverket godtar modelleringen av nyttevekter og nyttetap.

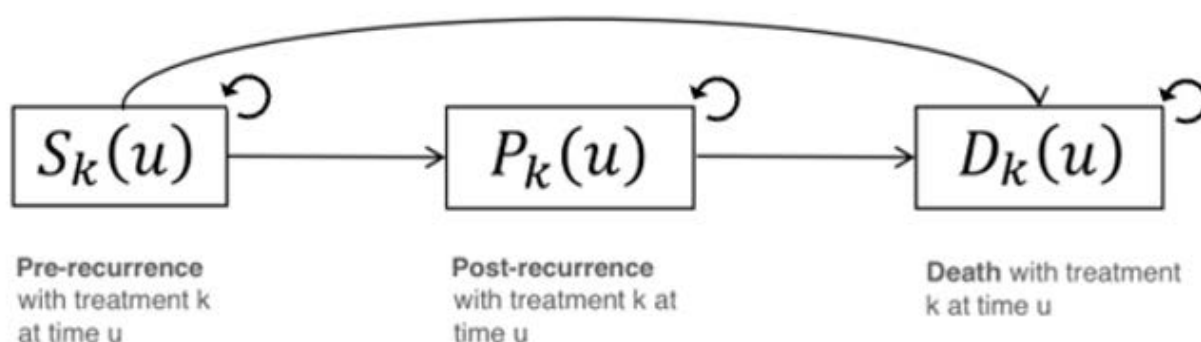
4 ØKONOMISK ANALYSE

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en kostnad-per-QALY analyse (CUA) hvor nivolumab sammenlignes med «vent og se» (observasjon), som er standardbehandling i norsk klinisk praksis i dag. Den aktuelle behandlingslinjen i analysen er adjuvant behandling til voksne pasienter med kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangen som har gjenværende sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi etterfulgt av kirurgi.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en semi-Markov-modell. Modellen består av tre gjensidige ekskluderende helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved spiserørskreft (se Figur 10). Modellen har en sykluslengde på en måned.



Figur 10 Illustrasjon over modellstruktur (fra innsendt dokumentasjon)

Alle pasienter går inn i modellen i helsetilstanden «pre-residiv». I dette stadiet har de stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon. På slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i denne tilstanden, forflytte seg til «død» eller til «post-residiv» når de opplever sykdomsprogresjon. «Død» er et absorberende stadium; det er ikke mulig å forlate dette stadiet. Pasientene kan dø fra enhver helsetilstand i modellen.

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for en tidshorisont på 30 år. Helsenytt er modellert til å være knyttet til stadiene pre- og post-residiv, mens behandlingskostnadene er knyttet til behandlingsvarighet (TTD). Ved overgang til stadiet død modelleres det en engangskostnad knyttet til terminalbehandling og pleie (livets slutfase).

For nærmere beskrivelse av effektdata fra CheckMate 577 studien som ligger til grunn for overgangssannsynlighetene, se kapittel 3.4.1.

I den opprinnelige innsendelsen til Legemiddelverket oppdaget Legemiddelverket at aldersjustering ikke var modellert på riktig måte. Legemiddelverket endret dette i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket etterspurte også ny modell med studiedata fra det nyeste datakuttet (18. februar 2021), noe som ble levert av BMS den 15. desember 2021.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon, og modellen i Excel er relativt oversiktlig og de fleste viktige forutsetninger er lett å endre. Modellen er av en type som er mye brukt i helseøkonomiske analyser innenfor onkologi. Sykluslengden på en måned er kort nok til å fange opp tidspunkt for hendelser. Legemiddelverket ser at modellresultatet er sensitiv for endringer i framskriving av DFS.

Legemiddelverket godtar den utvalgte modelltypen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Modellen har en tidshorisont på 30 år, med mulighet for å bruke kortere tidshorisonter. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig. Modellen benytter en sykluslengde på en måned.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten følger Legemiddelverkets retningslinjer (20). En tidshorisont på 30 år anses som rimelig med tanke på forventet overlevelse av denne pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket godtar BMS sitt analyseperspektiv.

4.1.2 Kostnader (input data)

Legemiddel- og administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Alle legemiddelpriser i analysen er hentet fra Legemiddelverkets nettsider (12), og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten mva. Legemiddel- og administrasjonskostnadene utgjør til sammen behandlingskostnadene i modellen.

- Adjuvant behandling

Ett 24-ml-hetteglass nivolumab koster 25 717 NOK (maksimal AUP uten mva.)⁸, se Tabell 15. En administrasjonskostnad på 2 511 NOK per infusjon av nivolumab er inkludert i analysen.

Tabell 15. Legemiddelpris (maks. AUP uten mva) for nivolumab, administrasjonskostnad per infusjon. Basert på dokumentasjon fra BMS.

Uke	1-16	17-52
Dose	240 mg 1 hetteglass av 24 ml	480 mg 2 hetteglass av 24 ml
Intervall	2 uker	4 uker
Kostnad per nivolumab hetteglass (24 ml) ¹	25 717	
Administrasjonskostnad per infusjon ²	2 511	

⁸ Pris for nivolumab i denne metodevurderingen er basert på priser før 01.06.22. Ny pris fra 01.06.22 på 24-ml-hetteglass nivolumab er 33 447,10 NOK (maksimal AUP med mva.) og 26 757,68 NOK (maksimal AUP uten mva.)

¹ Basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten mva.

² Hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase; justert til 2021-pris.

Dosering av nivolumab er i henhold til CheckMate 577 og preparatomtalen; 240 mg annenhver uke de første 16 ukene, etterfulgt av 480 mg hver 4. uke. BMS benytter en doseintensitet på 100 % for beregningen av legemiddelkostnaden til nivolumab. Behandlingsvarighet (DoT) er basert på TTD-data fra CheckMate 577 (se Kapittel 3.2 for mer informasjon). For adjuvant behandling er maksimal behandlingsvarighet 12 måneder, og i modellen er det derfor lagt inn en behandlingsstopp etter 12 kalendermåneder. Det antas i analysen at hetteglass ikke deles. Tabellen under viser legemiddelkostnader per modellsyklus for intervensjon og komparator i modellen.

Tabell 16. Legemiddelkostnader per modellsyklus og behandlingsarm. Basert på dokumentasjon fra BMS oppgitt i NOK med maksimal AUP priser uten mva.

Behandlingsarm	Nivolumab	«vent og se»
Legemiddelkostnad per modellsyklus (NOK)	Uke 1-16: 55 872 Uke 17-52: 55 872	0

- Etterfølgende behandling

Basert på CheckMate 577 og uttalelser fra kliniske eksperter, ble tre behandlingsskemasjoner inkludert i BMS sin basecase (se Tabell 17). Fordelingen av dem er antatt lik mellom behandlingsarmene i den helseøkonomiske modellen. Kostnader knyttet til etterfølgende behandlinger er modellert som en engangskostnad som inntreffer når pasienten opplever residiv. Dette gjelder for kun 80 % av pasientene som opplever residiv. Ifølge klinikere som BMS har vært i kontakt med vil de resterende pasientene (20 %) trolig ikke være i god nok fysisk form til å kunne motta etterfølgende behandling.

Tabell 17. Etterfølgende behandlinger i basecase analysen (fra innsendt dokumentasjon).

Behandlings-kombinasjon	Behandling	Dose (mg/m ²)	Administrasjon per syklus	Andel pasienter i hver arm
5FU + CIS	5FU	3750	1 per 21 dager	11,7 %
	CIS	100		
CAP + OX	CAP	1000	27 per 21 dager	8,7 %
	OX	130	1 per 21 dager	
FOLFOX	5FU	2000	1 per 14 dager	79,6 %
	OX	85		
	Kalsiumfolinat	200		

5FU – 5-Fluorouracilnatrium, CIS – Cisplatin, CAP – Capecitabin, OX – Oksaliplatin, FOLFOX – 5FU, OX og Kalsiumfolinat

Der flere hetteglass/pakningsstørrelser er tilgjengelige, er størrelsen som gir den laveste kostnaden per behandlingssyklus brukt (se Tabell 18). Kroppsoverflate er satt til 1,93 m² (se kapittel 3.1). En gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 6,4 måneder er lagt inn i modellen, basert på innspill fra kliniske eksperter.

Tabell 18. Legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.) for etterfølgende behandling (fra innsendt dokumentasjon).

Virkestoff	Legemiddelform	Styrke	Pakning	Kostnad per pakning (maks AUP uten mva) (NOK)
Fluorouracilnatrium (FU)	Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	50 mg/ml	1x20 ml	146
			1x100 ml	264
Cisplatin (CIS)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	1 mg/ml	1x50 ml	225
			1x100 ml	381
Kapecitabin (CAP)	Tablett, filmdrasjert	500 mg	60 stk	290
			120 stk	1 755
Oksaliplatin (OX)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	5 mg/ml	1x10 ml	1 799
			1x20 ml	3 568
Kalsiumfolinat	Injeksjonsvæske, oppløsning	10 mg/ml	1x5 ml	231
			1x10 ml	399

Tabellen under viser de totale legemiddelkostnadene ved etterfølgende behandling i modellen.

Tabell 19. Totale legemiddelkostnader (ved etterfølgende behandling) per behandlingskombinasjon i modellen.

Behandlingskombinasjon	5FU + CIS	CAP + OX	FOLFOX
Totale legemiddelkostnader (NOK)	9 575	97 186	105 688

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at beregningen av legemiddelkostnadene knyttet til adjuvant behandling med nivolumab i modellen er rimelig. Legemiddelverket velger imidlertid å basere kostnadene for nivolumab på det minst ressurskrevende behandlingsregimet basert på klinikerinnspill samt at EMA har gjort vurderinger på at de to godkjente doseringsregimene er likeverdige (7) (se Kapittel 3.2). Dette påvirker ikke legemiddelkostnadene, men fører til færre infusjoner og dermed lavere administrasjonskostnader per behandlingssyklus. Legemiddelverket endrer også administrasjonskostnaden av nivolumab fra 2 511 NOK per infusjon til 3 129 NOK slik at den samsvarer med den oppdaterte administrasjonskostnaden ved etterfølgende behandling i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Som beskrevet i kapittel 3.2 har Legemiddelverket vært i kontakt med norske kliniske eksperter om etterfølgende behandling. Basert på deres innspill aksepterer Legemiddelverket at det er kun 80 % av pasientene som får etterfølgende behandling ved residiv. Behandlingsandeler har Legemiddelverket endret til å gjenspeile norsk klinisk praksis bedre; dvs. 30 % CAP + OX og 70 % FOLFOX. Disse endringene har svært liten betydning for resultatene, og forventes ikke å påvirke klinisk effekt i særlig stor grad.

De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med påpekte også at omtrent 12-15 % av pasientene er HER2 positive og derfor vil bli behandlet med trastuzumab i tillegg til kjemoterapi. I CheckMate 577 var det svært få pasienter som fikk trastuzumab som etterfølgende behandling. Effektdataene i analysen baseres dermed på en pasientpopulasjon som har brukt trastuzumab i liten grad.

Vi forventer at behandling med trastuzumab i tillegg til kjemoterapi vil påvirke klinisk effekt. Siden det ikke finnes data fra CheckMate 577 er det ikke mulig å legge inn en slik endring i klinisk effekt i analysen. Legemiddelverket mener det derfor ikke blir rimelig å inkludere kostnader for trastuzumab i analysen.

Legemiddelverket legger en annen pakning av kalsiumfolinat (med en verdi på 3 318 NOK (maksimal AUP uten mva.)) til grunn i sine egne analyser siden pakningen som er inkludert i BMS sin basecase ikke er tilgjengelig per dags dato.

Kostnader ved monitorering av behandling

Innsendt dokumentasjon

BMS har inkludert kostnader ved monitorering av behandling med nivolumab, som er presentert i Tabell 20. Kostnadstype og frekvens er basert på uttalelser fra norske kliniske eksperter kontaktet av BMS.

Tabell 20. Kostnader ved monitorering av behandling med nivolumab, per syklus. Basert på dokumentasjon fra BMS.

Ressurs	Frekvens per syklus	Kostnad (NOK)	Kilde
Legebesøk-spesialist i onkologi	2	2 196	Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 906A Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i fordøyelseskanalen
Leverfunksjonsprøve	1,5	174	Normaltariff for fastleger 2020-2021
Nyrefunksjonsprøve	1,5	174	Normaltariff for fastleger 2020-2021
Blodprøve	2	246	Normaltariff for fastleger 2020-2021
Totale kostnader ved monitorering, per syklus (NOK)			
5 406			

Monitoreringskostnadene beregnes basert på DFS og er halvsykluskorrigert. Dette betyr at kostnadene er beregnet på andelen pasienter som er i aktuelt stadium midt i syklusen, fremfor ved syklusstart. Det inkluderes bare monitoreringskostnader i det første året.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar BMS sin tilnærming når det gjelder kostnader ved monitorering av behandling, men velger å endre frekvens per syklus til 1 for alle kostnadene, basert på at det minst ressurskrevende doseringsregime for nivolumab vil brukes i norsk klinisk praksis. Dette endrer den totale kostnaden ved monitorering fra 5 406 NOK til 2 790 NOK per syklus.

Legemiddelverket vil påpeke at kostnader ved monitorering av behandling med nivolumab ikke er modellert på lik linje som legemiddel- og administrasjonskostnadene. Kostnadene knyttet til monitorering av behandling med nivolumab er basert på antall pasienter som befinner seg i helsetilstanden «pre-residiv» ved hver syklus (dvs. modellert DFS), mens legemiddel- og administrasjonskostnadene baseres på TTD-data. Siden det er et lite avvik mellom DFS- og TTD-kurvene vil BMS sin fremgangsmåte føre til en overestimering av monitoreringskostnadene, noe som er i ufordel av intervensjonen og dermed overestimerer IKER noe.

Kostnader knyttet til helsetilstandene

Innsendt dokumentasjon

Ressursbruk knyttet til oppfølging av pasientene og sykdommen er avhengig av om pasientene befinner seg i helsetilstanden «pre-residiv» eller «post-residiv». Kostnadene som er inkludert i modellen vises i tabellen under.

Tabell 21. Kostnader knyttet til helsetilstandene. Basert på innsendt dokumentasjon.

Ressurs	Frekvens per måned/syklus		Kostnad (NOK)	Kilde
	Pre-residiv	Post-residiv		
Legebesøk-spesialist i onkologi	1	1	2 196	Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 906A Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i fordøyelseskanalen
Leverfunksjonsprøve	0	1,25	174	Normaltariff for fastleger 2020-2021
Nyrefunksjonsprøve	0	1,25	174	Normaltariff for fastleger 2020-2021
CT-undersøkelse	0	0,42	2 310	Aleris prisliste 2021
Blodprøve	0	1,5	246	Normaltariff for fastleger 2020-2021
Sjekk av ernæringsstatus	0,1	0	246	Antatt same som ved blodprøve
Besøk fra sykepleier spesialisert i onkologi	0	1	2 196	Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 906A Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i fordøyelseskanalen
Totale kostnader knyttet til helsetilstandene, per syklus (NOK)				
Pre-residiv	2 220			
Post-residiv	6 412			

Når en pasient har vært i «pre-residiv» tilstand i 5 år anses pasienten som frisk. Modellen inkluderer ingen kostnader knyttet til oppfølging etter dette tidspunktet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har diskutert ressursbruk knyttet til oppfølging med norske kliniske eksperter. De kliniske ekspertene mener at det er stor variasjon i oppfølging, både mellom pasienter og regionalt. En klinisk ekspert regner med at alle pasienter i større eller mindre grad går til fastlege. Noen pasienter vil ha oppfølging med CT-undersøkelser, og eventuelt konsultasjoner med lege i spesialisthelsetjenesten, mens andre ikke følges opp av spesialisthelsetjenesten, med mindre det er tilkommet plager/symptomer. Dessuten vil noen pasienter få stenoser (tranghet i spiserør) som krever behandling som blokkerer ut spiserøret og lager bedre passasje, gjerne gjentatte ganger. De kliniske ekspertene er enige i at pasienter som opplever tilbakefall har større behov for oppfølging.

Grunnet stor variasjon i norsk klinisk praksis, er det vanskelig å komme fram til en konkret gjennomsnittlig ressursbruk som kan brukes til å validere BMS sine anslag. Det er dermed noe usikkerhet knyttet til disse kostnadene, men ettersom analysen er påvirket i svært liten grad av disse, godtar Legemiddelverket kostnadene knyttet til helsetilstandene.

Kostnader ved behandling av bivirkninger

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert kostnader til behandling av grad ≥ 3 bivirkninger som forekom hos ≥ 5 % av pasientene i CheckMate 577 studien. Den modellerte frekvensen av hver enkelt bivirkning i hver behandlingsarm er basert på observerte data fra CheckMate 577 som vises i kapittel 4.4.2.

I studien CheckMate 577 er det ikke rapportert separate frekvenser for uønskede hendelser av grad 3 og 4. Det antas derfor i modellen at 30 % av alle hendelser (grad 3 og 4) vil være grad 4. Ressursbruk knyttet til behandling av bivirkninger er basert på uttalelser fra kliniske eksperter, som anslo at sykehusinnleggelse i 7 dager er nødvendig for alle hendelser grad 4 og 30 % av hendelser grad 3.

Satser fra Innsatsstyrt finansiering er brukt som proxy for kostnadene relatert til de forskjellige bivirkningene. Kostnaden relatert til sykehusinnleggelse er på 32 095,95 NOK (DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk). Kostnader ved behandling av bivirkninger inntreffer kun i første syklus. De totale kostnadene er 540 NOK og 262 NOK per pasient for henholdsvis nivolumab og «vent og se».

Legemiddelverkets vurdering

Inkludering av bivirkninger grad ≥ 3 er i samsvar med tidligere metodevurderinger av PD-L1 hemmere. Ettersom kostnadene knyttet til bivirkninger har svært lite å si for resultatet av analysen, er de ikke vurdert inngående.

Legemiddelverket godtar BMS sin modellering av bivirkninger.

Kostnader ved livets slutfase

Innsendt dokumentasjon

Ved overgang til stadiet død modelleres det en engangskostnad knyttet til terminalbehandling og pleie (livets slutfase). Kostnaden på 59 001 NOK er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar kostnaden over, og implementeringen av denne inn i modellen.

Kostnader knyttet til tidsbruk og transport

Innsendt dokumentasjon

En kostnad på 237 NOK per time for tiden pasienten bruker til å reise til og motta behandling er inkludert i modellen. Det er antatt at pasienten bruker 2 timer per modellsyklus (1 time infusjon og 1 time reisetid) i både i helsetilstanden «pre-residiv» og «post-residiv». En kostnad for pårørendes tidsbruk legges også inn i modellen, men BMS antar at det kun er behov ved 50 % av alle legebesøk. Transportkostnader ved å reise til og fra behandling er også inkludert.

Tabell 22. Kostnader knyttet til tidsbruk for pasienter og pårørende, samt transportkostnader.

Kostnadstype	Frekvens per syklus		Kostnad	Kilde
	Pre-residiv	Post-residiv		
Pasientens tidsbruk	1	1	474	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase 2 x 237 NOK (tapt fritid)
Pårørendes tidsbruk	0,50	0,50	474	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase 2 x 237 NOK (tapt fritid)
Transport	1	1	572	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase Pris per tur
Totale kostnader brukt i hver behandlingsarm, per syklus (NOK)				
1 283				

Når en pasient har vært i «pre-residiv» tilstand i 5 år anses pasienten som frisk. Etter dette tidspunktet inkluderes kun kostnader knyttet til tidsbruk og transport i helsetilstanden «post-residiv».

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar BMS sine kostnader knyttet til tidsbruk og transport. Disse kostnadene har totalt sett liten betydning for IKER i denne analysen, og estimatene er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket. For å samsvare med den oppdaterte enhetskostnadsdatabasen endrer Legemiddelverket enhetskostnaden for pasientens og pårørendes tidsbruk og kostnaden for transport til henholdsvis 450 NOK (2 x 225) og 726 NOK.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecaseanalyse

Resultater fra BMS' basecase er vist i tabellen under.

Tabell 23. *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.*

	Nivolumab	W&W	Differanse
Totale kostnader (NOK)	769 449	245 404	524 045
Totale QALYs	4,77	3,55	1,22
Totale leveår	5,83	4,35	1,48
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			429 884
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			354 305

NOK – norske kroner, W&W – «vent og se», QALY – kvalitetsjusterte leveår

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i BMS sin analyse bortsett fra følgende:

- Feil ved aldersjustering av nyttevekter er rettet.
- Legemiddelkostnader til nivolumab baseres på det minst ressurskrevende doseringsregimet (dvs. 480 mg hver 4. uke). Dette påvirker ikke legemiddelkostnadene, men fører til færre infusjoner og dermed lavere administrasjonskostnader per behandlingssyklus.
- Framskrivning av DFS er endret fra Piecewise Gompertz med et knutepunkt ved 6-måneder til Piecewise Gompertz med et knutepunkt ved 3-måneder for begge behandlingsarmer.
- Behandlingsandeler ved etterfølgende behandling (11,7 % 5FU + CIS; 8,7 % CAP + OX; og 79,6 % FOLFOX) er endret til 30 % CAP + OX og 70 % FOLFOX.
- Administrasjonskostnaden for nivolumab er endret fra 2 511 til 3 129 NOK.
- Pakningspris av kalsiumfolinat er endret fra 398 NOK til 3 319 NOK (maks AUP uten mva.) på grunn av en endring i MT-status.
- Kostnaden ved monitorering av behandling er endret fra 5 406 til 2 790 NOK per behandlingssyklus.
- Enhetskostnaden for pasientens og pårørendes tidsbruk og kostnaden for transport er endret fra henholdsvis 474 og 572 NOK til henholdsvis 450 (2 x 225) og 726 NOK.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i BMS sin basecase analyse. Hver rad i tabellen inkluderer alle endringer fra de forrige radene.

Tabell 24. Endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i BMS sin basecase analyse.

Forutsetning	BMS' basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	IKER (kostnad per QALY) i NOK	Endring i IKER i NOK
Basecase BMS	-	-	429 884	-
Aldersjustering av nyttevekter	Justeringsindeks settes lik 1 ved en alder på 50 år	Justeringsindeks settes lik 1 ved modellstart (63 år) + korrigert slå-opp funksjon i Markov tracen	439 669	+ ca. 10 000
Nivolumab dosering	240 mg hver 2. uke i 16 uker etterfulgt av 480 mg hver 4. uke	480 mg hver 4. uke	431 675	- ca. 8 000
Framskrivning av DFS	Piecewise Gompertz 6-måneder for begge armer	Piecewise Gompertz 3-måneder for begge armer	433 704	+ ca. 2 000
Behandlingsandeler ved etterfølgende behandling	5FU + CIS: 11,7 % CAP + OX: 8,7 % FOLFOX: 79,6 %	5FU + CIS: 0% CAP + OX: 30 % FOLFOX: 70 %	433 043	- ca. 700
Administrasjonskostnad nivolumab	2 511 NOK	3 129 NOK	437 579	+ ca. 4 500
Pakningspriser kalsiumfolinat	231 og 398 NOK	1 659 og 3 319 NOK	428 548	- ca. 9 000
Kostnad ved monitorering av behandling	5 406 NOK	2 790 NOK	409 094	- ca. 19 000
Enhetskostnader for pasientens og pårørendes tidsbruk og kostnad for transport	Pasientens og pårørendes tidsbruk: 474 NOK Transport: 572 NOK	Pasientens og pårørendes tidsbruk: 450 NOK Transport: 726 NOK	409 611	+ ca. 500
SLVs hovedanalyse (basert på maksimal AUP)	-	-	409 611	-

Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellene under med Legemiddelpriser basert på henholdsvis AUP uten mva og LIS AUP uten mva.

Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Nivolumab	W&W	Differanse
Totale kostnader (NOK)	801 380	312 366	489 014
Totale QALYs	4,82	3,63	1,19
Totale leveår	6,01	4,52	1,48
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			409 611
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			330 074

Tabell 26. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på LIS AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Nivolumab	W&W	Differanse
Totale kostnader (NOK)			
Totale QALYs	4,82	3,63	1,19
Totale leveår	6,01	4,52	1,48
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

BMS har levert både deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser. De deterministiske sensitivitetsanalysene er utført som enveis sensitivitetsanalyser, og er presentert i et Tornado-diagram. I BMS' hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Kostnader knyttet til etterfølgende behandling (både for komparator og intervensjon)
- Monitoreringskostnader for behandling med nivolumab
- Nyttevekt i pre-residiv helsetilstand

I enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Legemiddelpris til nivolumab
- Kostnader knyttet til etterfølgende behandling
- Nyttevekt i pre-residiv helsetilstand
- Monitoreringskostnader for behandling med nivolumab

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert under.

Tabell 27. Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse.

Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
Alder	63 år	64 år	423 965 (+14 355)	
Framskrivning av DFS	Piecewise Gompertz fra 3 måneder (nivo + w&w)	Piecewise Gompertz fra 6 måneder (nivo + w&w)	407 665 (-1 946)	
Tidspunkt for antatt 0 % sannsynlighet for residiv	5 år	7 år	420 041 (+10 430)	
		10 år	417 853 (+ 8 242)	
Dødelighet i pre-residiv stadiet	Bruk av norsk bakgrunnsdødelighet med økt dødelighetsrisiko (basert på CheckMate 577) <u>de første tre årene</u>	Bruk av norsk bakgrunnsdødelighet med økt dødelighetsrisiko (basert på CheckMate 577) <u>de første fem årene</u>	432 529 (+22 918)	
		Bruk av norsk bakgrunnsdødelighet med økt dødelighetsrisiko (basert på CheckMate 577) <u>de første tre årene</u> ± <u>forhøyet dødelighet i forhold til den generelle befolkningen fra år 3 fram til residiv (5 % høyere)</u>	413 928 (+4 317)	
Modellering av overgang post-residiv til død	IKNL	Sammenslåing av kjemoterapiarmer i to kliniske studier (CheckMate 649 og KEYNOTE 590)	422 252 (+12 641)	
		CROSS studie	396 976 (-12 635)	
Nyttevekt i pre-residiv stadiet	0,834	Antagelse: 0,804 (lavere enn gjennomsnittsbefolkning = 0,811)	425 763 (+16 152)	

Nyttevekter	Pre-residiv: 0,834 Post-residiv: 0,757 (fra CheckMate 577)	Progresjonsfri: 0,738 Progrediert sykdom: 0,492 (fra ATTRACTION-3)	456 221 (+46 611)	██████ ██████
		Progresjonsfri: 0,804 Progrediert sykdom: 0,678 (fra KEYNOTE-590)	423 241 (+13 630)	██████ ██████

Ingen av endringene hadde stor innvirkning på IKER.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for behandling med nivolumab sammenlignet med «vent og se» (observasjon):

- 409 611 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med legemiddelpriser fra mai 2022 (maksimal AUP uten mva.).
- █████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP uten mva.).
- 330 074 NOK per vunnet leveår med legemiddelpriser fra mai 2022 (maksimal AUP uten mva.).
- █████ NOK per vunnet leveår med rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP uten mva.).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 4: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 12,4 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva. pr mai 2022) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret ca. ■■■ millioner NOK.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 12,9 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret på ca. ■■■ millioner NOK.

6 OPPSUMMERING

Pasienter med kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangen som har fått neoadjuvant behandling og fullstendig reseksjon, men som likevel har gjenværende patologisk sykdom, har en dårlig prognose og en høy risiko for tilbakefall. Det finnes per dags dato ingen behandlinger i adjuvant setting for denne pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

CheckMate 577 er en randomisert, multisenter, dobbeltblindet placebokontrollert fase 3-studie som undersøker effekt og sikkerhet av nivolumab som monoterapi til adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen. Studien vurderes som relevant for norske forhold.

Studien viser en statistisk signifikant forbedring i DFS (sykdomsfri overlevelse) for pasienter randomisert til nivolumab (22,4 måneder) sammenlignet med placebo (10,4 måneder), uavhengig av histologi og PD-L1-ekspresjon. Studieresultatene indikerer at pasienter som ble behandlet med nivolumab har 33 % lavere risiko (HR 0,67 [0,55, 0,81]) for å få residiv sammenlignet med pasientene i placebo-armen (tilsvarende dagens praksis som er «vent og se»). Det ble ikke rapportert noen signifikante forskjeller i helserelatert livskvalitet (HRQoL) mellom studiearmene.

Effektresultater for totaloverlevelse (OS) fra CheckMate 577 ved siste datakutt er ikke frigitt. Det er usikkert når data på OS foreligger, men BMS forventer resultater på OS i [REDACTED].

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med adjuvant behandling med nivolumab sammenlignet med «vent og se» (observasjon). I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER om lag 410 000 NOK (maksimal AUP uten mva. pr mai 2022). IKER-basert på gjeldende LIS-priser er ca. [REDACTED] NOK. Hvis adjuvant behandling med nivolumab forhindrer tilbakefall av sykdommen vil det kunne føre til kostnadsbesparelser i senere behandlingslinjer.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket vurderer at kreft i spiserøret eller den gastroøsofageale overgangen er alvorlig. Pasienter med gjenværende patologisk sykdom etter neoadjuvant kjemoradioterapi og kirurgi, har en dårlig prognose og en høy risiko for tilbakefall. Legemiddelverket har estimert et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALYs for den aktuelle pasientgruppen.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

De viktigste kildene for usikkerhet i denne analysen er mangel på OS-data, som fører til:

- bruk av DFS for å estimere effektgevinsten av nivolumab, og
- bruk av eksterne registerdata til modellering av overlevelse etter tilbakefall.

Resultatene i den helseøkonomiske modellen er drevet av DFS som er framskrevet til år 5. Etter dette tidspunktet er antagelsen at ingen flere vil oppleve residiv akseptert, basert på klinikerinnspill. Ved å anta lik dødelighetsrisiko som den generelle befolkningen etter residiv, har BMS beregnet en overlevelsesgevinst for nivolumab sammenlignet med «vent og se» (ingen behandling). I den helseøkonomiske modellen resulterer adjuvant behandling med nivolumab i 1,48 flere leveår enn komparator. Legemiddelverket anser gevinsten i DFS for nivolumab som vist i CheckMate 577 basert på en median oppfølgingstid på 32 måneder som overbevisende, men det er en usikkerhet knyttet til andel

pasienter som vil være sykdomsfrie utover 3 år, siden det foreløpig er begrensede data for pasienter som er fulgt opp over en så lang tidsperiode. En robust sammenheng mellom utfallsmålet DFS og totaloverlevelse er foreløpig ikke dokumentert ved adjuvant behandling av kreft i spiserør og den gastroøsofageale overgangen. Før det foreligger OS-data fra studien vil den estimerte overlevelsesgevinsten med nivolumab være forbundet med høy usikkerhet.

De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med påpekte også at omtrent 12-15 % av pasientene er HER2 positive og derfor vil bli behandlet med trastuzumab i tillegg til kjemoterapi ved tilbakefall av sykdommen. I CheckMate 577 var det svært få pasienter som fikk trastuzumab som etterfølgende behandling. Legemiddelverket mener dette er en svakhet for overførbarhet av innsendt klinisk dokumentasjon til norsk klinisk praksis, og som medfører usikkerhet.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Med utgangspunkt i at det vil være cirka 22 pasienter årlig som er aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab, har Legemiddelverket estimert en total årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens totale budsjett på om lag 12,9 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP pr mai 2022. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir de årlige budsjettkonsekvensene ca. ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 08-06-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutredere:
Johan Mikkeltorg Moss
Angeliki Louiza Politi
Kristie van Lieshout
Ingrid Johanne Bettum
Tove Ragna Reksten

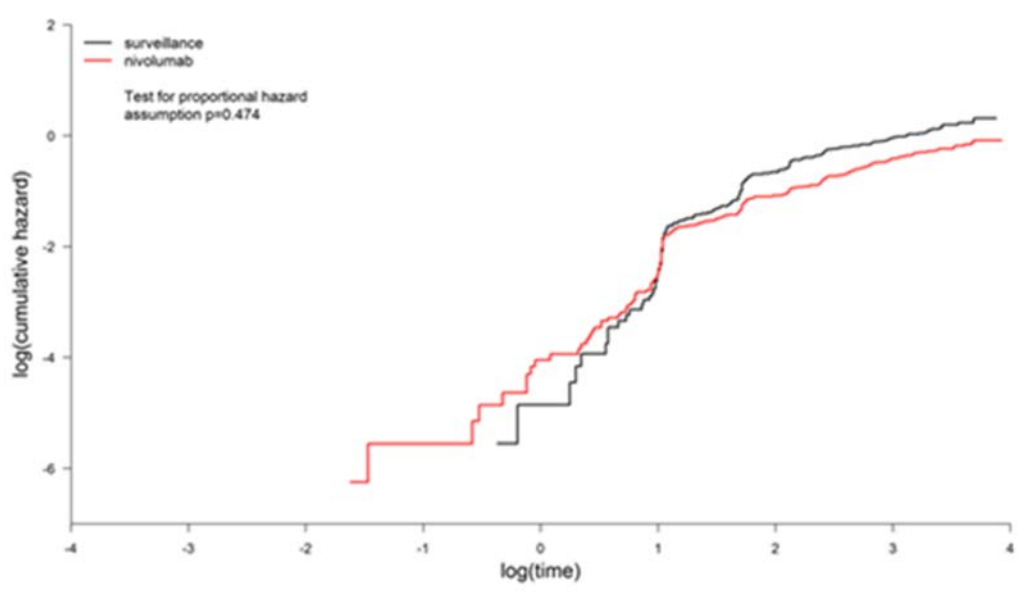
REFERANSER

1. NEL NEL-. Kliniske kapitler-Mage/tarm-Tilstander og sykdommer-Spiserør-Spiserørskreft 2021 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/spiseror/spiserorskreft>].
2. Kreftregisteret. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for kreft i spiserør og magesekk.; 2020. Report No.: 978-82-473-0101-2.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft [Utgitt 02.2020] [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserorskreft-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20pasienter%20med%20spiser%C3%B8rskreft.pdf/attachment/inline/0818e970-6fc3-4db7-b512-43eabcf3a81d:517cd6f931bc02720bf162a9d26b3e8e90f98aed/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning%20av%20pasienter%20med%20spiser%C3%B8rskreft.pdf>].
4. Helsenorge. Spiserørskreft 2020 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/spiserorskreft/>].
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Opdivo [sist oppdatert 29. oktober 2021] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf].
6. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021;384(13):1191-203.
7. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Opdivo, EPAR, Assesment Report, EMA/CHMP/395647/2021 [03.08.2021] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
8. Alnaji RM, Du W, Gabriel E, Singla S, Attwood K, Nava H, et al. Pathologic Complete Response Is an Independent Predictor of Improved Survival Following Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Adenocarcinoma. J Gastrointest Surg. 2016;20(9):1541-6.
9. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1090-8.
10. sentralbyrå S. Dødelighetstabeller 2021 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/fodte-og-dode/statistikk/dode>].
11. Izkhakov E, Keinan-Boker L, Barchana M, Shacham Y, Yaish I, Carmel Neiderman NN, et al. Long-term all-cause mortality and its association with cardiovascular risk factors in thyroid cancer survivors: an Israeli population-based study. BMC Cancer. 2020;20(1).
12. Janssen-Heijnen ML, Van Steenbergen LN, Steyerberg E, Visser O, De Ruyscher DK, Groen HJ. Long-Term Excess Mortality for Survivors of Non-small Cell Lung Cancer in the Netherlands. Journal of Thoracic Oncology. 2012;7(3):496-502.
13. Koczwara B, Meng R, Miller MD, Clark RA, Kaambwa B, Marin T, et al. Late mortality in people with cancer: a population-based Australian study. Med J Aust. 2021;214(7):318-23.

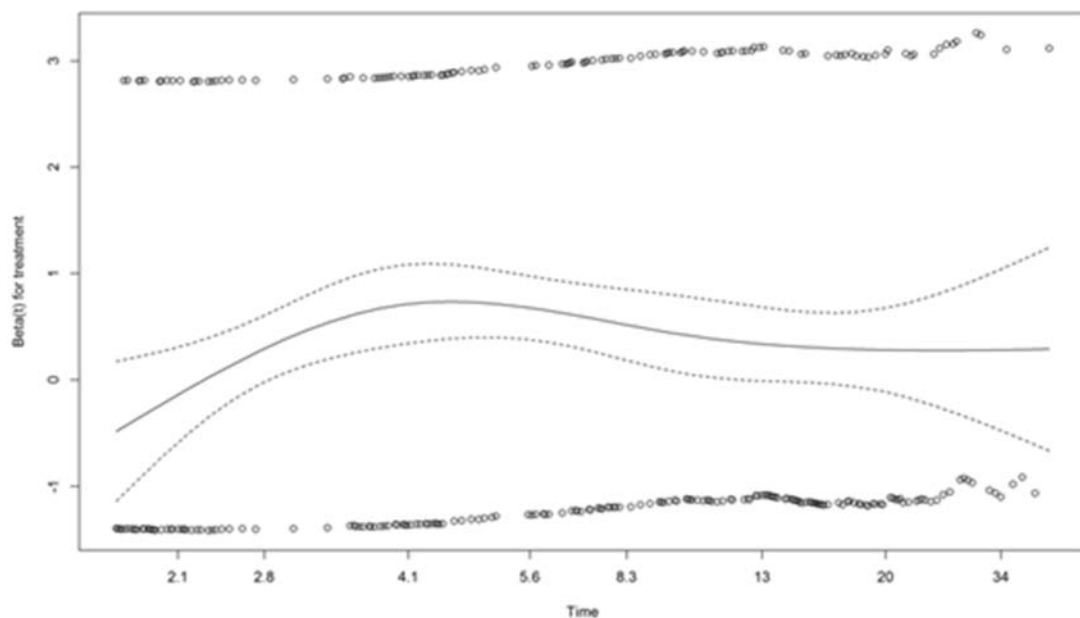
14. Ramin C, Schaeffer ML, Zheng Z, Connor AE, Hoffman-Bolton J, Lau B, et al. All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors in CLUE II, a Long-Standing Community-Based Cohort. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2021;113(2):137-45.
15. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, et al. Causes of death among cancer patients. Annals of Oncology. 2017;28(2):400-7.
16. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398(10302):759-71.
17. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10294):27-40.
18. Cutsem EV, Singh P, Cleary JM, Kelly RJ, Moehler MH, Kuzdzal J, et al. Checkmate 577: Health-related quality of life (HRQoL) in a randomized, double-blind phase III study of nivolumab (NIVO) versus placebo (PBO) as adjuvant treatment in patients (pts) with resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC). Journal of Clinical Oncology. 2021;39(3_suppl):167-.
19. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care. 1997;35(11):1095-108.
20. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler [oppdatert 20.05.2020] [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>.
21. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:84.
22. NICE. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378>.
23. CADTH. PC0253 Opdivo - Draft CADTH Recommendation December 23, 2021 2021 [Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0253%20Opdivo%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%2023%2C%202021_for%20posting.pdf
24. läkemedelsförmånsverket T-T-o. Hälsoekonomisk bedömning av Opdivo (nivolumab) 2022 [Available from: https://www.tlv.se/download/18.1de69b6717ea02d6b3d7e866/1644237936174/bed220131_opdivo_1583-2021.pdf.
25. NICE. Single Technology Appraisal Nivolumab for adjuvant treatment of oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer [ID1676] 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta746/documents/committee-papers>.

26. Leung L, Kurt M, Singh P, Kim I, Donnellan G, Kanters S. AI3 Disease-Free Survival (DFS) As a Surrogate Endpoint for Overall Survival (OS) in Adults with Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer: A Correlation Meta-Analysis. *Value in Health*. 2021;24.
27. Dawoud D, Naci H, Ciani O, Bujkiewicz S. Raising the bar for using surrogate endpoints in drug regulation and health technology assessment. *BMJ*. 2021:n2191.
28. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):204.

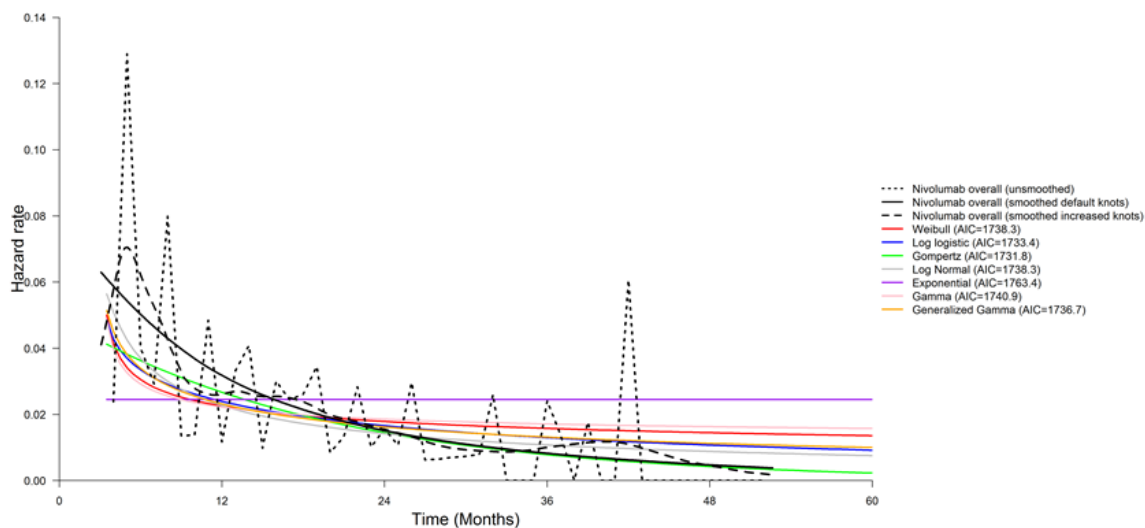
APPENDIKS 1: PLOTT, FIGURER OG TABELLER FOR AIC/BIC VERDIER FOR DFS I BEGGE BEHANDLINGSARMENE



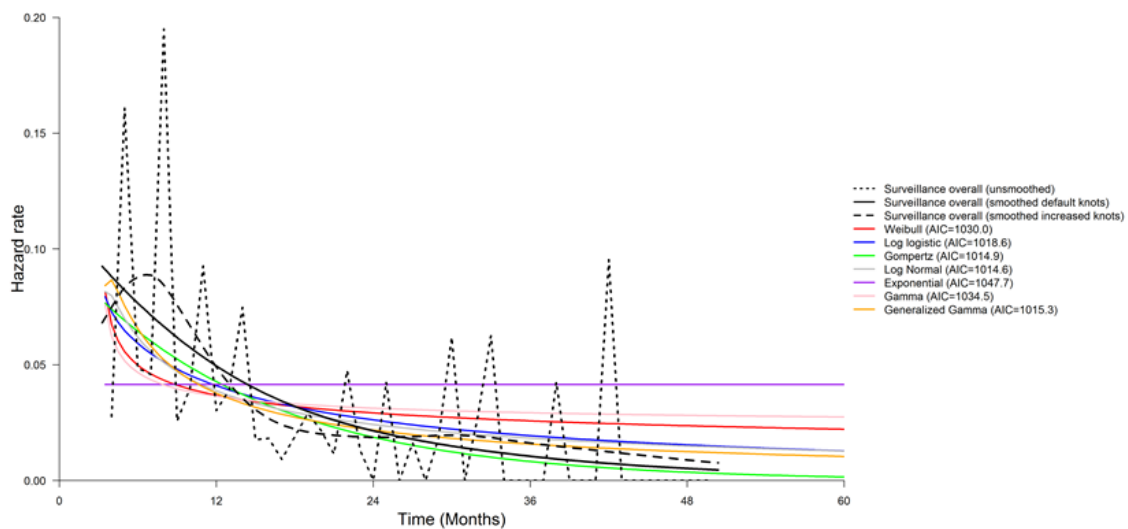
Figur 11. Log-kumulativt hasardplott (fra innsendt dokumentasjon).



Figur 12. Schoenfeld residualplott (fra innsendt dokumentasjon).



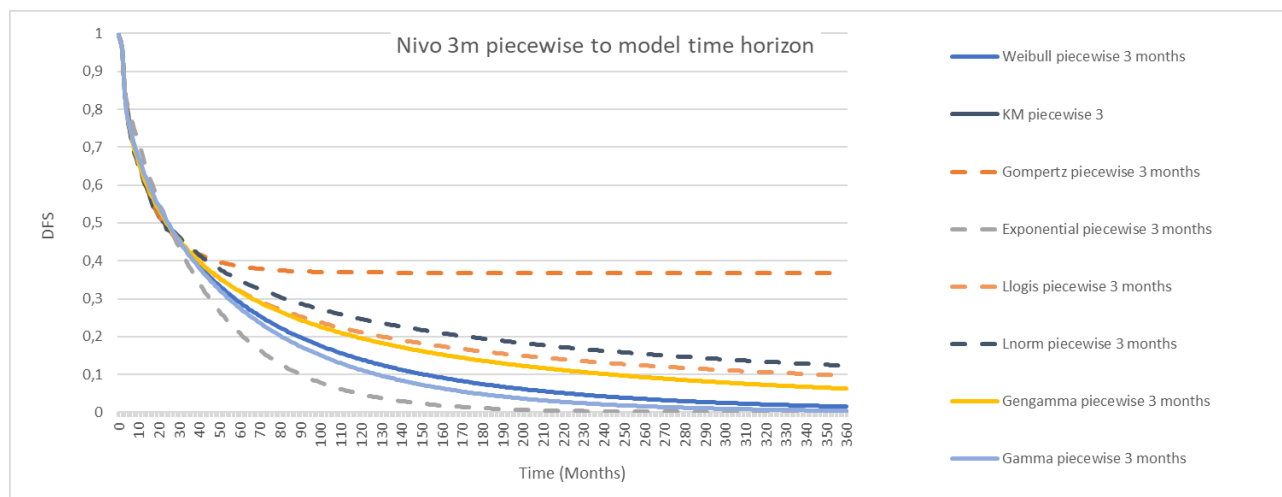
Figur 13. Smoothed hasardplott av DFS for nivolumab sammen med hasard for de piecewise modellene (fra 3 måneder) (fra innsendt dokumentasjon).



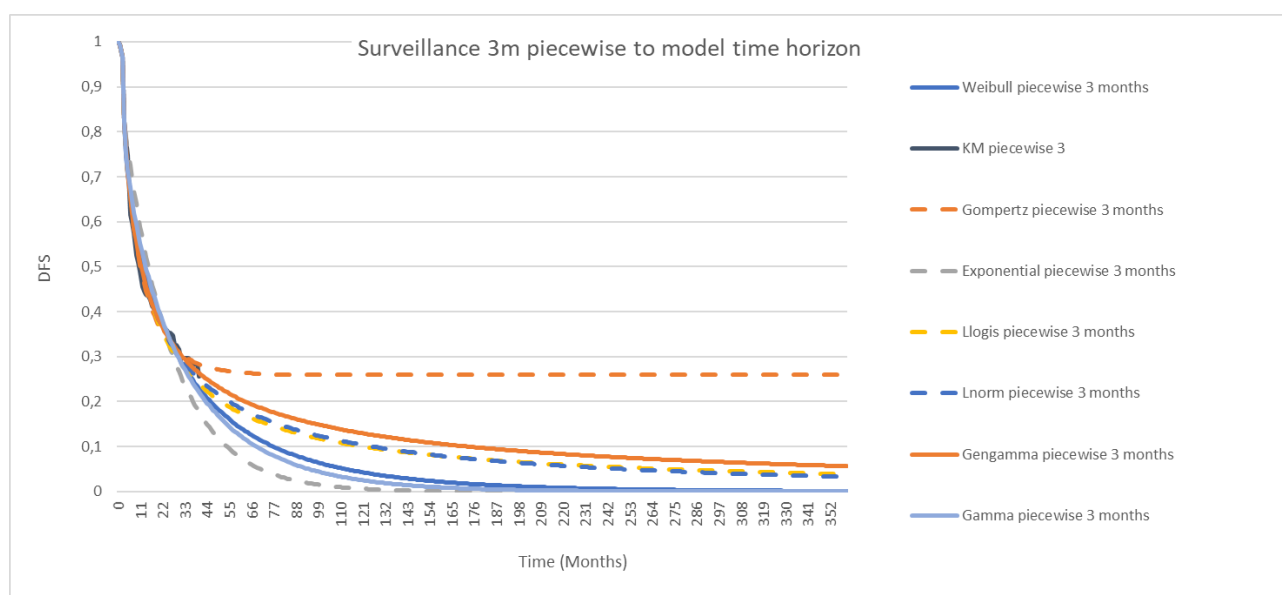
Figur 14. Smoothed hasardplott av DFS for komparator sammen hasard for de piecewise modellene (fra 3 måneder) (fra innsendt dokumentasjon).

Tabell 28. AIC og BIC for parametriske modeller tilpasset KM-dataene (fra innsendt dokumentasjon).

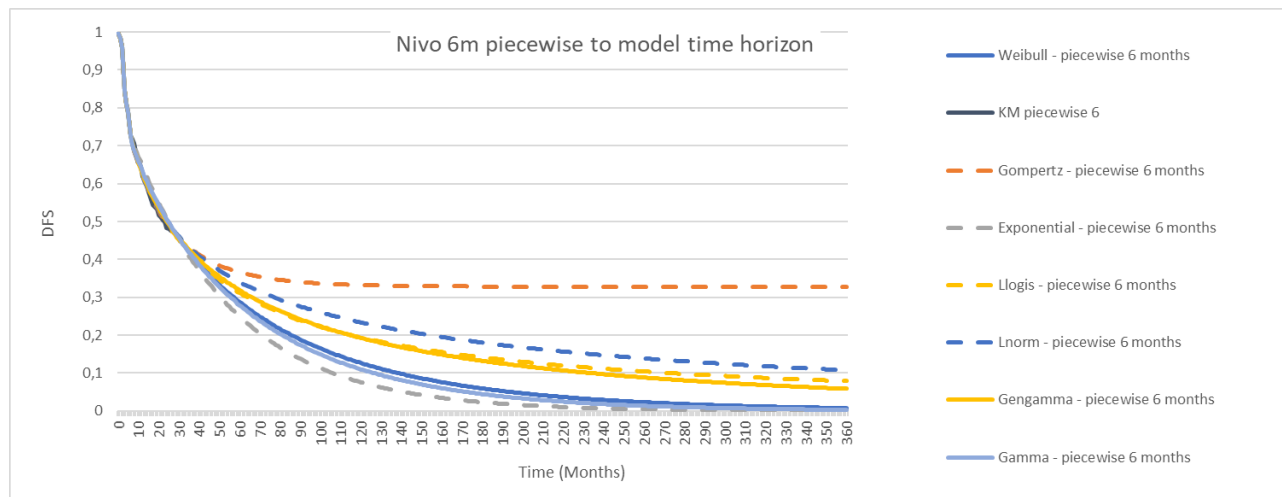
Approach	Nivolumab			W&W		
	Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Standard parametric	Generalized gamma	2352.77806	2365.60799	Generalized gamma	1325.54464	2365.60799
	Log normal	2368.57886	2377.13215	Log normal	1356.45299	2377.13215
	Gompertz	2374.56003	2383.11332	Log-logistic	1367.78135	2383.11332
	Log-logistic	2386.7868	2395.34009	Gompertz	1371.78083	2395.34009
	Weibull	2411.9242	2420.47749	Weibull	1398.44973	2420.47749
	Gamma	2418.67971	2427.233	Exponential	1401.28321	2427.233
	Exponential	2429.28851	2433.56516	Gamma	1402.03094	2433.56516
Spline hazards	2-knot	2341.99773	2359.1043	2-knot	1320.56878	2359.1043
	3-knot	2345.40071	2366.78392	3-knot	1321.16173	2366.78392
	1-knot	2345.73885	2358.56878	1-knot	1324.55849	2358.56878
Spline odds	2-knot	2341.66717	2358.77375	2-knot	1320.29192	2358.77375
	1-knot	2344.6417	2357.47163	3-knot	1321.27985	2357.47163
	3-knot	2344.89068	2366.2739	1-knot	1321.39336	2366.2739
Spline normal	1-knot	2346.67006	2359.49999	1-knot	1319.4019	2359.49999
	3-knot	2347.24721	2368.63043	2-knot	1321.39506	2368.63043
	2-knot	2349.22969	2366.33627	3-knot	1322.77805	2366.33627
Fractional polynomial I	p1=0 p2=0	2348.87052	2361.70045	p1=0 p2=-1	1322.00861	2361.70045
	p1=0 p2=-0.5	2349.45548	2362.28542	p1=0 p2=-0.5	1323.01359	2362.28542
	p1=0 p2=0.5	2354.87048	2367.70041	p1=0 p2=0	1327.81684	2367.70041
	p1=1 p2=-1	2355.61039	2368.44032	p1=1 p2=-1	1332.62669	2368.44032
	p1=0 p2=-1	2357.42781	2370.25774	p1=0 p2=0.5	1336.28198	2370.25774
	p1=1 p2=-0.5	2357.50669	2370.33662	p1=1 p2=-0.5	1338.20657	2370.33662
	p1=1 p2=0	2364.05929	2376.88922	p1=1 p2=0	1347.11047	2376.88922
Piecewise 3-months	Gompertz	1284.14502	1291.59219	Log normal	1014.55748	1291.59219
	Log-logistic	1286.19016	1293.63733	Gompertz	1014.94335	1293.63733
	Generalized gamma	1289.90093	1301.07168	Generalized gamma	1015.33178	1301.07168
	Weibull	1289.99181	1297.43898	Log-logistic	1018.59443	1297.43898
	Gamma	1291.96761	1299.41478	Weibull	1029.95944	1299.41478
	Log normal	1292.12398	1299.57116	Gamma	1034.51217	1299.57116
	Exponential	1308.26525	1311.98883	Exponential	1047.6786	1311.98883
Piecewise 6-months	Gompertz	1242.93097	1250.76337	Gompertz	645.553364	1250.76337
	Log-logistic	1245.58769	1253.4201	Log-logistic	645.69269	1253.4201
	Log normal	1247.83852	1255.67092	Weibull	647.94514	1255.67092



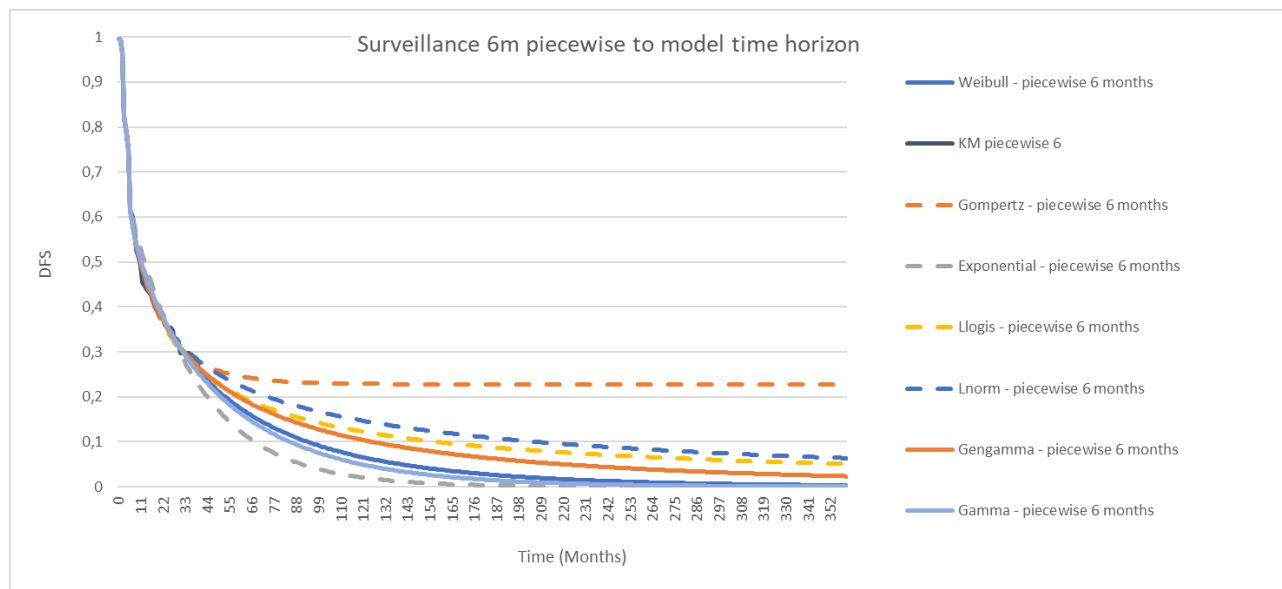
Figur 15. Piecewise 3 måneder funksjoner til framskrivning av DFS for nivolumab-armen (fra innsendt dokumentasjon).



Figur 16. Piecewise 3 måneder funksjoner til framskrivning av DFS for komparatorarmen (fra innsendt dokumentasjon).



Figur 17. Piecewise 6 måneder funksjoner til framskrivning av DFS for nivolumab-armen (fra innsendt dokumentasjon).



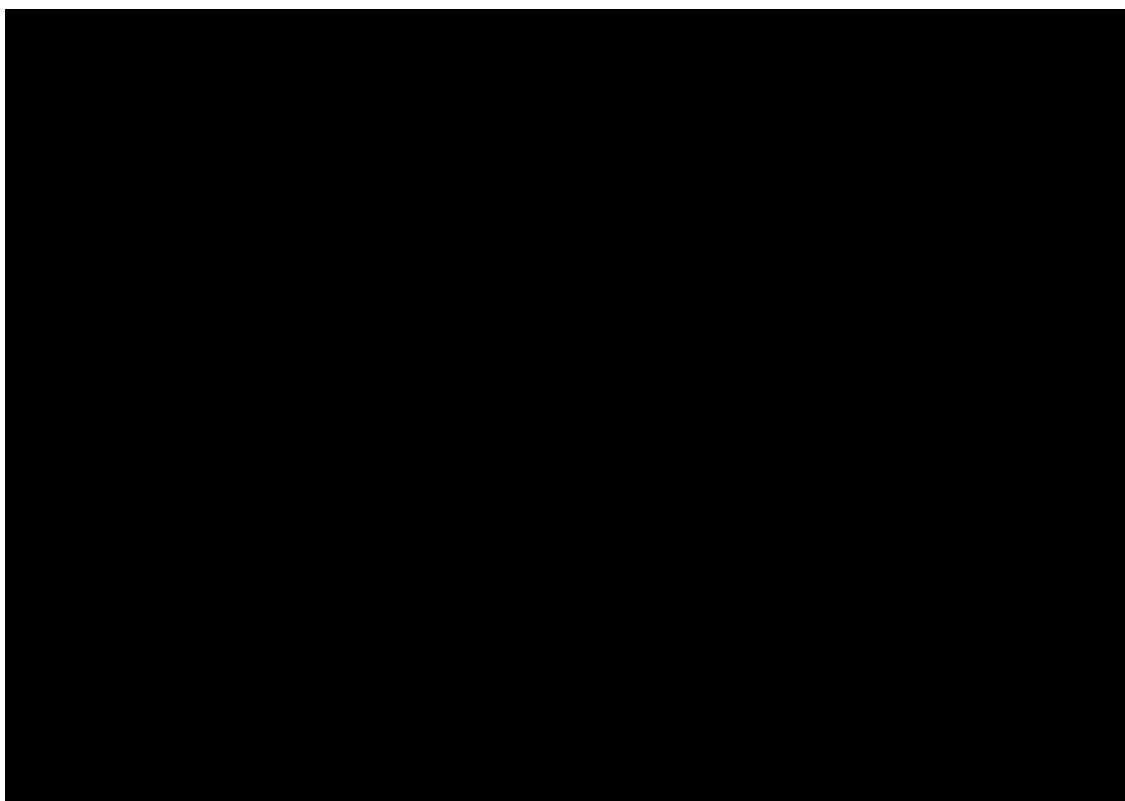
Figur 18. Piecewise 6 måneder funksjoner til framskrivning av DFS for komparatorarmen (fra innsendt dokumentasjon).

APPENDIKS 2: VURDERINGER

6.1 VURDERING AV REGISTERDATA (IKNL)

Grunnet fravær av data for totaloverlevelse (OS) har BMS valgt å modellere overgangen fra post-residiv til død ved å bruke data fra et nederlandsk register (IKNL). De har undersøkt om data fra det norske Kreftregisteret kunne anvendes. Dette var ikke mulig fordi dette registeret ikke var tilstrekkelig omfattende til å matche med studiepopulasjonen i CheckMate 577. BMS har startet et samarbeid med Kreftregisteret for å ha et norsk register å bruke i fremtiden. Dette vil ikke være klart for anvendelse til denne metodevurderingen.

Videre har BMS undersøkt om data fra det svenske kreftregisteret kan anvendes. Ved matching med studiepopulasjonen til CheckMate 577 var det kun 31 pasienter som ble inkludert. BMS valgte derfor å ikke bruke det svenske registeret i modellen, men viser til kurve for overlevelse fra det svenske kreftregisteret (se Figur 20) [REDACTED]



Figur 19. Overlevelseskurve basert på svensk register (kilde: Innsendt dokumentasjon)⁹

⁹ Foreløpig sladdet siden BMS har kjøpt dataene, men kontraktfestet at registerdata fra Nederland (IKNL) og Sverige (NREV) ikke skal publiseres offentlig.

Pasientpopulasjonen i registerdata fra Nederland (IKNL) bestod av pasienter med plateepitel- og adenokarsinom i spiserøret samt kreft i den gastroøsofageale overgangen. ■■■■■ var menn og median alderen var ■■■■■. Pasienter som fikk trastuzumab ble ekskludert fra analysen. CheckMate 577 hadde ikke ekskludert pasienter som fikk trastuzumab. IKNL-dataene ble innhentet og matchet populasjonen fra CheckMate 577 etter følgende kriterier:

- tumorstadium (stadium II eller III basert på TNM v7)
- neoadjuvant platinabasert kjemoterapi og kirurgi
- reseksjonsstatus R0
- pasienter med residual patologisk sykdom (med minst pN1 eller ypT1).

Etter matching av IKNL med CheckMate 577 ble 317 pasienter inkludert.

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) har godtatt å bruke IKNL for modellering av tilbakefall til død (23). TLV har i sin rapport gjennomført analyser med data fra IKNL (24). I The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sin rapport ble en metaanalyse brukt for modelleringen av tilbakefall til død (25).

Legemiddelverket har sammenlignet pasientpopulasjonene i studiearmene til CheckMate 577 og IKNL med norsk klinisk praksis (se Tabell under).

Tabell 29. Sammenligning av pasientpopulasjoner¹⁰

	CM577		IKNL	Norsk klinisk praksis
	Nivolumab	Placebo		
Alder	62 (median)	61 (median)	██████	64 (gjennomsnitt)
Prosentandel menn	84%	85%	████	Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener kjønnsfordelingen samsvarer med norsk klinisk praksis.
Etnisk gruppe	81% Hvit 16% Asiatisk 1% Mørkhudet 2% Resterende	82% Hvit 13% Asiatisk <1 % Mørkhudet 3% Resterende	Nederlands befolkning	Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener etnisk gruppering samsvarer med norsk klinisk praksis, men det er trolig noe lavere andel asiatiske i Norge.
ECOG status	58 % (0) 42 (1)	60 % (0) 40% (1)	██████	Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener ECOG 0-1 er aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab, men det ikke er usannsynlig at enkelte pasienter får ECOG 2 status iløpet av behandlingen.
Tumor lokasjon ved initial diagnose	60% (spiserør) 40% (gastroøsofageal overgang)	59% (spiserør) 41% (gastroøsofageal overgang)	██████████	Etter Figur 21 er fordelingen ca.: 75% (spiserør) 25% (gastroøsofageal overgang)
Histologi	71% (adenokarsinom) 29% (plateepitelkarsinom)	71% (adenokarsinom) 29% (plateepitelkarsinom)	██████████	Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er ca. 25% som har plateepitelkarsinom i Norge.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket mener det er en svakhet at data fra norsk populasjon ikke blir brukt i en slik modellering. Det er en noe lavere alder i IKNL i forhold til norsk klinisk praksis. Dette kan gi en falsk forhøyet overlevelse i modelleringen. Etnisk fordeling i Nederland er ikke angitt. Legemiddelverket antar at nederlandsk og norsk populasjon er like nok til at det kan brukes i modelleringen. ECOG status er essensiell for initiering av adjuvant behandling med nivolumab. Det er dermed en svakhet at █████ av de

¹⁰ Foreløpig sladdet siden BMS har kjøpt dataene, men kontraktfestet at registerdata fra Nederland (IKNL) og Sverige (NREV) ikke skal publiseres offentlig.

inkluderte pasientene fra IKNL har en uvisst ECOG status. Videre er det ulik fordeling av både tumor lokalisasjon ved initial diagnose og histologi i IKNL sammenlignet med norsk klinisk praksis. Det er usikkert hvor mye dette påvirker sannsynligheten av resultatene fra modelleringen. Legemiddelverket merker seg at pasientene i IKNL som fikk trastuzumab ble ekskludert fra analysen, mens de i CheckMate 577 ikke ble ekskludert. Andelen som fikk trastuzumab i CheckMate 577 var så liten at det trolig ikke vil ha betydning for analysen.

Legemiddelverket har valgt å benytte registerdata fra IKNL i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har ikke validert IKNL databasen eller om denne er tilstrekkelig lik en norsk pasientpopulasjon til at en slik analyse vil være mulig å bruke i fremtidige analyser. Legemiddelverket har basert sine analyser på antagelser gjort av BMS, rettet mot denne konkrete metodevurderinger.

6.2 VURDERING AV ENDEPUNKT

BMS viser til en metaanalyse fra 2021 som undersøker om DFS er et passende surrogatendepunkt for OS i settingen med resektabel kreft i spiserør og den gastroøsofageale overgangen. Studien inkluderte 26 kliniske studier som rapporterte DFS (eller progresjonsfri overlevelse, PFS) og OS. Den estimerte korrelasjonskoeffisienten var 0,83 (95% KI 0,70-0,90). Studien konkluderte med korrelasjon mellom DFS og OS ved kreft i spiserør og den gastroøsofageale overgangen. Studien er sponset av BMS (26). Legemiddelverket har kun fått tilgang til sammendraget av studien og etter forespørsel til firma blitt informert om at studien ikke er tilgjengelig i sin helhet.

Videre nevner BMS at DFS er vist å være et akseptabelt endepunkt for OS for adjuvant behandling av magekreft og i neoadjuvant behandling av gastroøsofageal adenokarsinom. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener også at DFS er et relevant endepunkt i fravær av OS. Relevansen av DFS/PFS som endepunkt og hvorvidt det kan brukes for fremskrivning av totaloverlevelsen er omdiskutert. En metaanalyse fra 2021 viser at det nødvendigvis ikke er sammenheng mellom DFS/PFS og OS (27). Legemiddelverket har i denne metodevurderingen akseptert måten DFS er brukt i modellen.

APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens standardbehandling som er «vent og se» (observasjon).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Legemiddelverket aksepterer startalderen på 63 år basert på innspill fra norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre¹¹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariiffer, basert på Stavem et al (2018)¹². Tabell 31 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «pre-residiv» livskvalitetsvekt 0,834 for en gjennomsnittlig 63 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 63-åring lavere; den er 0,811 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å multiplisere prognosen med faktoren 0,811/0,834.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

¹¹ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

¹² Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 30. Beregnet alvorlighetsgrad.

Alder	A	63
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	17,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	5,0
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	P^*_A	4,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	12,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 31 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå¹³ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene¹⁴ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁵. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁶, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁷.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (28), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁸ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁹ av rådata fra Stavem et al²⁰. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa²¹. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹³ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>]

¹⁴ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹⁶ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁸ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

²⁰ Stavem- personlig kommunikasjon

²¹ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics: HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 31. Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning.

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

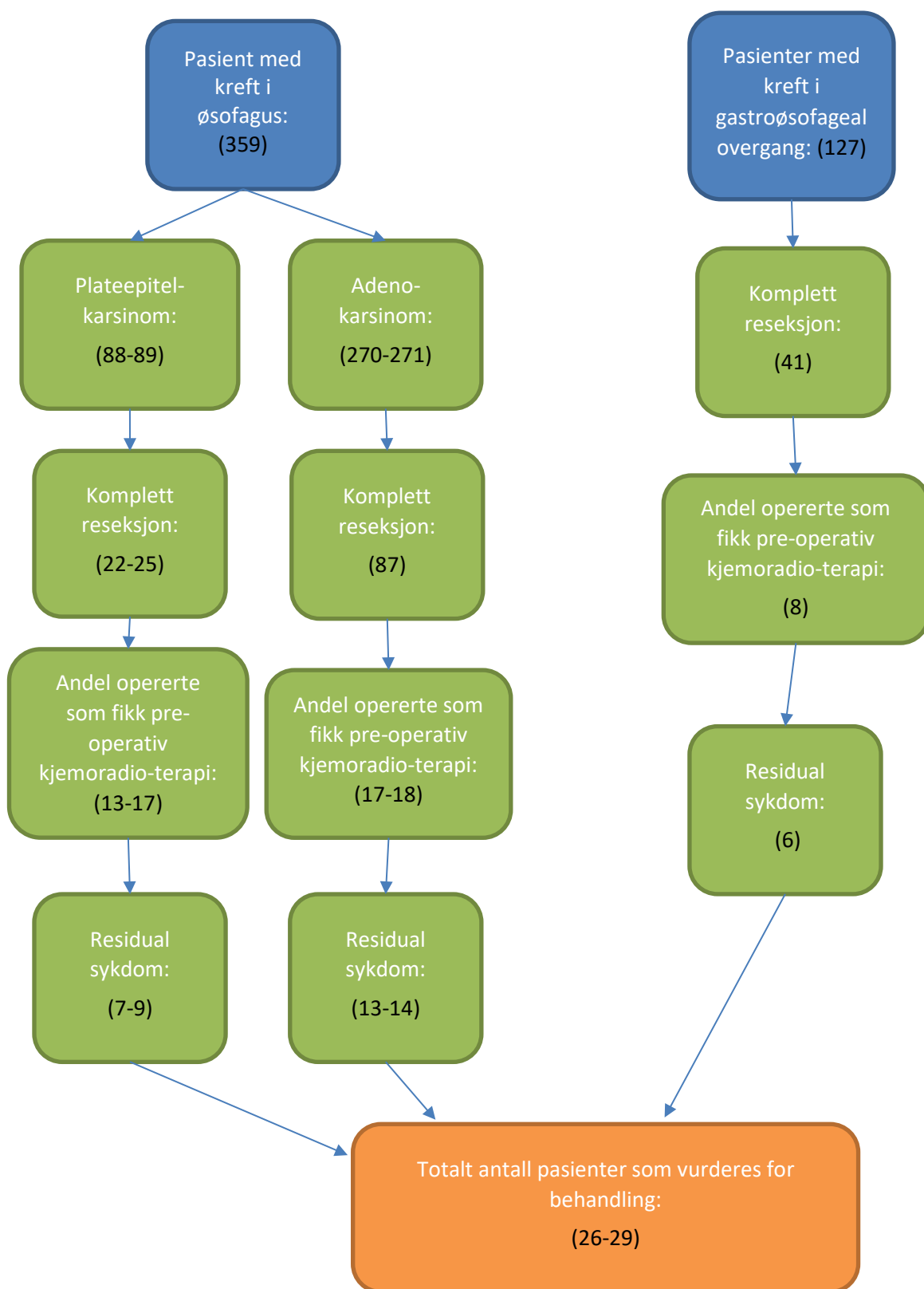
Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten og andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten i denne omgang. Dette fordi beregning av budsjettkonsekvensene av virkningen utover legemiddelkostnader og andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket har forespurt kliniske eksperter om antall pasienter som er aktuelle for adjuvant behandling av nivolumab. Deres anslag er at det er mellom 26-29 pasienter årlig, men basert på ECOG status vil kun ca. 22 være aktuelle for behandling med metoden. Dette er illustrert i flytskjema under.



Figur 20. Flytskjema: Årlige aktuelle pasienter for adjuvant behandling av nivolumab vil etter ECOG status utgjør ca. 22 pasienter.

Legemiddelverket anslår at antallet pasienter som vil være aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab er rundt 22 pasienter årlig, samt at pasientantallet vil holde seg stabilt i løpet av de neste 5 årene, basert på innspill fra norske kliniske eksperter.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Opdivo (nivolumab) i de første fem årene er presentert i Tabell 32. Dette gjelder for situasjonen der Opdivo (nivolumab) besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 33.

Tabell 32. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Opdivo og «vent og se» over den neste femårs-perioden – dersom Opdivo tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	22	22	22	22	22
«Vent og se»	0	0	0	0	0

Tabell 33. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Opdivo og «vent og se» over den neste femårs-perioden – dersom Opdivo IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	0	0	0	0	0
«Vent og se»	22	22	22	22	22

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger som følge av:

- Kun legemiddelkostnader av adjuvant behandling med Opdivo (spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett).
- Legemiddelkostnader før og etter tilbakefall, administrasjonskostnader, monitoreringskostnader, kostnader knyttet til helsetilstandene før og etter tilbakefall, kostnader ved behandling av bivirkninger, og kostnader ved livets slutfase (spesialisthelsetjenestens totale budsjett).

Kostnadene per pasient er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert.

Tabell 34 viser legemiddelkostnadene per pasient per år når adjuvant behandling med Opdivo (nivolumab) blir tatt i bruk, mens Tabell 35 viser legemiddelkostnadene dersom metoden ikke blir tatt i bruk. Legemiddelkostnadene inkluderer kun kostnader av adjuvant behandling med Opdivo (dvs. kostnader før tilbakefall av sykdommen).

Tabell 34. Legemiddelutgifter (i NOK, maks AUP inkl. mva.) per pasient per år – dersom Opdivo (nivolumab) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	563 276	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		563 276	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			563 276	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				563 276	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					563 276

Tabell 35. Legemiddelutgifter (i NOK, maks AUP inkl. mva.) per pasient per år – dersom Opdivo (nivolumab) IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2	0	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3	0	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4	0	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5	0	0	0	0	0

6.3.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for adjuvant behandling med Opdivo (maks AUP, inkl. mva. og uten diskontering) er presentert i Tabell 36.

Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av adjuvant behandling med Opdivo (nivolumab).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) får finansiering	12 392 062	12 392 062	12 392 062	12 392 062	12 392 062
Opdivo (nivolumab) ikke får finansiering	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	12 392 062	12 392 062	12 392 062	12 392 062	12 392 062

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 12,4 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva. pr mai 2022) i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6.3.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

De estimerte samlede budsjettvirkningene ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader før og etter tilbakefall, administrasjonskostnader, monitoreringskostnader, kostnader knyttet til helsetilstandene før og etter tilbakefall, kostnader ved behandling av bivirkninger, og kostnader ved livets slutfase er presentert i tabellen under.

Tabell 37. Forventet samlet budsjettvirkning av Opdivo (nivolumab) ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva., uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemidlet vi metodevurderer: Opdivo	16 477 879	18 017 718	18 856 667	19 353 596	19 690 483
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten (bare adjuvant behandling)	12 392 062	12 392 062	12 392 062	12 392 062	12 392 062
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	4 085 817	5 625 656	6 464 605	6 961 534	7 298 421
Minus:					
Legemidlet vi metodevurderer tas ikke i bruk	3 781 158	5 449 533	6 174 337	6 536 985	6 759 361
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten (bare adjuvant behandling)	0	0	0	0	0
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	3 781 158	5 449 533	6 174 337	6 536 985	6 759 361
= Budsjettvirkning av anbefaling	12 969 721	12 568 186	12 682 330	12 816 612	12 931 122

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 12,9 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva. pr mai 2022) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i det femte budsjettåret på ca. ■■■ millioner NOK.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Lysaker, 21.04.2022 (endret 11.05.2022)



Kommentarer til hurtig metodevurdering av Opdivo (nivolumab) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.

BMS vil takke for et konstruktivt og godt samarbeid i prosessen om hurtig metodevurdering av ID2021_040, Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.

Vi takker og for en godt strukturert, grundig og velbegrunnet metodevurdering til gjennomlesning. Vi har i dokumentet markert konfidensiell informasjon med gult. Årsakene til dette er prissensitiv informasjon og upubliserte data som er kontraktsfestet at ikke skal publiseres offentlig.

Med begrunnelsen **prissensitiv informasjon** har vi markert:

- Figur 4 som viser KM-kurver for TTD og DFS for ITT-populasjonen

Figur 4 TTD kurven som viser KM-kurver for TTD og DFS for ITT-populasjonen kan bidra til informasjon som kan benyttes for å beregne rabattert pris.

Med begrunnelsen **upubliserte data** har vi markert:

- Forventet tidpunkt for OS data
- Nederlandsk registerdata, «integraal kankercentrum nederland» (IKNL)
- Svenske registerdata fra Nationella Registret för Esófagus- och Ventrikelcancer (NREV)

Forventet tidpunkt for OS data er markert som konfidensielt i dokumentet. OS-dataene er eventdrevet og det kan ikke presist defineres når dataene blir tilgjengelige.

Registerdata: Både de nederlandske og de svenske registerdataene er upubliserte. BMS har kjøpt dataene, men det er kontraktsfestet at vi kan sende over dataene til SLV, men ikke publisere de offentlig. Dataene mister da sin markedsverdi ved offentlig publisering. Dataene skal trolig publiseres senere av andre enn BMS.