Statens legemiddelverk

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2021_041

Nivolumab (Opdivo), i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28.11.2022

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 en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderingar *her*.

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese meir om hva vi mener med et godt leveår *her*.

Hva er adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang og øsofagus? Du kan lese mer på *helsenorge.no*

Hva er nivolumab (Opdivo)?

Opdivo (nivolumab) er en type immunterapi som øker immunforsvarets evne til å angripe kreftceller. Legemiddelet kan brukes som lindrende behandling sammen med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi ved HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus (spiserør), hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5) som alternativ til dagens standardbehandling som er FOLFOX (5 -Fluorouracil (5-FU), Oksaliplatin og Kalsiumfolinat), XELOX/CapOx (Kapecitabin og Oksaliplatin) annet platinum/5-FU eller alternativt FLOT-regimet (5FU, Oksaliplatin og Docetaxel) i henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer fra Helsedirektoratet.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Avansert eller metastatisk gastroøsofagealt adenokarsinom er vanligvis ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling blir derfor palliativ og livsforlengende. Hensikten med systemisk cytostatikabehandling er å stabilisere sykdommen, lindre plager, forlenge tid til sykdomsutvikling og helst øke levetiden. For ventrikkelkreft er overlevelse sterkt relatert til sykdomsstadium og kun 3% av pasienter (både menn og kvinner) med fjernmetastaser er i live etter 5 år (1, 2).

Fem års relativ overlevelse for ventrikkelkreft var i perioden 2016-2020 30,3 % for menn og 30,8 % for kvinner. For spiserørskreft var overlevelsen 22,3 % for menn og 30,8 % for kvinner (3).

Hvem kan få behandling med Opdivo?

Denne utredningen er rettet mot bruk hos voksne pasienter med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus (spiserør) hvor tumorene har et PD-L1 uttrykk på overflaten med en kombinert positivt skår (CPS) på ≥ 5. Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil dette utgjøre rundt 50 -80 pasienter i året i Norge.

Hvilken nytte har Opdivo?

Opdivo er et monoklonalt antistoff som gis for å utnytte kroppens eget immunsystem i bekjempelsen av kreftsykdom. Opdivo er en såkalt «immunologisk sjekkpunkthemmer» som øker anti-tumor aktiviteten til T-celler ved å blokkere for binding av det hemmende ligandet PD-L1 (som uttrykkes på overflaten til kreftceller) til PD-1 reseptorer (som uttrykkes på overflaten av T-Celler) (4).

Ofte behandles kreftpasienter med en kombinasjon av ulike behandlinger for å oppnå terapeutisk effekt i tolererbare doseringer. Opdivo er en form for immunterapi som gis i kombinasjon med

kjemoterapi. Denne kombinasjonen kan gi økt levetid og/eller forlenge tid til sykdomsutvikling for pasienter med avansert eller metastatisk gastroøsofagealt adenokarsinom.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?
Nytten og risikoen ved behandling med nivolumab (Opdivo) for den aktuelle pasientgruppen er undersøkt i en randomisert, åpen, fase III, aktiv kontroll- studie CheckMate 649. I studien ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med nivolumab og kjemoterapi (FOLFOX[1] eller XELOX/CapOX[2]) eller med kjemoterapi alene (FOLFOX eller XELOX/CapOX). Primære endepunkter i studien var total overlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5. Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi viste en signifikant forbedring i totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med kjemoterapi alene hos pasienter med et høyt uttrykk av PD-L1 på overflaten av cellene.

Legemiddelfirmaet Bristol Myers Squibb (BMS) har laget en modell for å beregne hvordan behandling med nivolumab (Opdivo) påvirker sykdommen og livskvaliteten til de aktuelle pasientene sammenlignet med behandling med kjemoterapi alene. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlingen har på levetid og helserelatert livskvalitet.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien CheckMate 649 og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet BMS har laget. Resultatene fra studien viser at nivolumab (Opdivo) øker totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse for pasientene i det tidsrommet som er studert, altså minst 24 måneder. Legemiddelverket har vurdert en rekke forutsetninger som BMS har lagt til grunn for å forutsi hvor god effekt pasientene vil ha av Opdivo over tid.

Hva koster nivolumab (Opdivo)?

BMS har satt listeprisen på Opdivo slik at en måneds legemiddelbehandling koster om lag 50 000-66 000 NOK (maksimal utsalgspris på apotek (maksimal AUP) inkludert merverdiavgift (mva.). Det foreligger imidlertid en rabattert pris på nivolumab (Opdivo), men denne er konfidensiell fordi legemiddelindustrien anser slike rabatter som forretningshemmeligheter. I tillegg kommer kostnader knyttet til administrasjon

[1] 5 -Fluorouracil (5-FU), Oksaliplatin og Kalsiumfolinat

[2] Kapecitabin og Oksaliplatin

av legemiddelet, testing, annen støttebehandling slik som ulike typer kjemoterapi samt oppfølging hos spesialist og /eller fastlege og behandling av bivirkninger.

Hva er forholdet mellom kostnad og nytte?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus, som behandles med Opdivo i tillegg til kjemoterapi, får noe lengre totaloverlevelse, i tillegg til at tiden det tar før sykdommen forverres blir noe lengre. Bivirkninger påvirkes i liten grad av den nye terapien.

Det koster om lag 610 000 - 654 000 NOK (maksimal AUP inkludert mva.) per år å behandle én pasient med Opdivo i kombinasjon med kjemoterapi (tatt i betrakting en median behandlingslengde fra CheckMate 649 studien). Pasientene blir behandlet opp til 24 måneder med Opdivo. For å vurdere forholdet mellom kostnad og nytte ved bruk av Opdivo må vi regne om kostnadene til det vi kaller kostnaden for et «godt leveår» (på fagspråket kalt «kvalitetsjustert leveår»). Vi regner ut både hvor mange «gode leveår» 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.

Selv med god behandling regnes avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus som en sykdom som ikke kan kureres. En person med denne kreftsykdommen vil derfor kunne oppleve lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom, og vil dermed få færre «gode leveår» sammenliknet med antall år hun/han faktisk lever. Vi har beregnet at kostnaden for å vinne et «godt leveår» ved behandling med Opdivo, vil være rundt 1 124 000 NOK, regnet med listepris uten mva. Kostnaden for å vinne et «godt leveår» ved behandling med Opdivo er lavere når man legger til grunn de rabatterte prisene.

Hvem bestemmer om nivolumab (Opdivo) skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av legemidler som finansieres av sykehusene, er å gi et estimat på forholdet mellom kostnad og nytte, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villige til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fatter 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_041 Nivolumab (Opdivo), i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5,* og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av leverandøren Bristol-Myers Squibb (BMS).

Pasientgrunnlag i Norge

Den aktuelle pasientpopulasjonen for denne metodevurderingen er pasienter med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus hvor tumorene har PD-L1 uttrykk på overflaten med en kombinert positiv score CPS ≥5.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil aktuell pasientgruppe være på om lag 50-80 pasienter per år i Norge.

Pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen består av pasienter med 3 ulike lokasjoner for gastroøsofagealt adenokarsinom; ventrikkel, gastroøsofageal overgang samt øsofagus. Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er norske pasienter ganske likt fordelt mellom de tre lokasjonene.

Gjennomsnittsalder for pasientene som vil være aktuelle for behandling med nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi, er 62-64 år ifølge kliniske eksperter.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket vurderer at HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus er en alvorlig sykdom med dårlig prognose.

Legemiddelverket har beregnet at den aktuelle pasientpopulasjonen som får dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang og spiserør regnes som tilsvarende sykdommer og anbefalt behandling for sykdommene er tilnærmet lik (5).

I Norge foreligger det nasjonale handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft) og spiserørskreft (kreft i øsofagus) utgitt av helsedirektoratet (se 1.4)

I henhold til nasjonale handlingsprogrammer er anbefalt førstelinjebehandling ved avansert eller metastatisk adenokarsinom, fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi (som for eksempel CapOX (XELOX) eller FOLFOX) eller evt. et annet platinum/5-FU regime.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, følges nasjonale handlingsprogrammer i klinikken uten særlig avvik: FOLFOX; CAPOX (XELOX); Oxaliplatin/5FU firedagers kur; FLOX brukes som førstelinje, irinotecan eller taxanholdig kjemoterapi som andre- eller tredjelinjebehandling.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget er hovedsakelig basert på den pivotale studien CheckMate 649; en randomisert, åpen, fase III, aktiv kontroll- studie. I studien ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med nivolumab og kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX/CapOX) eller med kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX/CapOX) alene. Primære endepunkter var total overlevelse og progresjonsfri overlevelse hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (6). Det har blitt publisert en oppfølgingdata basert på minimum 24 måneders oppfølgingstid (7). Ved minimum oppfølgingstid på 24 måneder ser man fortsatt en forbedring i totaloverlevelse (OS) for gruppen som fikk nivolumab + kjemoterapi sammenlignet med gruppen som fikk kjemoterapi alene (HR: 0.70 [95% KI, 0.61–0.81] og det er fortsatt en forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) for nivolumab + kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene (HR: 0.70 [95 % KI, 0.60–0.81]). Det er samsvar i resultatene for begge datakutt.

Legemiddelfirmaet Bristol Myers Squibb (BMS) har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Opdivo påvirker sykdommen og livskvaliteten til de aktuelle pasientene. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlingen har på levetid og helserelatert livskvalitet. I modellen benyttes resultatene etter en oppfølgingstid på minimum 24 måneder.

Sikkerhet

Sikkerhetsprofilen for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi i CheckMate 649 var konsistent med kjent sikkerhetsprofil for både nivolumab og kjemoterapi administrert enten som monoterapi eller i kombinasjon og ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert. Bivirkningsprofilen til nivolumab (Opdivo) er godt kjent og beskrevet i flere kliniske studier. Blant alle behandlede pasienter i CheckMate 649, fikk 462

(59 %) av 782 pasienter som fikk nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi og 341 (44 %) av 767 pasienter som kun fikk kjemoterapi behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3-4. De vanligste (uavhengig av gradering) rapporterte bivirkningene (≥ 25 %) var kvalme, diaré og nevropati i begge grupper.

16 (2 %) dødsfall i gruppen som fikk nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi og 4 (1 %) dødsfall i gruppen som kun fikk kjemoterapi ble regnet å være behandlingsrelaterte (6).

Kostnadseffektivitet

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

- Det velges bruk av like nyttevekter for både intervensjons- og komparatorarm, og ikke behandlingsspesifikke nyttevekter som i BMSs hovedanalyse
- Nyttevekter aldersjusteres i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer
- Alder ved behandlingsstart endres fra 60,9 til 63 år i henhold til klinikerinnspill
- Deling av hetteglass (Legemiddelverket antar ingen deling av hetteglass)
- Oppdatering av legemiddelpriser
- Behandlingslengde basert på TTD-kurve i stedet for «mean number of doses»
- Etterfølgende behandling basert på innspill fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter kalt hovedanalysen), gitt foreliggende dokumentasjon, er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Priser i maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. QALY og leveår presenteres som avrundede tall.

	Nivolumab + FOLFOX eller XELOX	FOLFOX eller XELOX	Differanse
Totale kostnader (NOK)	999 030	338 610	660 421
Totale QALYs	1,60	1,02	0,59
Totale leveår	2,39	1,42	0,97
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 123 687
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			683 684

Merkostnad for nivolumab i kombinasjon med XELOX eller FOLFOX sammenliknet med XELOX eller FOLFOX alene ved å bruke maksimal AUP for alle legemidler inkludert i analysen er:

1 123 687 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

683 684 NOK per vunnet leveår.

BMS har tilbudt en prisrabatt for nivolumab. Merkostnad for nivolumab i kombinasjon med XELOX eller FOLFOX sammenliknet med XELOX eller FOLFOX ved bruk av rabattert pris for nivolumab og andre legemidler i behandlingsregimene er:

[redacted] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

[redacted] NOK per vunnet leveår.

BMSs hovedanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Priser i maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. QALY og leveår presenteres som avrundede tall.

	Nivolumab + FOLFOX eller XELOX	FOLFOX eller XELOX	Differanse
Totale kostnader (NOK)	834 954	257 954	577 000
Totale QALYs	1,636	0,990	0,646
Totale leveår	2,387	1,420	0,967
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			893 256
Merkostnad (NOK)per vunnet leveår			596 384

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 om lag 29–47 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Basert på rabatterte priser blir budsjettkonsekvensen i det femte budsjettåret om lag [redacted] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

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 om lag 32–51 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Basert på rabatterte priser blir budsjettkonsekvensen i det femte budsjettåret om lag [redacted] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse- og omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at de helseøkonomiske vurderingene tar utgangspunkt i modne effekt- og overlevelsesdata fra en pivotal klinisk studie hvor det gjøres en direkte sammenligning mellom nivolumab og relevante komparatorer i Norge for tidligere ubehandlede pasienter med adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang og øsofagus. CheckMate 649 er en åpen studie, men siden de primære endepunktene er totaloverlevelse (OS) samt progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en blindet uavhengig sentral komité (BICR), kan dette anses om akseptabelt. Sensitivitetsanalyser viser at nyttevektene knyttet til helsestadiet før progresjon er en av parameterne med størst påvirkning på kostnad per vunnet QALY. Legemiddelverkets analyser viser at det ligger noe usikkerhet rundt estimering av nyttevektene.

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen fra CheckMate 649 er representativ for norsk klinisk praksis.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er kostnader per vunnet QALY 1 123 687 NOK ved maksimal AUP, [redacted] NOK ved gjeldende rabatterte priser. I tillegg til legemiddelpriser, er det hvordan overlevelsen

(OS) fremskrives i modellen og modellering av nyttevekter som er de valgene med størst innvirkning på kostnader per vunnet QALY.

Innholdsfortegnelse

FORORD **2**

VURDERING AV OPDIVO **3**

3-SIDERS SAMMENDRAG **6**

INNHOLDSFORTEGNELSE **11**

LOGG **14**

ORDLISTE **17**

1 BAKGRUNN **20**

1.1 Problemstilling **20**

1.2 Avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus **20**

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap **23**

1.4 Behandling av avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus **23**

1.4.1 Behandling med nivolumab (Opdivo) 23

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis 24

1.4.3 Komparator 26

1.4.4 Behandling med XELOX/CAPOX eller FOLFOX 26

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT **29**

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier **29**

3 PICO **35**

3.1 Pasientpopulasjon **35**

3.2 Intervensjon **38**

3.3 Komparator 40

3.4 Utfallsmål 42

3.4.1 Effekt 42

3.4.2 Bivirkninger 51

3.4.3 Helsenytte 52

4 ØKONOMISK ANALYSE 57

4.1 Modell, metode og forutsetninger 57

4.1.1 Analyseperspektiv 58

4.1.2 Kostnader (input data) 58

4.1.3 Etterfølgende behandling 66

4.2 Resultater 68

4.2.1 Firmaets hovedanalyse 68

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse 69

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser 71

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio 73

5 BUDSJETTKONSEKVENSER 75

6 OPPSUMMERING 76

REFERANSER 79

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER 81

APPENDIKS 2: PARAMETRISERING AV OS, PFS OG TTD 86

A 2.1 OS 86

A 2.2 PFS 92

A 2.3 TTD 97

APPENDIKS 3 MODELLERING AV NYTTEVEKTER.....101

APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER.....102

A.4.1 Budsjettkonsekvenser 102

A.4.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling..... 102

A.4.1.2 Estimat av legemiddelkostnad 103

A.4.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten 109

A.4.2.1 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten..... 110

A.4.2.2 Estimat av utgifter 110

A.4.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten 113

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT 115

Logg

Bestilling:	*ID_nr 2021_041: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5.*
Bestillingsordlyd:	*En hurtig metodevurdering med en kostnad- nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med HER2- negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Preparat:	Opdivo
Virkestoff:	Nivolumab
Indikasjon:	OPDIVO i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PDL1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5.

ATC-nr:	L01F F01
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	19-10-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-03-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20-12-2021
Klinikere kontaktet for første gang	05-05-2022
Sykehusinnkjøp kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	31-03-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	15-03-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	06-04-2022
Rapport ferdigstilt:	28-11-2022
Saksbehandlingstid:	343 dager hvorav 13 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 330 dager.

Saksutredere:	Hana Mikami Salyga Heidi Werner Holter Mathyn Vervaart
Kliniske eksperter:	Nils Idar Glenjen Ghazwan Al-Haidari
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

AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BICR	Blinded independent central review, Blindet uavhengig sentral vurdering
BMS	Bristol-Myers Squibb
CAP	Kapecitabin
CAPOX	Kapecitabin og Oksaliplatin (Også kalt XELOX)
CI	Confidence Interval
CIS	Cisplatin
CPS	Kombinert positiv skår
DFS	Sykdomsfri overlevelse
ECOG PS	ECOG funksjonsstatus fra 0-5
EMA	European Medicines Agency

EQ-5D-3L	EuroQol 5-Dimensions 3-level
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer therapy -Gastric
FOLFOX	5FU, Oksaliplatin og Kalsiumfolinat
FLOT	5FU, Oksaliplatin og Docetaxel
GEJ	Gastroøsofageal overgang
HER-2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR	Hasard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intended to treat
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
KOL	Key opinion leader
LMM	Linear mixed modell
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse

ORR	Objektiv responsrate
PD-1	Programmert celledød reseptor
PD-L1	Programmert celledød ligand-1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TTD	Time to treatment discontinuation (tid til seponering av behandling)
UI	Utility index/nyttevekter
VAS	Visuell analog skala
XELOX	Kapecitabin og Oksaliplatin (Også kalt CAPOX)

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Statens legemiddelverk fikk etter beslutning i Bestillerforum 22.03.2021 i oppdrag å gjennomføre en metodevurdering med kostnad-per-QALY-analyse (CUA) av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med HER2- negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5.

Innsendt dokumentasjon fra leverandør Bristol-Myers Squibb (BMS) er i henhold til indikasjonen som fikk markedsføringstillatelse (MT) 19.10.2021 og er i tråd med bestillingsordlyden over. Vurderingen baserer seg på den randomiserte, kontrollerte, dobbeltblindet studien, CheckMate 649 hvor nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ble sammenliknet med kjemoterapi alene som førstelinjebehandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus.

1.2 Avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

Denne metodevurderingen omhandler ***avansert eller metastatisk adenokarsinom*** i ventrikkel, gastroøsofageal overgang og spiserør. Avansert eller metastatisk betegner en fremskreden kreftsykdom med spredning til andre organer og som ikke kan kureres. Adenokarsinom betegner kreftsykdom som utgår fra kjertelvev. Avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang og spiserør regnes som tilsvarende sykdommer og anbefalt behandling for sykdommene er tilnærmet lik (5).

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil aktuell pasientgruppe være på om lag 50-80 pasienter per år i Norge.

Ventrikkelkreft er den femte vanligste kreftsykdommen og den tredje vanligste årsaken til kreftdød i verden. Kreft i gastroøsofageal overgang og ventrikkelkreft blir ofte gruppert sammen på grunn av deres nære lokasjon og tilsvarende histologi (5). 95 % av tilfellene er adenokarsinomer som kan oppstå hvor som helst i ventrikkelen, inklusive i og like under den gastroøsofageale overgangssonen (8). Sykdommen gir som regel lite symptomer i tidlige faser, slik at diagnosen ofte stilles sent med dårligere prognose (9).

Kreft i øsofagus (eller spiserørskreft) er den syvende vanligste kreftsykdommen og den sjette vanligste årsaken til kreftdød i verden (5). Adenokarsinom er en kreftform som oppstår i kjertelvevet i nedre del av spiserøret og er den vanligste formen for spiserørskreft i Norge, Europa og USA. I Norge utgjør nå adenokarsinomer 75-80 % av all spiserørskreft og er forbundet med overvekt og gastroøsofageal reflukssykdom (10). På diagnosetidspunktet har denne kreftformen ofte spredd seg til andre organer (11).

Prognostiske faktorer

I de senere år har det blitt beskrevet flere biomarkører som kan ha en rolle som prognostiske faktorer for enkelte kreftformer. Uttrykk av HER-2 og PD-L1 på overflaten av kreftceller vil også kunne påvirke valg av behandling (1, 2).

HER-2:

HER-2 er en kinase i epidermal growth factors (EGF)-gruppen og er et onkogen med en godt beskrevet driverrolle i flere krefttyper. HER-2 aktiveres ved at to monomerer danner en dimer og deretter initierer kinaseaktivitet uavhengig av ligandbinding. HER-2 lokuset er ofte amplifisert i flere kreftformer og gjennom økt signalering vil dette fungere som en onkogenisk driver.

PD-L1:

PD-L1/PD-1 er en godt etablert biomarkør for egnethet for immunterapi med immunsjekkpunkts-hemmere. Uttrykk av PD-L1 er en godt kjent mekanisme tumorceller kan benytte for å unngå immunsystemet ved å inhibere T-celler og dermed hindrer disse i å drepe kreftcellen. Blokade av bindingen mellom ligand og reseptor kan aktivere T-cellene og dermed bidra til immunmediert destruksjon av kreftcellene.

Det er vist at PD-L1 kan være en prediktiv biomarkør for PD-1/PD-L1 behandlingsrespons (12).

Flere tester og testmetoder har blitt utviklet for å måle PD-L1 på vevssnitt fra kreftbiopsier:

Combined Positive Score (CPS) er et scoringssystem for utrykk av PD-L1.

Combined Positive Score (CPS) er definert som antall PD-L1 positive celler (tumorceller, makrofager og lymfocytter) delt på antall levedyktige tumorceller, multiplisert med 100. Resultatet av beregningen kan potensielt overstige 100, men den maksimale poengsummen er definert som CPS 100 (5).

Tumor Proportion Score (TPS) er et scoringssystem for uttrykk av PD-L1.

Tumor Proportion Score bestemmer andelen viable tumorceller med partiell eller komplett membranfarging. Prøven besvares positivt om TPS ≥1%, dvs. at over 1% av viable tumorceller viser membranfarging med PD-L1. Minimum 100 tumorceller vurderes (13).

Ifølge kliniske eksperter gjennomføres det i dag utstrakt og rutinemessig testing på norske sykehus av pasienter som er kandidater for kjemoterapi. Pasientene testes for MSI, EBV (EBER-ISH), PDL1 CPS (combined positive score) og i noen tilfeller PDL1 TPS (tumor proportion score).

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 alvorlighetsgraden for voksne pasienter med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus. Detaljer om alvorlighetsberegningene presenteres i Appendiks 1.

Legemiddelverkets beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 QALY.

1.4 Behandling av avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

1.4.1 Behandling med nivolumab (Opdivo)

Indikasjon

Nivolumab har flere indikasjoner, men den aktuelle for denne metodevurderingen er nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5. (For definisjon av CPS, se Kapittel 1.2)

- **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 utrykt 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 (14).

- **Dosering**

Anbefalt dose og infusjonstid:
360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke, eller

240 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi administrert annenhver uke (se pkt. 5.1).

Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

- **Bivirkninger**

I det kombinerte datasettet som angitt i SPC for nivolumab ***som monoterapi på tvers av tumortyper*** (n = 4122), med oppfølging fra minimum 2,3 til 28 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) fatigue (45 %), muskel- og skjelettsmerter (31 %), diaré (26 %), hoste (24 %), utslett (24 %), kvalme (23 %), kløe (19 %), redusert appetitt (18 %), forstoppelse (17 %), dyspné (17 %), abdominalsmerter (16 %), øvre luftveisinfeksjon (16 %), artralgi (14 %), feber (14 %), oppkast (14 %), hodepine (13 %) og ødem (10 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2). Med minimum 63 måneders oppfølging i ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), ble ingen nye sikkerhetssignaler identifisert.

I det kombinerte datasettet som angitt i SPC for 240 mg nivolumab annenhver uke eller 360 mg hver 3. uke ***i kombinasjon med kjemoterapi på tvers av tumortyper*** (n = 1092) med oppfølging på minimum mellom 12,1 og 20 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) kvalme (53 %), perifer nevropati (43 %), fatigue (41 %), diaré (37 %), redusert appetitt 35 %), forstoppelse (30 %), oppkast (29 %), stomatitt (25 %), abdominalsmerter (23 %), pyreksi (19 %), utslett (17 %), muskel- og skjelettsmerter (17 %), hoste (14 %), ødem (inkludert perifert ødem) (14 %), hypoalbuminemi (13 %), hodepine (10 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 76 % for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, og 62 % for kjemoterapi alene, med 1,4 % fatale bivirkninger tilskrevet nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi inkludert pneumoni, febril nøytropeni, trombose, pneumonitt, diaré og nyresvikt. Median varighet av behandling var 6,44 måneder (95 % KI: 5,95, 6,80) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi og 4,34 måneder (95 % KI: 4,04, 4,70) for kjemoterapi (14).

For utfyllende informasjon om nivolumab henvises det til preparatomtalen til Opdivo (14).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang og spiserør regnes som tilsvarende sykdommer og anbefalt behandling for sykdommene er tilnærmet lik (5).

I Norge foreligger det nasjonale handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft) og spiserørskreft (kreft i øsofagus) utgitt av Helsedirektoratet:

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft), utgitt 28.09.2021 (1).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft, utgitt 07.02.2020 (2).

I henhold til nasjonale handlingsprogrammer er anbefalt førstelinjebehandling ved avansert eller metastatisk HER-2 negativ adenokarsinom fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi som for eksempel CapOX (XELOX) eller FOLFOX eller evt. et annet platinum/5-FU regime.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, følges nasjonale handlingsprogrammer i klinikken uten særlig avvik: FOLFOX; CAPOX (XELOX); Oxaliplatin/5FU firedagers kur; FLOX brukes som førstelinje, irinotecan eller taxanholdig kjemoterapi som andre eller tredjelinjebehandling.

Ifølge handlingsprogram utgitt av Helsedirektoratet i 2021, kan kombinasjonen av kjemoterapi og PD-1 hemmer vurderes for pasienter med PD-L1 CPS ≥5. For de med PD-L1 CPS ≥5 og begrenset metastatisk sykdom kan også PD-1 hemmer i monoterapi vurderes. Studien CheckMate 649 omtales også i handlingsprogrammet og handlingsprogrammet angir at "*nivolumab kombinert med kjemoterapi kan bli standard førstelinje palliativ behandling for avanserte gastro-øsofagale adenokarsinom*" (1). PD-1 hemmere har inntil nylig ikke vært innført til behandling av avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller spiserør. Pembrolizumab (Keytruda) ble imidlertid besluttet innført 29.08.2022 i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥10.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, har immunterapi + cellegift unntaksvis blitt gitt som førstelinjebehandling på enkelte norske sykehus hos pasienter som har vært MSI (Microsatellite Instability) high, PDL1 CPS > 5 eller EBV (Epstein-Barr virus) positive, og i noen tilfeller ved PDL1 TPS > 1 etter søknad til fagdirektør. Det har også unntaksvis blitt gitt immunterapi + cellegift hos noen relativt unge pasienter som har vært MSS (Microsatellite stable), EBV negative, men har hatt PDL1 CPS > 5 og samtidig PDL1 TPS > 1.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi. Dette støttes av de kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Kjemoterapi-regimene som er inkludert som komparator i CheckMate649 studien anses derfor som relevante for denne metodevurderingen:

- XELOX/CAPOX (kapecitabin og oksaliplatin)
- FOLFOX (fluorouracil, oksaliplatin og kalsiumfolinat)

1.4.4 Behandling med XELOX/CAPOX eller FOLFOX

- **Indikasjon**

Kapecitabin: Førstelinjebehandling ved fremskreden ventrikkelkreft i kombinasjon med et platinumbasert regime

Oksaliplatin: Ventrikkelkreft

Fluorouracil: Metastatisk kolorektal kreft, fremskreden magekreft og kreft i gastroøsofagusovergangen

Kalsiumfolinat: I kombinasjon med fluorouracil ved visse typer gastrointestinal kreft

- **Virkningsmekanisme**

5-FU og platinabasert kjemoterapi virker ved å hemme DNA-syntesen/skade DNA som medfører cytotoksisk- og antitumoreffekt. Kalsiumfolinat potensierer effekten av fluorouracil ved visse typer gastrointestinal kreft.

- **Dosering**

XELOX:

Kapecitabin: Ved kombinasjonsbehandling bør den anbefalte startdosen av kapecitabin reduseres til 800-1000 mg/m2 ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode, eller til 625 mg/m2 to ganger daglig ved kontinuerlig administrasjon (se pkt. 5.1). I kombinasjon med irinotekan, er anbefalt startdose 800 mg/m2 ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode kombinert med irinotekan 200 mg/m2 på dag 1. Inklusjon av bevacizumab i et kombinasjonsregime påvirker ikke startdosen av kapecitabin. Pasienter som får kapecitabin pluss cisplatin i kombinasjon bør premedisineres i samsvar med preparatomtalen for cisplatin for å opprettholde adekvat hydrering og for anti-emese, før cisplatin administreres. Premedisinering med antiemetika i henhold til SPC for oxaliplatin er anbefalt for pasienter som mottar kombinasjonen av kapecitabin pluss oxaliplatin.

Oksaliplatin: 85 mg/m2 gitt intravenøst annenhver uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Oxaliplatin bør alltid gis før fluoropyrimidiner, dvs. 5-fluoruracil. Oxaliplatin gis som en intravenøs infusjon over 2-6 timer, utblandet i 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning for å gi en konsentrasjon mellom 0,2 mg/ml og 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml er den høyeste konsentrasjonen i klinisk praksis for en dose av oksaliplatin på 85 mg/m2. Oksaliplatin har hovedsakelig blitt brukt i kombinasjon med regimer basert på kontinuerlig infusjon av 5-fluorouracil. Ved dosering av oksaliplatin annenhver uke har 5-fluorouracil blitt gitt som kombinasjon av bolus og kontinuerlig infusjon.

FOLFOX:
5-fluorouracil: Brukes fortrinnsvis sammen med folinsyre (kalsiumfolinat). Vanlig brukte behandlingsregimer er FOLFIRI, FLIRI, FOLFOX og FOLFIRINOX. Vanlig 5-FU-dosespekter varierer fra 200-600 mg/m^2 kroppsoverflate, som avhenger av administreringsform som i.v. bolus eller som kontinuerlig i.v. infusjon. Doseringsplaner varierer avhengig av kjemoterapi, og 5-FU-dosen vil kunne gjentas ukentlig, 2 ganger pr. måned eller månedlig, avhengig av behandlingssuksess og toleranse.

Oksaliplatin: 85 mg/m2 gitt intravenøst annenhver uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Oxaliplatin bør alltid gis før fluoropyrimidiner, dvs. 5-fluoruracil. Oxaliplatin gis som en intravenøs infusjon over 2-6 timer, utblandet i 250-500 ml 5 % (50 mg/ml) glukoseoppløsning for å gi en konsentrasjon mellom 0,2 mg/ml og 0,70 mg/ml; 0,70 mg/ml er den høyeste konsentrasjonen i klinisk praksis for en dose av oksaliplatin på 85 mg/m2. Oksaliplatin har hovedsakelig blitt brukt i kombinasjon med regimer basert på kontinuerlig infusjon av 5-fluorouracil. Ved dosering av oksaliplatin annenhver uke har 5-fluorouracil blitt gitt som kombinasjon av bolus og kontinuerlig infusjon.

Kalsiumfolinat: Dosering av kalsiumfolinat ved administrering av FOLFOX-regimet ved behandling av avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsfofageal overgang og øsofagus i Norge er 400 mg/m^2, tilsvarende doseringen som er gitt i CheckMate 649, ifølge norske kliniske eksperter som legemiddelverket har vært i kontakt med.

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene fra kapecitabin er hånd-fot-syndromet med tørr atrofisk hud i håndflater og fotsåler, kvalme, diaré, magesmerter og stomatitt.

De vanligste bivirkningene fra oksaliplatin i kombinasjon med 5-FU inkluderer gastrointestinale (diaré, kvalme, oppkast og mukositt), hematologiske (nøytropeni, trombocytopeni) og nevrologiske (akutt og dosekumulativ perifer sensorisk nevropati).

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen til preparatomtalene for

SmPC og norsk legemiddelhåndbok;

Kapecitabin (15, 16)
Oksaliplatin (17, 18)
5-Fluorouracil (19, 20)
Kalsiumfolinat (21, 22)

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Hovedstudien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er CheckMate 649; en randomisert, åpen, fase III, aktiv kontroll-studie. Studien sammenligner behandling med nivolumab og kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX/CAPOX) mot behandling med kjemoterapi alene (FOLFOX eller XELOX/CAPOX) hos pasienter med tidligere ubehandlet avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus.

Den samme studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5.

BMS har gjennomført og levert et systematisk litteratursøk i relevante databaser for å identifisere andre relevante kliniske studier og observasjonsstudier som studerer effekt og sikkerhet av førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk kreft i ventrikkel, gastroøsofageal overgang og øsofagus. Originalt søk ble gjennomført i mars 2018, og det ble gjennomført oppdatert søk i oktober 2021. Søkeresultatet ga ingen relevante resultater og er ikke videre beskrevet i denne metodevurderingen.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen: CheckMate 649 (NCT02872116). Dette er en randomisert, åpen, fase III, aktiv kontroll-studie, se Tabell 3.

Tabell 3 CheckMate 649

Studie (akronym, id nr.)	CheckMate649; fase III, randomisert, aktiv kontroll, internasjonal (NCT02872116)
Populasjon	Menn og kvinner ≥ 18 år Inoperabel, avansert eller metastatisk HER-2 negativ kreft i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øfsofagus/spiserør med histologisk bekreftet dominans av adenokarsinom. Ingen tidligere systemisk behandling for avansert eller metastatisk sykdom (inkludert HER2-hemmere) ECOG performance status score (PS) 0 or 1 Vev tilgjengelig for PD-L1 testing
Intervensjon	Nivolumab + XELOX (CAPOX): Nivolumab 360 mg intravenøst (IV) over 30 minutter på dag 1 av hver behandlingssyklus, hver tredje uke Oksaliplatin 130 mg/m2 IV på dag 1 av hver behandlingssyklus + kapecitabin 1000 mg/m2 oralt to ganger daglig (BID) på dag 1-14 i hver behandlingssyklus, hver tredje uke Nivolumab + FOLFOX Nivolumab 240 mg IV over 30 minutter på dag 1 av hver behandlingssyklus, hver andre uke Oksaliplatin 85 mg/m² + leucovorin 400 mg/m² + fluorouracil 400 mg/m² IV på dag 1 av hver behandlingssyklus, og fluorouracil 1200 mg/m² IV kontinuerlig infusjon over 24 timer daglig eller per lokal standard på dag 1 og 2 av hver behandlingssyklus, hver andre uke Behandling med nivolumab kunne gis inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.
Sammenlikning/ kontrollarmen	XELOX (**CAPOX**): Oksaliplatin 130 mg/m² IV på dag 1 av hver behandlingssyklus + Kapecitabin 1000 mg/m² oralt 2x daglig på dag 1-14 av hver behandlingssyklus, hver tredje uke. FOLFOX: Oksaliplatin 85 mg/m² + leucovorin 400 mg/m² + fluorouracil 400 mg/m² IV på dag 1 av hver behandlingssyklus, og fluorouracil 1200 mg/m² IV kontinuerlig infusjon over 24 timer daglig eller ifølge lokal standard på dag 1og 2 av hver behandlingssyklus, hver andre uke.
Primære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS) hos randomiserte pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 Progresjonsfri overlevelse (PFS) definert ved BICR (blinded independent central review) hos randomiserte pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5
Sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS) hos randomiserte pasienter med PD-L1 CPS ≥ 1 Totaloverlevelse (OS) hos alle randomiserte Totaloverlevelse (OS) hos randomiserte pasienter med PD-LI CPS ≥ 10 PFS ved BICR (blinded independent central review) hos randomiserte pasienter med PD-LI CPS ≥ 10, ≥ 1 eller alle randomiserte ORR ved BICR (blinded independent central review) hos randomiserte pasienter med PD-LI CPS ≥ 10, ≥ 5, ≥ 1 eller alle randomiserte pasienter

Eksplorative utfallsmål	EQ-5D-3L descriptive system and VAS

Kilde: (5)

Pasienter som ble inkludert i studien var voksne pasienter (≥18 år) med tidligere ubehandlet, ikke-resektabel, HER 2-negativ adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller spiserør (uavhengig av PD-L1 uttrykk).

Studiepopulasjonen i CheckMate 649 ble begrenset til å kun inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen (dvs. ECOG grad 0-1). Inkluderte pasienter ble innledningsvis randomisert 1:1:1 til å få henholdsvis nivolumab i kombinasjon med enten kjemoterapi eller ipilimumab eller kjemoterapi alene. Etter hvert ble pasientene randomisert 1:1 til å få henholdsvis nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi eller kjemoterapi alene. Dette fordi inkludering av pasienter til behandlingsarmen med ipilimumab ble avsluttet etter anbefaling fra DMC (Data Monitoring Committee) på grunn av identifisert sikkerhetsrisiko for tidlig død og toksisitet (5).

Primære utfallsmål var behandlingseffekter hos randomiserte pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5.

1581 pasienter ble randomisert til behandling:

Nivolumab + kjemoterapi: [n = 789, 50 %]

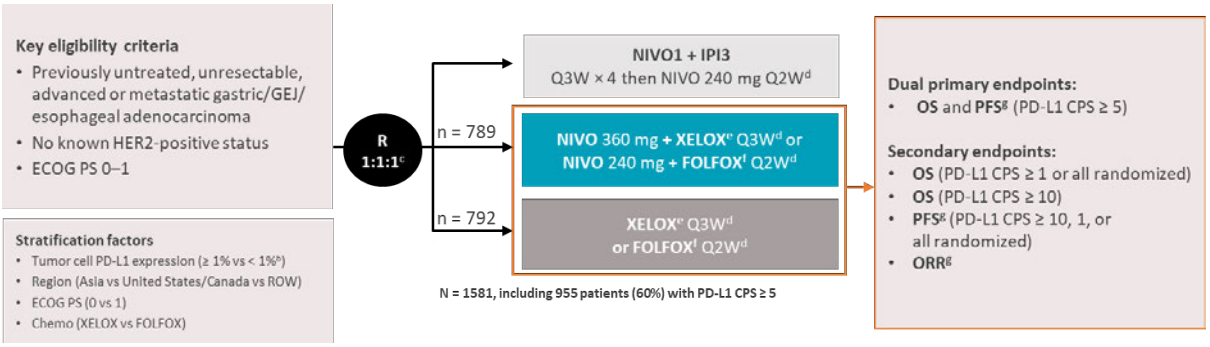
Kjemoterapi alene: [n = 792, 50 %]

(6)

Pasientene ble stratifisert etter PD-L1 uttrykk (≥1% vs. <1%), region (Asia vs. US/Canada vs. resten av verden), ECOG funksjonsstatus (0 vs. 1) og kjemoterapi (XELOX vs. FOLFOX).

Studiedesignet til CheckMate649 er illustrert i Figur 1.

Figur 1 CheckMate 649 studiedesign



[a]ClinicalTrials gov number, NCT02872116; [b]< 1% includes indeterminate tumour cell PD-L1 expression; determined by PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay (Dako); [c]After Nivolumab plus chemotherapy arm was added and before new patient enrollment in the NIVO1+IPI3 group was closed; [d]Until documented disease progression (unless consented to treatment beyond progression for Nivolumab plus chemotherapy), discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or study end. NIVO is given for a maximum of 2 years; [e]Oxaliplatin 130 mg/m^2 IV (day 1) and capecitabine 1000 mg/m^2 orally twice daily (days 1–14); [f]Oxaliplatin 85 mg/m^2, leucovorin 400 mg/m^2, and FU 400 mg/m^2 IV (day 1) and FU 1200 mg/m^2 IV daily (days 1–2); [g]BICR assessed

Abbreviations: CPS: combined positive score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOX: leucovorin calcium plus fluorouracil plus oxaliplatin; GEJ: gastroesophageal junction; PI: ipilimumab; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PD-L1: programmed cell death 1; PFS: progression-free survival; PS: performance status; Q2W: every two weeks; Q3W: every 3 weeks; ROW: rest of the world; XELOX: capecitabine plus oxaliplatin.

Kilde: (6)

Når CheckMate 649 studien ble designet, så ble PD-L1 uttrykk på tumorceller (TPS) (≥1% vs. <1%) valgt som stratifiseringsfaktor. Studieprotokollen ble i ettertid endret slik at populasjonen som primært skulle undersøkes i studien ble definert ved PD-L1 CPS ≥5. Dette basert på resultater fra publiserte studier som indikerte at PD-L1 CPS var bedre assosiert med effekt av anti-PD-1 behandling enn PD-L1 tumor uttrykk (TPS) (6). PD-L1 uttrykk på tumorceller (TPS) ble imidlertid opprettholdt som stratifiseringsfaktor i studien. Pasienter med PD-L1 CPS ≥5 ble balansert mellom de to behandlingsgruppene. I tillegg ble demografiske- og baseline sykdomskarakteristika balansert mellom behandlingsgruppene i PD-L1 CPS ≥5 populasjonen

(5).

Andel randomiserte pasienter i hver behandlingsgruppe med PD-L1 CPS ≥5:

Nivolumab + kjemoterapi: 473 (60%) av 789 pasienter

Kjemoterapi alene: 482 (61) av 792 pasienter

(6).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener at effekten av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi for tidligere ubehandlede pasienter med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus i all hovedsak er godt dokumentert i studien CheckMate 649 for pasienter med PD-L1 CPS ≥5. Det gjøres i studien en direkte sammenligning mellom nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi og relevante komparatorer i Norge. Primære og sekundære endepunkter i CheckMate 649 regnes som relevante, skjønt det er en svakhet at det har blitt gjort større endringer i både endepunkter og definisjon av primær studiepopulasjon i løpet av studien.

CheckMate 649 er en åpen studie, men siden de primære endepunktene er totaloverlevelse (OS) samt progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en blindet uavhengig sentral komité (BICR), kan dette anses som akseptabelt (5).

At den primære studiepopulasjonen ble endret til pasienter med PD-L1 CPS ≥5 etter randomisering av 1449 pasienter, ble ansett som akseptabelt av EMA, siden ny scoring av PD-L1 uttrykk kunne gjøres retrospektivt og blindet (5).

Statens legemiddelverk

3 PICO[3]

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

For ventrikkelkreft er gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet 75 år (8) og 60 % av de diagnostiserte er menn. Medianalder for pasienter med kreft i spiserøret og den gastroøsofageale overgangen er 70 år (23).

Gjennomsnittsalder for pasienter som vil være aktuelle for behandling med nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi for adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang og øsofagus anslås å være 62-64 år i henhold til kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Ifølge kliniske eksperterter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er antall pasienter i Norge med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom tilnærmet likt fordelt på de 3 ulike lokasjonene ventrikkel, gastroøsofageal overgang og øsofagus. Totalt pasientantall har forholdt seg mer eller mindre stabilt de siste årene.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

CheckMate 649 studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, *hvor tumorene har PDL1 ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5.*

955/1581 (60 %) av de randomiserte pasientene i studien hadde tumor med PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv skår CPS ≥ 5.

Av 789 pasienter randomisert til nivolumab + kjemoterapi, hadde 473 (60%) pasienter PD-LI CPS ≥ 5. Av de 792 pasientene randomisert til behandling med kjemoterapi alene, hadde 482 (61%) pasienter PD-LI CPS ≥ 5 (6).

Da de primære endepunktene i studien (se Kapittel 2) og godkjent indikasjon er avgrenset til pasienter med PD-L1 ekspresjon med CPS ≥ 5, er det disse pasientene som omtales videre i rapporten, med mindre annet er spesifisert. I CheckMate 649 var median alder for disse pasientene 62 år (6), mens gjennomsnittsalder var 60,9 år (24). De fleste pasientene var hvite (68,6 %) og menn (71,2 %). De fleste pasientene i studien ble diagnostisert med ventrikkelkreft (69,8 %), 17,8 % hadde kreft i gastroøsofageal

[3] Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

overgang og 12,4 % ble diagnostisert med spiserørskreft (6). De fleste pasientene hadde sykdom på stadium 4 ved initial diagnose (81 %) (24).

Pasientkarakteristika ved baseline, for pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5, fra studien CheckMate 649 er oppsummert i tabellen under.

Tabell 4 Baseline karakteristika for PD-L1 CPS ≥5 populasjonen i CheckMate 649 studien

Characteristic	Nivolumab plus chemotherapy (N=473)	Chemotherapy (N=482)
Median age (range), years	63 (54 – 69)	62 (54 – 68)
Age categorization, n (%)		
<65	266 (56)	286 (59)
≥65	207 (44)	196 (41)
Sex, M/F, n (%)	331 (70)/142 (30)	349 (72)/133 (28)
Race, n (%)		
White	328 (69)	327 (67)
Black or African American	2 (<1)	7 (<1)
American Indian or Alaska Native	10 (2)	10 (2)
Asian	119 (25)	117 (24)
Other	14 (3)	21 (4)
Region, n (%)		
Asia (including China)	117 (25)	111 (23)
US and Canada	67 (14)	70 (15)
Rest of world	289 (61)	301 (62)
Primary tumour location at initial diagnosis, n (%)		
GEJ cancer	84 (18)	86 (18)
Gastric cancer	333 (70)	334 (69)
EAC	56 (12)	62 (13)
Disease status classification, n (%)		
Locally recurrent	3 (1<)	1 (<1)
Metastatic	454 (96)	461 (96)
Locally advanced	16 (3)	20 (4)
Signet ring cell‡	72 (15)	69 (14)
Site of metastases (%)		
Liver	191 (40)	271 (45)
Peritoneum	101 (21)	96 (20)
CNS	1 (<1)	0
Microsatellite instability, n (%)		

MSI-H	18 (4)	16 (3)
MSS	423 (89)	423 (88)
Invalid/not reported	32 (7)	43 (9)
Tumour cell PD-L1 expression		
1%†	363 (77)	362 (75)
≥1%	110 (23)	120 (25)
HER-2 status, n (%)		
Positive	3 (0.6)	4 (0.8)
Negative	272 (57.5)	271 (56.2)
Unknown	2 (0.4)	3 (0.6)
Not reported	196 (41.4)	204 (42.3)
ECOG PS*, n (%)		
0	194 (41)	203 (42)
1	279 (59)	278 (58)
Not reported	0	1 (<1)
Chemotherapy regimen§		
FOLFOX	237/468 (51)	242/465 (52)
XELOX	231/468 (49)	223/465 (48)

Kilde: (6)

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

Populasjonens karakteristika i den helseøkonomiske modellen er basert på karakteristika av deltagerne (HER-2 negative med PD-L1 CPS ≥ 5) fra CheckMate 649-studien som fikk behandling med enten FOLFOX eller XELOX som monoterapi eller i kombinasjon med nivolumab. BMS har benyttet gjennomsnittsalder på 60,9 år som startalder, 68 kg som gjennomsnittskroppsvekt og 1,76 m^2 som gjennomsnittskroppsoverflate i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Basert på klinikerinnspill mener Legemiddelverket at populasjonen i studien CheckMate 649 og i den helseøkonomiske modellen i all hovedsak er representativ for norsk pasientpopulasjon og godkjent indikasjon.

Legemiddelverket har i sin analyse valgt å bruke 63 år for alder for behandlingsstart basert på innspill fra kliniske eksperter. Utslaget på den helseøkonomiske analysen ved å endre startalder i den helseøkonomiske modellen fra 60,9 til 63 er undersøkt og funnet til å være minimal.

I CheckMate 649 ble de fleste pasientene diagnostisert med ventrikkelkreft (69,8 %). 17,8 % ble diagnostisert med kreft i gastroøsofageal overgang og 12,4 % ble diagnostisert med spiserørskreft (6).

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, så vil fordelingen i Norge av antall pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom være tilnærmet lik for de 3 ulike lokasjonene ventrikkel, gastroøsofageal overgang og øsofagus. Kliniske ekspertene tror ikke at man vil se betydelige forskjeller i effekt av PD-L1 hemmere hos pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom avhengig av tumorlokasjon i henholdsvis ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus. I påvente av mer informasjon antar klinikere at effekt av immunterapi er avhengig av molekylærbiologiske markører i tumorvevet og ikke av tumorlokasjon.

Studiepopulasjonen i CheckMate 649 ble begrenset til å kun inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen (dvs. ECOG grad 0-1). Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med kjenner ikke til norske tall for ulik ECOG status for pasienter med adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus, men antar ut fra klinisk erfaring at 80-85% av pasientene har ECOG status 0-2. Forskjellen mellom ECOG 1 og ECOG 2 er marginal (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). I klinisk praksis, og når man inkluderer pasienter i studier, vil man nedgradere ECOG til 1 hvis grensen mellom 1 og 2 er uklar (som vanligvis er tilfellet).

Legemiddelverket aksepterer firmaets antagelser om vekt og kroppsoverflate. Nivolumab har flat dosering og påvirkes ikke av pasientenes vekt eller kroppsoverflate, mens doseringen av kjemoterapi avhenger av pasientens kroppsoverflate. Vekt og kroppsoverflate har liten innvirkning på den helseøkonomiske analysen ifølge Legemiddelverkets analyser.

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Nivolumab (Opdivo) forventes å bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale (14), med en maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Markedsføringstillatelsen for behandling med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi forutsetter PD-LI CPS≥ 5 og HER-2 negativitet. Behandling i henhold til indikasjon forutsetter derfor at pasienter blir testet for PD-L1 og HER-2 uttrykk.

Ifølge kliniske eksperter gjennomføres det i dag utstrakt og rutinemessig testing på norske sykehus av pasienter som er kandidater for kjemoterapi. Pasientene testes for MSI, EBV (EBER-ISH), PD-L1 CPS (combined positive score) og i noen tilfeller PD-L1 TPS (tumor proportion score). Innføring av nivolumab vil derfor antakelig ikke medføre økt bruk av tester for PD-L1 uttrykk.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, har immunterapi + cellegift unntaksvis blitt gitt som førstelinjebehandling på enkelte norske sykehus hos pasienter som har vært MSI (Microsatellite Instability) high, PDL1 CPS > 5 eller EBV (Epstein-Barr virus) positive, og i noen tilfeller ved PDL1 TPS > 1 etter søknad til fagdirektør. Det har også unntaksvis blitt gitt immunterapi + cellegift hos noen relativt unge pasienter som har vært MSS (Microsatellite stable), EBV negative, men har hatt PDL1 CPS > 5 og samtidig PDL1 TPS > 1.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i intervensjonsarmen i CheckMate 649 fikk nivolumab administrert i henhold til godkjent preparatomtale (14). Pasientene fikk administrert 360 mg nivolumab intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi (XELOX) hver 3. uke, eller 240 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi (FOLFOX) administrert annenhver uke.

Behandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

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

Dosering fra CheckMate 649-studien ble brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen av BMS.

Andelen pasienter som mottok behandling med nivolumab i tillegg til XELOX var 49,3 % versus 50,7 % som fikk behandling med nivolumab i tillegg til FOLFOX (CheckMate 649). Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, blir 60-80 % av pasientene i Norge behandlet med FOLFOX, mens 20-30 % blir behandlet med XELOX. Se Kapittel 3.3 for mer informasjon og Legemiddelverkets vurdering.

I analysen regnes nivolumab + XELOX og nivolumab + FOLFOX som én intervensjon, siden det ikke ble identifisert noen betydelig forskjell i effekt for pasientsubgrupper som mottok XELOX vs. FOLFOX regimet i CheckMate 649. Nivolumab + XELOX og nivolumab + FOLFOX er antatt som én intervensjon i analysen og data for overlevelse, bivirkninger, nyttevekter og etterfølgende behandling er kombinert for de to behandlingsregimene. Legemiddelkostnader og andre kostnader knyttet til behandling gjenspeiler hvilket behandlingsregime pasienten mottok basert på andelen av pasienter presentert over.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar forutsetningene som er lagt til grunn for dosering av nivolumab i BMS sin hovedanalyse. Legemiddelverket mener også at det er rimelig å la maksimal behandlingsvarighet i

modellen være lik maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder slik som i studien CheckMate 649. En maksimal behandlingslengde på 24 måneder er i samsvar med anbefalingene i preparatomtalen for nivolumab.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har konsultert, anser tilnærmet lik effekt for XELOX og FOLFOX som førstelinjebehandling av gastroøsofagealt adenokarsinom. Legemiddelverket godtar at nivolumab + XELOX og nivolumab + FOLFOX regnes som én intervensjon i analysen.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, følges nasjonale retningslinjer gitt av Helsedirektoratet, og avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, spiserør og gastro-øsofageal overgang behandles med samme kjemoterapiregimer. Dagens standardbehandling i Norge er kjemoterapi med følgende alternativer: FOLFOX; CAPOX (XELOX); Oxaliplatin/5FU firedagers kur; eller FLOX som førstelinjebehandling. Irinotekan eller taxanholdig kjemoterapi blir brukt som andre- eller tredjelinjebehandling. I Norge får 60-80 % av pasientene FOLFOX, mens 20-30 % får XELOX, da FOLFOX har relativt mindre bivirkninger sammenlignet med XELOX. Effekten regnes for å være tilnærmet lik for FOLFOX og XELOX ifølge de kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

PD-1 hemmere har inntil nylig ikke vært innført til behandling av avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller spiserør. Pembrolizumab (Keytruda) ble imidlertid besluttet innført 29.08.2022 i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥10.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Kjemoterapi-regimene som er inkludert som komparator i CheckMate 649 studien, var:

- XELOX/CAPOX (kapecitabin og oksaliplatin)

Oksaliplatin 130 mg/m2 IV på dag 1 av hver behandlingssyklus +
Kapecitabin 1000 mg/m2 oralt 2 x daglig på dag 1-14 av hver behandlingssyklus, hver tredje uke.

- FOLFOX (fluorouracil, oksaliplatin og kalsiumfolinat)

Oksaliplatin 85 mg/m2 + leucovorin 400 mg/m2 + fluorouracil 400 mg/m2 IV på dag 1 av hver behandlingssyklus, og fluorouracil 1200 mg/m2 IV kontinuerlig infusjon over 24 timer daglig eller ifølge lokal standard på dag 1og 2 av hver behandlingssyklus, hver andre uke.

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

I innsendt modell er komparator XELOX eller FOLFOX. Fordelingen på de to ulike regimene tilsvarer fordelingen blant pasienter med CPS ≥ 5 i komparatorarmen i CheckMate 649: 59,8 % mottok XELOX og 40,2 % mottok FOLFOX. Doseringen av komparator i analysen følger dosering av komparator i CheckMate 649 og preparatomtale.

XELOX og FOLFOX er inkludert som én komparator i analysen, referert til som «kjemoterapi». Analysen antar like kliniske utfall uavhengig av om pasientene har fått behandling med XELOX eller FOLFOX.

XELOX og FOLFOX er antatt som én intervensjon i analysen og data for overlevelse, bivirkninger, nyttevekter og etterfølgende behandling er kombinert for de to behandlingsregimene. Legemiddelkostnader og andre kostnader knyttet til behandling gjenspeiler hvilket behandlingsregime pasienten mottok basert på andelen av pasienter som mottok henholdsvis XELOX eller FOLFOX som beskrevet over.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar XELOX og FOLFOX som relevant komparator og doseringen som er lagt til grunn i BMSs hovedanalyse. Valgt komparator er i samsvar med norsk klinisk praksis for aktuell pasientpopulasjon. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har konsultert, anser lik effekt for XELOX og FOLFOX som førstelinjebehandling av gastroøsofagealt adenokarsinom. Legemiddelverket godtar antagelsen om lik effekt av XELOX og FOLFOX i analysen og bruken av kombinerte data fra disse to gruppene. Innspill fra norske kliniske eksperter angående ulik bivirkningsprofil noteres, men tatt i betrakting at bivirkninger ikke gir stort utslag på IKER har dette ikke blitt sett nærmere på.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, blir 60-80 % av pasientene i Norge behandlet med FOLFOX, mens 20-30 % blir behandlet med XELOX.

Årskostnadene for behandling med FOLFOX er høyere enn for behandling med XELOX. Med tanke på at en større andel pasienter mottar FOLFOX i Norge, vil bruken av CheckMate 649 som referanse føre til underestimering av kostnader i budsjettberegningene. Legemiddelverket har derfor tatt i betraktning innspillet angående andel pasienter som mottar FOLFOX og XELOX i Norge i Legemiddelverkets budsjettberegning for å reflektere forskjellen i kostnader for de to behandlingsregimene (se Appendiks 4) Legemiddelverket bemerker at fordelingen av pasienter som mottar FOLFOX sammenlignet med XELOX i

modellen er ulik mellom intervensjon og komparatorarm, se Tabell 5. Dette har ikke blitt endret ettersom endring av parameteren har minimalt utslag på IKER.

Tabell 5 Andel pasienter (XELOX og FOLFOX)

Chemotherapy treatment allocation		Reference
% treated with Nivolumab plus XELOX	49,3%	CM649
% treated with Nivolumab plus FOLFOX	50,7%	CM649
% treated with XELOX	59,8%	CM649
% treated with FOLFOX	40,2%	CM649

3.4 Utfallsmål

Utfallsmålene som er inkludert i den helseøkonomiske analysen er totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), tid på behandling (TTD), sikkerhet og livskvalitetsdata. Effektdataene som ligger til grunn for utfallsmålene er basert på data fra CheckMate 649. De helseøkonomiske analysene er kun gjort på data fra pasienter med PD-LI CPS score ≥ 5 som mottok kjemoterapi (enten FOLFOX eller XELOX) eller kombinasjonsterapi med nivolumab og kjemoterapi (enten FOLFOX eller XELOX) fra CheckMate 649.

3.4.1 Effekt

Viktige utfallsmål i CheckMate 649 var:

- Totaloverlevelse (OS) hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (primært endepunkt)
- Progresjonsfri overlevelse (PFS) hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (primært endepunkt)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Nivolumab med kjemoterapi viste en signifikant forbedring i OS (HR 0,71, 98,4% CI [0,59-0,86]; p<0,0001) og PFS (HR 0,68, 98%CI [0,56-0,81]; p<0,0001) versus kjemoterapi alene hos pasienter med CPS ≥ 5 ved minimum oppfølgingstid på 12,1 måneder (6). Det har senere blitt publisert en oppfølgingsdata med resultater etter minimum 24 måneders oppfølgingstid (7). Ved minimum oppfølgingstid på 24 måneder ser man en fortsatt forbedring i totaloverlevelse (OS) for gruppen som fikk nivolumab + kjemoterapi sammenlignet med gruppen som fikk kjemoterapi alene (HR: 0.70 [95% KI, 0.61–0.81]. Ved minimum

oppfølgingstid på 24 måneder ser man også en fortsatt forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) for nivolumab + kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene (HR: 0.70 [95 % KI, 0.60–0.81]). Det er samsvar i resultatene for begge datakutt.

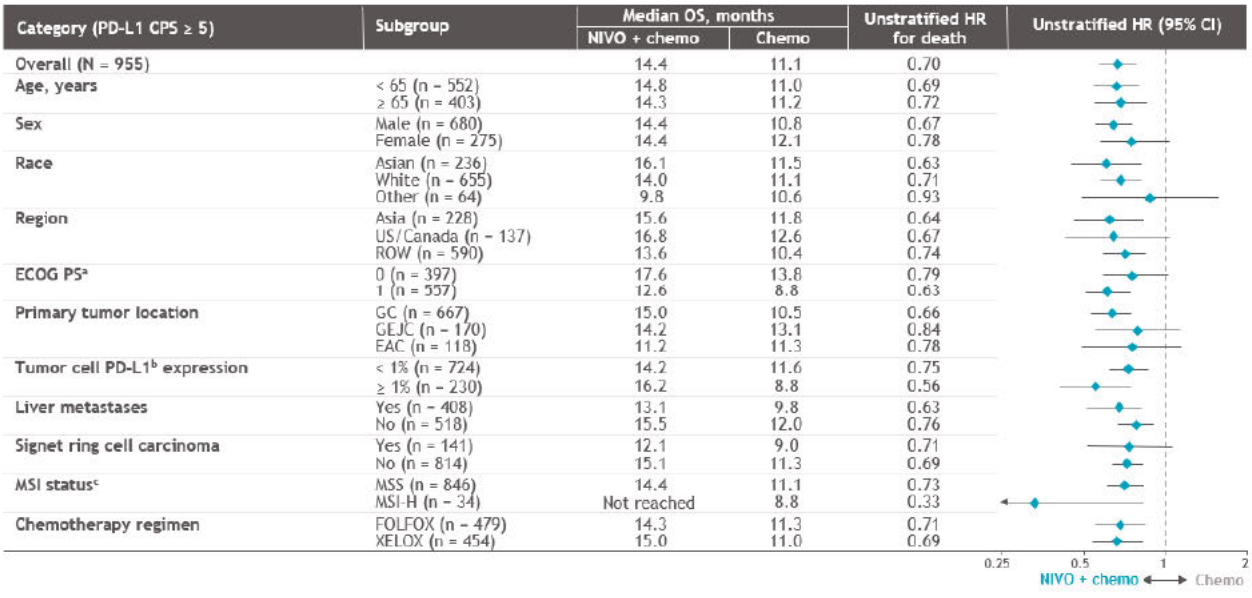
En oppsummering av effektdata og KM-kurver fra CheckMate 649 vises i tabeller og figurer under.

Tabell 6 Resultater for pasienter med PD-L1 CPS ≥5 ved minimum oppfølgingstid på 12.1 og 24.0 måneder i CheckMate 649

	Minimum 12.1-month follow-up		Minimum 24.0-month follow-up	
	Nivolumab plus chemotherapy (n=473)	Chemotherapy alone (n=482)	Nivolumab plus chemotherapy (n=473)	Chemotherapy alone (n=482)
Median overall survival, months (95% CI)	14.4 (13.1–16.2)	11.1 (10.0–12.1)	14.1 (13.1–16.2)	11.1 (10.0–12.1)
Hazard ratio	0.71 (98.4% CI, 0.59–0.86)		0.70 (95% CI, 0.61–0.81)	
Median progression-free survival, months (95% CI)	7.7 (7.0–9.2)	6.0 (5.6–6.9)	8.1 (7.0–9.2)	6.1 (5.6–6.9)
Hazard ratio	0.68 (98% CI, 0.56–0.81)		0.70 (95% CI, 0.60–0.81)	

Abbreviations: CI: confidence interval; CPS: combined positive score; PD-L1: programmed cell death 1
Kilde: (6) (7)

Figur 2 Forest plot av totaloverlevelse (OS) i pre-definerte subgrupper blant pasienter med PD-L1 CPS ≥5 (minimum oppfølgingstid på 12,1 måneder)

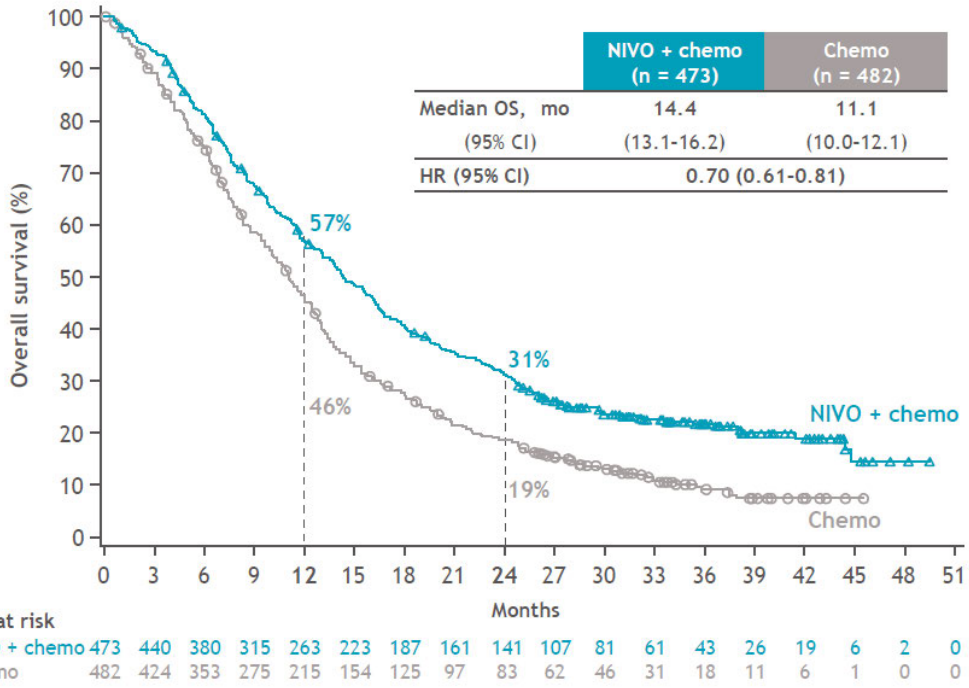


Abbreviations: CI: confidence interval; CPS: combined positive score; EAC: esophageal adenocarcinoma; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFOX: leucovorin (folinic acid) plus fluorouracil plus oxaliplatin; GEJ: gastroesophageal junction cancer; HR: Hazard ratio; MSI-H: microsatellite instability-high; MSS: microsatellite stable; PD-L1: programmed cell death ligand 1; XELOX: capecitabine plus oxaliplatin.

Kilde: (6)

Ved minimum oppfølgingstid på 24 måneder ser man en forbedring i totaloverlevelse (OS) for gruppen som fikk nivolumab + kjemoterapi sammenlignet med gruppen som fikk kjemoterapi alene (HR: 0.70 [95% KI, 0.61–0.81]. Median totaloverlevelse var 14,1 måneder (95% KI, 13.1–16.2) i gruppen som fikk nivolumab + kjemoterapi og 11,1 måneder (95% KI, 10.0–12.1) i gruppen som fikk kjemoterapi alene (7):

Figur 3 Kaplan-Meier data for totaloverlevelse (OS) for alle pasienter med PD-L1 CPS ≥5 (minimum oppfølgingstid på 24 måneder)

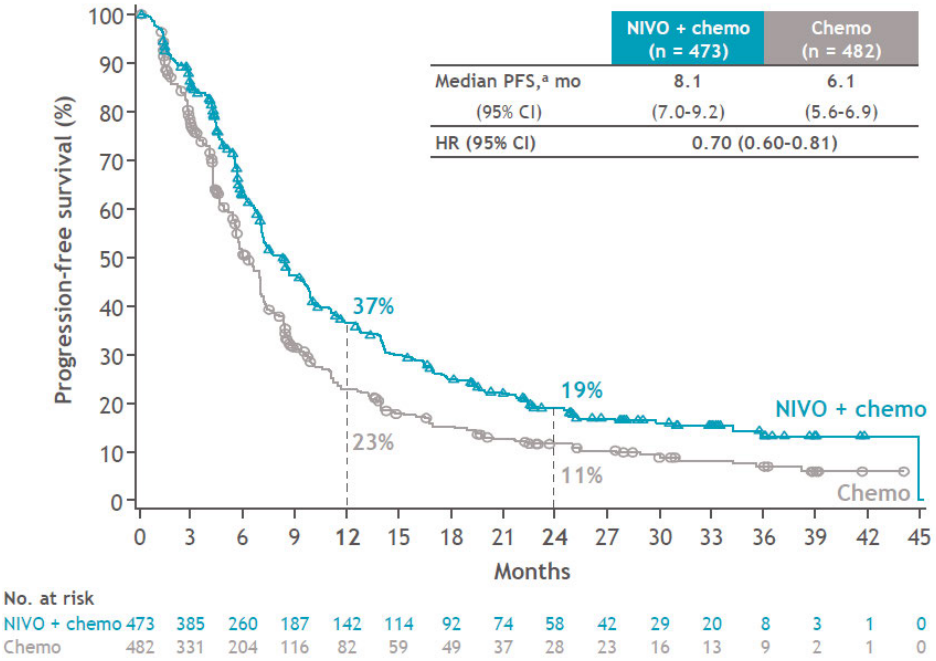


Abbreviations: CI: confidence interval; CPS: combined positive score; HR: hazard ratio; mo: month; OS: overall survival; PD-L1: programmed cell death ligand 1.

Kilde: (6)

Ved minimum oppfølgingstid på 24 måneder ser man en forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) for nivolumab + kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene (HR: 0.70 [95 % KI, 0.60–0.81]). Median PFS var 8,1 måneder (95 % KI, 7.0–9.2) for pasientene som fikk nivolumab i tillegg til kjemoterapi og 6,1 måneder (95 % KI, 5.6–6.9) for pasientene som kun fikk kjemoterapi:

Figur 4 Kaplan-Meier data av progresjonsfri overlevelse (PFS), alle randomiserte pasienter med PD-L1 CPS ≥5 (minimum oppfølgingstid på 24 måneder)



[a]Per BICR assessment
Abbreviation: CI: confidence interval; CPS: combined positive score; HR: hazard ratio; mo: month; PFS: progression-free-survival; PD-L1: programmed cell death ligand 1.
Kilde: (6)

De primære endepunktene ble blant annet støttet av positiv effekt på objektiv responsrate (ORR) hos pasienter med PD-L1 CPS ≥5, ved minimum oppfølgingstid på 24 måneder: ORR for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ble observert for 226 (60%; 95% KI 55,65) av 378 pasienter sammenlignet med 176 (45%; 95% KI 40,50) av 390 pasienter med kjemoterapi alene (7).

Innsendt helseøkonomisk modell

Effektdata brukt i partitioned survival-modellen er basert på data fra PD-L1 CPS score ≥ 5 populasjonen i CheckMate 649-studien, database lock juli 2021 med minimum oppfølgingstid på 24 måneder.

Valg av parametrisk funksjon for ekstrapolering av OS og PFS er basert på testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH), goodness-of-fit tester (AIC, BIC), samsvar med Kaplan Meier (KM)-data og klinisk plausibilitet av ekstrapolert overlevelse ved ekstern validering mot litteraturen. 7 standard parametriske modeller og 6 cubic spline modeller ble testet. Se Appendiks 2 for mer informasjon.

Ekstrapolering OS

Selv om antagelsen om proporsjonal hasard ikke ble avvist gjennom visuell vurdering av parallellitet av log-kumulative hasardplottet og Schoenfeld residual-plottet (se Appendiks 2), og statistiske tester (Grambsch - Therneau test) har BMS valgt å tilpasse de parametriske funksjonene uavhengig av hverandre for intervensjons- og komparatorarm av hensyn til forskjellig virkningsmekanisme for nivolumab og kjemoterapi. I følge BMS reflekterte de parametriske funksjonene som var uavhengig tilpasset, stort sett 5-års overlevelsesrate rapportert i litteraturen for gjeldende indikasjon bedre enn funksjonene avhengig av begge armer.

Blant 7 standard parametriske modeller og 6 cubic spline modeller som ble testet har BMS valgt odds spline (1 knot) modell for parametrisering av overlevelseskurvene.

Appendiks 2 viser resultatet fra goodness-of-fit tester (AIC, BIC) og andel overlevende etter 1 og 5 år. Se også Appendiks 2 for tabell med publikasjonene som BMS har brukt for å vurdere ekstern validitet av overlevelsesrate ved 1 og 5 år for relevant populasjon.

Ekstrapolering PFS

Antagelsen om proporsjonal hasard ble avvist gjennom statistiske tester som sammenlignet nivolumab + kjemoterapi (se Appendiks 2). PFS ble derfor tilpasset med funksjoner som var uavhengig av hver arm.

Blant 7 standard parametriske modeller og 6 cubic spline modeller som ble testet, har BMS valgt normal spline (2 knots) modell for parametrisering av overlevelseskurvene basert på vurdering av best tilpassing gjennom goodness-of-fit tester (AIC, BIC).

Behandlingsvarighet

For å estimere behandlingsvarighet (duration of treatment DoT), ble data fra CheckMate 649 benyttet for pasienter med PD-L1 uttrykk med CPS ≥5. Behandlingsvarighet blir i modellen angitt som gjennomsnittlig antall doser gitt i løpet av studien (se Tabell 7). Ifølge firma foretrekkes dette framfor å bruke TTD-kurvene fra studien ettersom denne tilnærmingen vil kunne reflektere nøyaktig forskjell i antall doser og de totale kostnadene for de ulike legemidlene innenfor hvert behandlingsregime. Data er basert på database-lock juli 2021.

Tabell 7 Gjennomsnittlig antall doser for hvert legemiddel i hvert behandlingsregime for PD-L1 CPS ≥5 populasjonen i CheckMate 649 studien

Nivolumab plus XELOX (mean doses)		Nivolumab plus FOLFOX (mean doses)		XELOX (mean doses)		FOLFOX (mean doses)	
Nivolumab	12.87	Nivolumab	18.62	Oxaliplatin	6.38	Oxaliplatin	9.8
Oxaliplatin	6.52	Oxaliplatin	9.19	Capecitabine	9.57	Leucovorin	13.1
Capecitabine	12.82	Leucovorin	15.8			Fluorouracil (400mg)	12.12
		Fluorouracil (400mg)	14.95			Fluorouracil (1200 mg)	13.27
		Fluorouracil (1200 mg)	16.27				

BMS har også levert inn en analyse der behandlingslengde er basert på Kaplan Meier-kurver for parameteren «time to treatment discontinuation (TTD)». TTD-kurvene skiller bare på behandlingsregimene, og ikke hvert enkelt legemiddel i de ulike behandlingsregimene. Nyeste data fra database-lock juli 2021 er lagt til i den innleverte modellen, men disse er ikke publisert ennå og anses som konfidensiell informasjon. Se Appendiks 2 for parametrisering av TTD-kurvene.

Tabell 8 Median TTD for PD-L1 CPS ≥5 populasjonen i CheckMate 649 studien

Time to event data	Database Lock	Median TTD nivolumab plus XELOX/FOLFOX	Median TTD XELOX/FOLFOX	HR (95% CI)
TTD	July 2021	[redacted]		
	July 2020	6.75 months	4.86 months	0.66 (0.59-0.74)

Abbreviations: OS: overall survival; PFS: progression-free survival; TTD: time to treatment discontinuation

Legemiddelverkets vurdering

I følge CheckMate 649 så hadde alle forhåndsdefinerte undergrupper fordel av nivolumab-behandling. Fra forest plot levert av firma i (se Figur 2) noterer Legemiddelverket at nivolumab viser mulig bedre effekt på kreft i ventrikkel enn kreft i gastroøsofageal overgang (GEJ) og øsofagus. Om dette er en signifikant forskjell i effekt av nivolumab er vanskelig å avgjøre på bakgrunn av CheckMate 649 ettersom studien ikke har blitt stratifisert på primærlokalisasjon av kreft og undergruppen med GEJ var relativt liten.

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, så er det verdt å merke seg at nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi øker den objektive responsraten med 15 %. Dette kan for noen pasienter med primært ikke resektabel sykdom bety at sykdommen blir resektabel, og at de kan tilbys potensielt kurativ kirurgi. Noe som for disse pasientene kan medføre betydelig forlenget overlevelse sammenlignet med kun lindrende cellegiftbehandling.

Ekstrapolering OS

Legemiddelverket har vurdert testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH), goodness-of-fit tester (AIC, BIC), samsvar med Kaplan Meier (KM)-data og klinisk plausibilitet av ekstrapolert overlevelse. Legemiddelverket er enig i at uavhengig odds spline (1 knot) gir god visuell tilpasning til begge armer og at 5-års overlevelse i FOLFOX XELOX på 3,5 % stemmer overens med litteraturen (Tabell 29). Legemiddelverket aksepterer BMS sitt valg av funksjon for ekstrapolering av OS og har brukt samme tilnærming i sin hovedanalyse.

Legemiddelverket har også gjennomført scenarioanalyser med parametrisering med andre plausible funksjoner. Parametrisering med Log-logistisk funksjon viste også god tilpassing gjennom goodness-of-fit tester (AIC, BIC), men estimerer en 5-års overlevelse i FOLFOX XELOX på 4,5 % som synes å være noe høyt sammenlignet med tall fra litteraturen (Tabell 29).

Se Appendiks 2 for figur som viser ekstrapolert OS sammen med KM-kurvene.

Ekstrapolering PFS

Legemiddelverket har vurdert testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH), goodness-of-fit tester (AIC, BIC), samsvar med Kaplan Meier (KM)-data og klinisk plausibilitet av ekstrapolert PFS. Legemiddelverket er enig i at uavhengig normal spline (2 knots) gir god visuell tilpasning til begge armer og viser god tilpasning gjennom goodness-of-fit tester (AIC, BIC). Legemiddelverket aksepterer BMS sitt valg av funksjon for ekstrapolering av PFS og har brukt samme tilnærming i sin hovedanalyse.

Legemiddelverket har gjennomført scenarioanalyser med parametrisering med andre plausible funksjoner som også viste god tilpassing gjennom goodness-of-fit tester (AIC, BIC).

Se Appendiks 2 for figur som viser ekstrapolert PFS sammen med KM-kurvene.

Behandlingsvarighet

Legemiddelverket har vurdert estimeringen av behandlingslengde og legemiddelkostnader ved henholdsvis gjennomsnittlig antall doser fra studiedata og arealet under TTD-kurver. Basert på den noe begrensete dokumentasjon fra firma om utregningen av gjennomsnittlig antall doser, har vi gjort følgende vurdering: Estimering av behandlingslengde med TTD-kurver fra studien kan isolert sett overestimere kostnader knyttet til legemidler som avsluttes tidligere i behandlingsregimet. Estimering ved gjennomsnittlig antall doser i løpet av studien, kan underestimere eller overestimere kostnader. Ingen av metodene vil således gi et nøyaktig bilde for behandlingslengde og tilhørende kostnader. Legemiddelverket har derfor sammenlignet mulig overestimering og underestimering av legemiddelkostnadene ved å se på forskjellen mellom estimerte legemiddelkostnader ved de to fremgangsmåtene.

TTD-kurvene måler behandlingslengde til alle legemidlene i behandlingsregimet avsluttes. Legemiddelverket har sammenlignet forskjellen i de totale legemiddelkostnadene for legemidlet i hvert behandlingsregime som pasientene trolig vil behandles lengst med (se Tabell 7), med totale legemiddelkostnader for de resterende legemidlene i samme behandlingsregime, estimert ved hver av de to fremgangsmåtene. Ved rabatterte priser er underestimering av kostnader knyttet til nivolumab ved gjennomsnittsberegning mye høyere enn mulig delvis overestimering av kostnadene ved TTD. Dette henger sammen med at legemidlene hvis bruk avsluttes tidligere i behandlingsregimet, i stor grad er kjemoterapi som har vesentlig lavere rabatterte priser enn nivolumab sin rabatterte pris.

Legemiddelverket har derfor valgt å bruke TTD-kurvene, som inkluderes i en av BMS sine scenarioanalyser, i sin hovedanalyse. Legemiddelverket godtar BMS sin tilnærming av TTD-kurvene. For å ta hensyn til behandlingsstopp med nivolumab etter 24 måneder, er ekstrapolering blitt gjennomført ved

en piecewise ekstrapolering fra 25 måneder og med data fra Kaplan-Meier kurvene for de første 25 månedene. Legemiddelverket har også gjennomført scenarioanalyser med ulike plausible parametriseringsfunksjoner. Valg av funksjon gir ikke stort utslag på IKER og har derfor ikke blitt undersøkt nærmere (Tabell 25).

Tilnærming ved gjennomsnittlig antall doser er inkludert som et scenario i Legemiddelverkets vurdering (se Kapittel 4.2.3). Behandlingslengde estimert ved bruk av «mean number of doses» har også stor påvirkning (målt absolutt) på IKER ved maks. AUP-priser, men ser ut til å være drevet av legemiddelkostnader ettersom påvirkning på IKER er liten i vår analyse med rabatterte priser.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetsprofilen for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi i CheckMate 649 var konsistent med kjent sikkerhetsprofil for både nivolumab og kjemoterapi administrert enten som monoterapi eller i kombinasjon. Bivirkningsprofilen til nivolumab (Opdivo) er godt kjent og beskrevet i flere kliniske studier. Blant alle behandlede pasienter i CheckMate 649, oppstod behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3-4 hos 462 av 782 (59 %) pasienter som fikk nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi og 341 av 767 (44%) pasienter som kun fikk kjemoterapi. De vanligste rapporterte bivirkningene (≥25 %), uavhengig av alvorlighetsgrad, var kvalme, diaré og nevropati i begge grupper. Det ble observert 16 (2 %) dødsfall i gruppen som fikk nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi og 4 (1 %) dødsfall i gruppen som kun fikk kjemoterapi som ble regnet å være behandlingsrelaterte (6).

Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger som ble registret i CheckMate 649 studien, har også blitt lagt inn i den helseøkonomiske modellen i form av kostnader tilknyttet til behandlingen/håndteringen av bivirkningen, samt nyttetap ved det å oppleve bivirkningen.

Bivirkninger av grad 3 og 4 med forekomst ≥5 % i hele ITT-populasjonen i CheckMate 649 er inkludert i den helseøkonomiske modellen. Tabell 9 oppsummerer bivirkningsdata som ble inkludert i den helseøkonomiske modellen fra BMS. Sannsynlighetene presentert i Tabell 9 er beregnet ut ifra subgruppen av pasienter med PD-L1 uttrykk med CPS ≥5 fra CheckMate 649 studien.

Tabell 9 Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen, forekomst per behandlingsarm

Grade 3-4 adverse events	Nivolumab plus chemotherapy	Chemotherapy
Nausea	1.30%	2.40%
Diarrhoea	3.40%	3.00%
Vomiting	1.90%	3.00%
Neuropathy peripheral	4.90%	2.20%
Neutrophil count decreased	11.10%	8.80%
Platelet count decreased	2.60%	3.20%
Lipase increased†	0.00%	0.00%
Anaemia	6.20%	2.80%
Neutropenia	15.40%	12.00%
Fatigue	3.20%	2.40%

† Adverse events of grade ≥ 3 were observed in the CheckMate 649 ITT population, but not in the subgroup with CPS ≥ 5.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at sikkerheten er godt dokumentert, og at den modellerte bivirkningsprofilen er i samsvar med den rapporterte sikkerhetsprofilen av nivolumab i kliniske studier. En inkludering av bivirkninger grad ≥3 i analysen er i samsvar med tidligere metodevurderinger av PD-L1 hemmere.

Sensitivitetsanalysene utført av Legemiddelverket viser at endring i parametere knyttet til bivirkninger gir minimale utslag i IKER. Parametere for kostnader og nyttevekter knyttet til bivirkninger har derfor ikke blitt undersøkt nærmere.

Legemiddelverket aksepterer innsendt modellering av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytte

Innsendt dokumentasjon

I CheckMate 649 ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt med EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D-3L, et generisk instrument). Pasientene besvarte dette spørreskjemaet ved baseline og hver 6. uke (± 3 dager) uavhengig av hvilken behandling pasienten var satt på.

Etter behandlingsslutt ble EQ-5D-3L besvart ved:

Oppfølgingsbesøk 1: 30 dager (± 7 dager) etter siste dose
Oppfølgingsbesøk 2: 84 dager (± 7 dager) etter oppfølgingsbesøk 1

Og deretter hver 3. måned (± 14 dager) etter oppfølgingsbesøk 2, via telefonkontakt eller ved personlig besøk.

Analysen ble gjennomført for populasjonen med CPS ≥ 5 fra CheckMate 649 datakutt oktober 2020.

Pasienter i CheckMate 649 ble inkludert i analysen, forutsatt av at minst ett komplett EQ-5D-3L skjema var tilgjengelig. For pasienter med flere enn 1 observasjon per besøk, ble alle nedtegnelser inkludert i analysen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevekter (EQ-5D-3L) fra CheckMate 649 studien ble benyttet i den helseøkonomiske modellen. Livskvalitetsvekter ble beregnet ved å bruke «UK value set for EQ-5D-3L».

BMS har valgt behandlingsspesifikke nyttevekter i sin hovedanalyse. Firma mener at forskjellen i nyttevektene mellom behandlings- og komparatorarm skyldes ulik bivirkningsprofil av de to intervensjonene og kan fange opp nyttetap forårsaket av bivirkninger. BMS har som et scenario lagt ved en analyse som benytter like nyttevekter for intervensjons- og komparatorarm med disutility-vekter for nyttetap forbundet med bivirkninger. Nyttetap er lagt inn i modellen ved at verdien av disutility-vektene er trukket fra den totale HSUV (Health State Utility Value). Se Tabell 10 for nyttevektene som har blitt benyttet i analysen.

Nyttevektene som blir brukt i analysen er deskriptive data fra studien og har ikke blitt justert ved en regresjonsanalyse. BMS begrunner valget av denne metoden med at den er mer konvensjonelt brukt, enklere, mer transparent og mindre følsom for metodiske valg. BMS har i tillegg levert nyttevekter som har blitt modellert ved linear mixed modell (LMM) analyse.

Nyttevektene har blitt aldersjustert basert på justeringsindeks fra Stavem et al (25).

Tabell 10 Nyttevekter brukt i den helseøkonomiske modellen

	HSUV	SE	95 % CI
Overall HSUV			
Progression-free	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progressed disease	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Treatment-specific HSUV			
Progression-free, nivolumab plus chemotherapy†	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progression-free, chemotherapy‡	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progressed disease, nivolumab plus chemotherapy†	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progressed disease, chemotherapy‡	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: CI: Confidence interval; HSUV: health-state utility value; SE: standard error

† Weighted average for the HSUVs for nivolumab plus XELOX (49 3%) and nivolumab plus FOLFOX (50.7%), assuming same distribution as in CheckMate 649.

‡ Weighted average for the HSUVs for XELOX (59.8%) and FOLFOX (40.2%), assuming same distribution as in CheckMate 649.

Tabell 11 Nyttetap, bivirkninger

Adverse event	Disutility	SE	Duration (days)†	QALY loss	Source
Nausea	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(26)
Diarrhoea	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(26)
Vomiting	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(26)
Neuropathy peripheral	[redacted]	[redacted]		[redacted]	(26)
Neutrophil count decreased	[redacted]	[redacted]		[redacted]	(27)
Platelet count decreased	[redacted]	[redacted]		[redacted]	(27)
Lipase increased	[redacted]	[redacted]		[redacted]	Assumption
Anaemia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(28)
Neutropenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(27)
Fatigue	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(26)

Abbreviations: QALY: quality-adjusted life year; SE: standard error

† Duration is based upon NICE's technology appraisal guide [TA581] for nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma (29)

Legemiddelverkets vurdering

EQ-5D-3L er benyttet som anbefalt i Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket har rettet på aldersjusteringen av nyttevektene slik at de er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Tatt studiedesign i betraktning, mener Legemiddelverket at det ikke er robust nok dokumentasjonsgrunnlag til å bruke behandlingsspesifikke nyttevekter. Siden CheckMate 649 var en åpen studie, kan pasientenes kjennskap til egen behandling ha påvirket deres skåring av helserelatert livskvalitet.

Legemiddelverket har i sin hovedanalyse benyttet like nyttevekter for de to intervensjonsarmene med disutilty-vekter for å ta hensyn til nyttetap ved bivirkninger forbundet med behandling.

Legemiddelverket har i sin analyse brukt disutilty-vektene som firma benyttet i sin scenarioanalyse. Disutilty-vektene brukt for nyttetap ved bivirkninger har ikke blitt undersøkt nærmere ettersom de ikke har stor innvirkning på IKER.

Legemiddelverket aksepterer BMS sin bruk av deskriptive tall fra studien for framstilling av nyttevektene. Modellering ved LMM-regresjonsanalyse er inkludert som scenarioanalyse i Legemiddelverkets vurdering. Nyttevektene avledet fra LMM-analysen er framstilt av BMS (se Kapittel 4.2.3). En forklaring fra BMS på metoden brukt for LMM-analysen er inkludert i Appendiks 3 .

4 Økonomisk analyse

I den økonomiske analysen sammenlignes kombinasjonsbehandling av nivolumab med kjemoterapi (enten FOLFOX eller XELOX) med behandling med kun kjemoterapi (enten FOLFOX eller XELOX).

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

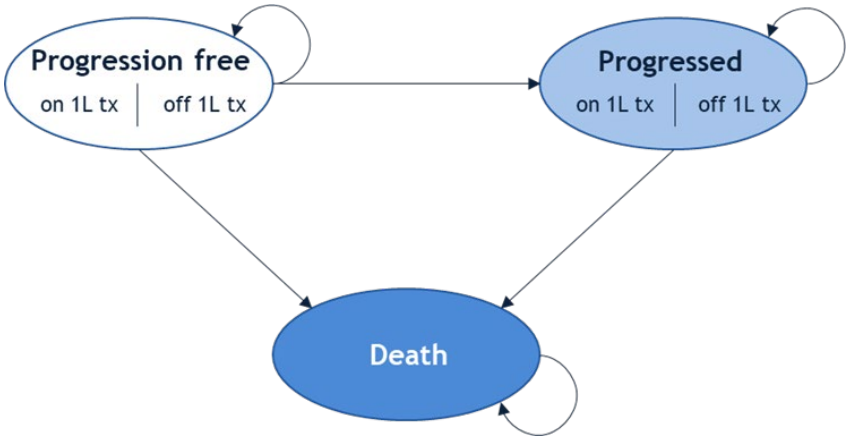
BMS har levert en helseøkonomisk analyse basert på studiedata fra CheckMate649. Den innleverte helseøkonomiske analysen er basert på en kohort-modell av typen *partitioned survival model*. Modellen har tre helsetilstander: progresjonsfri (PFS), progrediert sykdom (PD) og død. I helsetilstanden PFS og PD er pasienten på eller av behandling. Andelen av pasienten som er på eller av behandling er basert på estimert behandlingslengde. Figur 5 gir en skjematisk presentasjon av modellen. Som illustrert med piler i Figur 5 , kan pasienter bevege seg i hver syklus til en annen helsetilstand eller forbli i den samme. Følgende formler (der OS er totaloverlevelse, PFS er progresjonsfri overlevelse og der P før parentes står for sannsynlighet (probability) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse:

PF=P(PFS)

Død=1-P(OS)

PD=P(OS)-P(PFS)

Figur 5 Modell struktur



Modellen har en tidshorisont på 25 år med en sykluslengde på 7 dager, med mulighet for å utforske kortere tidshorisonter. Halvsykluskorrigering er også inkludert i analysen. Både kostnader og verdier for

helserelatert livskvalitet er knyttet til hver av de aktuelle helsetilstandene. Den årlige diskonteringsraten er satt til 4 % for kostnader og helsegevinster, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Nyttevektene som er brukt i analysen, er basert på data fra CheckMate 649 studien. Bakgrunnsmortalitet er tatt hensyn til i modellen og er basert på dødelighetstabellen fra SSB i tidsperioden mellom 2016-2020 (30).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at BMS har valgt en modelltype som er egnet til å beskrive sykdomsforløpet. Modellen er transparent, og Legemiddelverket kan endre og utforske viktige parametere i modellen.

Legemiddelverket godtar innsendt modell, med valgene som BMS har tatt med hensyn til diskontering, halvsykluskorrigering og tidshorisont.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen til BMS er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Analyseperspektivet inkluderer pasientenes helserelaterte livskvalitet og leveår og bare direkte helsekostnader forbundet med sykdommen

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godkjenner valgene som BMS har tatt med hensyn til analyseperspektiv.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

BMS har i sin hovedanalyse lagt inn direkte kostnader for legemiddelbruk og administrering i førstelinje, monitorering/oppfølging (poliklinisk besøk, CT skann, leverfunksjonstest, nyrefunksjonstest og fullstendig blodtelling), håndtering av bivirkninger, samt kostnader i forbindelse med livets slutt. Testkostnader er ikke inkludert i analysen.

Se Tabell 12 – Tabell 14 for antagelser som er lagt til grunn for de overnevnte kostnadene. Antagelsene lagt til grunn i modellen er basert på innspill fra kliniske eksperter BMS har vært i kontakt med.

Oppdaterte legemiddelkostnader presenteres i Tabell 16.

Tabell 12 Behandlingsspesifikk monitorering/oppfølging per uke

	Outpatient visit	CT Scan	Hepatic function test	Renal function test	Complete blood count
Nivolumab plus XELOX	0.33	0.125	0.33	0.33	0.33
Nivolumab plus FOLFOX	0.5	0.125	0.5	0.5	0.5
XELOX	0.33	0.125	0.33	0.33	0.33
FOLFOX	0.5	0.125	0.5	0.5	0.5

Abbreviations: XELOX; oxaliplatin and capecitabine, FOLFOX; oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil.

Tabell 13 Monitorerings-/oppfølgingskostnad per uke

Name of resource	Unit costs (NOK)
Poliklinisk besøk	2 195,79 NOK
CT skann	2 310,00 NOK
Leverfunksjonstest	174,00 NOK
Nyrefunksjonstest	174,00 NOK
Fullstendig blodtelling	246,00 NOK
Livets sluttfase	59 001,00 NOK

Tabell 14 Administreringskostnader per IV behandling

Name of resource	Unit costs (NOK)	Reference
Administration cost - IV	3129.33	Enhetskostnadsdatabase, Infusion, cost based on 2018, inflated to 2021 ssb.no/consumer price index calculator (Jan 2021 inflation rate used).

Abbreviations: IV: intravenous, NOK, Norwegian Krone

Bivirkninger

Kostnader knyttet til bivirkninger er også inkludert i analysen. Se Tabell 15 for kostnader og ressursbruk knyttet til bivirkninger som er lagt til grunn i den innsendte analysen fra BMS. Antagelser knyttet til bivirkningene er basert på klinikerinnspill BMS har innhentet.

Tabell 15 Kostnader og ressursbruk, bivirkninger

AE	Unit cost per event (NOK)	Share of patients with AE requiring the resource	Comment / Reference for unit costs
Nausea	21 397	33%	Per key opinion leader (KOL). Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days, therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification
Diarrhea	21 397	33%	Per KOL. Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days, therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification
Vomiting	21 397	33%	Per KOL. Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days, therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification
Neuropathy peripheral	21 397	33%	Per KOL. Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days,

			therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification
Neutrophil count decreased	21 397	33%	Per KOL. Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days, therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification
Platelet count decrease	21 397	33%	Per KOL. Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days, therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification
Lipase increase	21 397	33%	Per KOL. Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days, therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification

Anemia	21 397	33%	Per KOL. Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days, therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification
Neutropenia	21 397	33%	Per KOL. Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days, therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification
Fatigue	21 397	33%	Per KOL. Innsatsstyrt finansiering 2021, DRG 189 Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk (DRG value covers 6 days, therefore calculated to 4 days as per KOL estimate). Assumption, costs only for grade 4 as simplification, as grade 3 events assumed to be treated through a monitoring visit. Assumption that 1/3 of patients experience grade 4 events for simplification

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelprisene er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase. Dosering av legemiddelet er i henhold til studiedesign og preparatomtalen.

Legemiddelverket har oppdatert legemiddelprisene til maksimal AUP som gjelder per juli 2022. Legemiddelverket har merket seg at pakningene med kalsiumfolinat som firma henviser til er midlertidig utgått (per juli 2022). Legemiddelverket har derfor i sin analyse brukt prisen for

kalsiumfolinat som er tilgjengelig på det norske marked. Se Tabell 16 for legemiddelprisene som har inngått i Legemiddelverkets analyse. Tabellen viser priser inkludert mva. I den helseøkonomiske analysen har mva. ikke blitt inkludert.

BMS har hentet kostnader tilknyttet livets sluttfase fra SLVs enhetskostandsdatabase. Kostnader knyttet til oppfølging og bivirkninger gir ikke betydelig utslag på IKER og har derfor ikke blitt undersøkt nærmere.

Legemiddelverket aksepterer ikke BMS sin vurdering om deling av hetteglass (ingen svinn) og regner derfor med svinn i sin hovedanalyse.

Tabell 16 Legemiddelpriser (maksimal AUP inkludert mva.) brukt i Legemiddelverkets hovedanalyse

	Varenummer	Styrke	Pakning	maksimal-AUP inkl mva. (NOK)	LIS-AUP inkl mva. (NOK)
Opdivo (nivolumab)	539385	40 mg	1 hgl	5 607,50	[redacted]
Opdivo (nivolumab)	579240	100 mg	1 hgl	13 957,40	[redacted]
Opdivo (nivolumab)	479954	240 mg	1 hgl	33 447,10	[redacted]
Oxaliplatin (oksaliplatin)	73354	50 mg	1 hgl	2 248,40	[redacted]
Oxaliplatin (oksaliplatin)	73365	100 mg	1 hgl	4 460,50	[redacted]
Oxaliplatin (oksaliplatin)	434128	200 mg	1 hgl	8 884,70	[redacted]
Capecitabine (kapecitabin)	056682	150 mg	60 tbl	362,40	[redacted]
Capecitabine (kapecitabin)	116712	500 mg	120 tbl	2 193,20	[redacted]
Kalsiumfolinat (kalsiumfolinat)	007718	100 mg	10 hgl	4 148,20	[redacted]
Fluorouracil (fluorouracilnatrium)	548357	500 mg	1 hgl	65,60	[redacted]
Fluorouracil (fluorouracilnatrium)	439049	1000 mg	1 hgl	94,90	[redacted]
Fluorouracil (fluorouracilnatrium)	180675	2500 mg	1 hgl	182,90	[redacted]
Fluorouracil (fluorouracilnatrium)	395106	5000 mg	1 hgl	329,60	[redacted]
Irinotecan (irinotekanhydrokloridtrihydrat)	74804	40 mg	1 hgl	764,10	[redacted]
Irinotecan (irinotekanhydrokloridtrihydrat)	74816	100 mg	1 hgl	1 837,40	[redacted]

Irinotecan (irinotekanhydrokloridtrihydrat)	82067	300 mg	1 hgl	5 439,70	[redacted]
Irinotecan (irinotekanhydrokloridtrihydrat)	82079	500 mg	1 hgl	9 042,10	[redacted]
Paclitaxel (paklitaksel)	76373	30 mg	1 hgl	1 307,90	[redacted]
Paclitaxel (paklitaksel)	76384	100 mg	1 hgl	4 283,60	[redacted]
Paclitaxel (paklitaksel)	408343	150 mg	1 hgl	6 394,60	[redacted]
Paclitaxel (paklitaksel)	76395	300 mg	1 hgl	12 752,90	[redacted]

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Indirekte kostnader knyttet til behandling er også lagt inn i hovedanalysen levert inn av BMS. De indirekte kostnadene inkluderer reisekostnader for pasienter og kostnader for pårørende.

Tabell 17 Indirekte kostnader inkludert I modellen for PD-L1 CPS ≥5 populasjonen i CheckMate 649 studien

Cost category	Input	Value	Reference
Caregiver costs	Hourly wage (NOK)	237	SLV Enhetskostdatabase
	Hours per cycle PFS	1.0	Norwegian clinical experts
	Hours per cycle PD	1.0	Norwegian clinical experts
Travel costs	Travel cost per visit (NOK)	572	SLV Enhetskostdatabase
	Parking costs per visit (NOK)	0	Assumption
	Mean number of visits per cycle PFS	0.5	Norwegian clinical experts
	Mean number of visits per cycle PD	0.5	Norwegian clinical experts

Abbreviations: NOK: Norwegian krone; PFS; progression free survival, PD; progressed disease.

Legemiddelverkets vurdering

De indirekte kostnadene brukt i BMSs hovedanalyse er i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Legemiddelverket aksepterer antagelsene som har blitt gjort for å beregne de indirekte kostandene. Endring av de indirekte kostnadene gir ikke stort utslag på IKER og har derfor ikke blitt undersøkt nærmere.

4.1.3 Etterfølgende behandling

Innsendt dokumentasjon

Andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling i modellen er basert på CheckMate 649 studien vist i Tabell 18. Kostnader for etterfølgende behandlingsregimer i analysen er basert på innspill fra norske kliniske eksperter BMS har konferert med, og er presentert i Tabell 19 . Disse er lagt til grunn i BMS sin hovedanalyse.

Tabell 18 Andel pasienter som mottok etterfølgende behandling for PD-L1 CPS ≥5 populasjonen i CheckMate 649 studien

1L Treatment	Proportion receiving 2L treatment	Reference/source
Nivolumab plus chemotherapy	37.6%	CheckMate 649
Chemotherapy	41.2%	CheckMate 649

Tabell 19 Fordeling av etterfølgende behandling, BMS sin hovedanalyse

1L treatment	Nivolumab	Ramucirumab	Fluorouracil	Irinotecan	Oxaliplatin	Paclitaxel	Reference
Nivolumab plus chemotherapy	0%	0%	0%	50%	0%	50%	Norwegian clinical experts
Chemotherapy	0%	0%	0%	50%	0%	50%	Norwegian clinical experts

Abbreviations: 1L, first line

Legemiddelverkets vurdering

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, har spilt inn at fluorouracil også vil være aktuell som etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis. Se Tabell 20 for etterfølgende behandling som har blitt lagt til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Klinikerne spilte også inn at andelen av pasienter som mottar etterfølgendebehandling vil trolig være høyere i Norge. Det estimeres at rundt 50% av pasienter som mottar kjemoterapi alene i dag får etterfølgende behandling. En analyse der kostnader for etterfølgende behandling ikke er inkludert, er presentert som et scenario i

Tabell 25. Legemiddelverkets analyse viser at kostnader for etterfølgende behandling har svært lite å si for resultatet i den helseøkonomiske analysen og har derfor ikke blitt undersøkt nærmere.

Tabell 20 Fordeling av etterfølgende behandling, SLV hovedanalyse

1L treatment	Nivolumab	Ramucirumab	Fluorouracil	Irinotecan	Oxaliplatin	Paclitaxel	Reference
Nivolumab plus chemotherapy	0%	0%	50%	50%	0%	50%	Kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet
Chemotherapy	0%	0%	50%	50%	0%	50%	Kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet

4.2 Resultater

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 21 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på pris maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. QALY og leveår presenteres som avrundede tall.

	Nivolumab + kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX)	Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	834 954	257 954	577 000
Totale QALYs Totale leveår	1,64 2,39	0,99 1,42	0,65 0,97
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			893 256 596 384

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i analysen til BMS bortsett fra følgende:

- Det velges bruk av like nyttevekter for både intervensjons- og komparatorarm, og ikke behandlingsspesifikke nyttevekter som i BMSs hovedanalyse

- Nyttevekter aldersjusteres i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer

- Alder ved behandlingsstart endres fra 60.9 til 63 år i henhold til klinikerinnspill

- Deling av hetteglass (Legemiddelverket antar ingen deling av hetteglass)

- Oppdatering av legemiddelpriser

- Behandlingslengde basert på TTD-kurve i stedet for «mean number of doses»

- Etterfølgende behandling basert på innspill fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med

Endringene og innvirkningen det har på IKER vises i tabellen under:

Tabell 22 Innvirkning av endringer i forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignet med BMS sin hovedanalyse (maksimal AUP uten mva.)

Parameter	BMS hovedanalyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Endring i IKER (BMS hovedanalyse – Legemiddelverkets hovedanalyse)
Nyttevekter	Behandlingsspesifikke	Like nyttevekter for både intervensjons- og komparatorarm	+ 91 478
Nyttevekter (aldersjustering)		I henhold til retningslinjer	- 5 009
Alder behandlingsstart	60.5	63	+ 4 114
Deling av hetteglass	Ja	Nei	+ 5 421

Legemiddelpriser	Ikke 2022-priser	Oppdatert til 2022-priser	+ 29 121
Behandlingslengde	Mean number of doses	TTD	+ 76 028
Etterfølgendebehandling	Se Kapittel 4.1.3	Se Kapittel 4.1.3	- 958

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

	Nivolumab + FOLFOX eller XELOX	**FOLFOX eller XELOX**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	999 030	338 610	660 421
Totale QALYs	1,60	1,02	0,59
Totale leveår	2,39	1,42	0,97
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 123 687
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			683 684

Tabell 24 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på LIS-pris uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. QALY og leveår presenteres som avrundede tall.

	Nivolumab + FOLFOX eller XELOX	**FOLFOX eller XELOX**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Totale QALYs Totale leveår	1,60 2,39	1,02 1,42	0,59 0,97
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			[redacted] [redacted]

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

BMS har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i BMS sin hovedanalyse er aldersjustering av nyttevektene. I BMS sin DSA var imidlertid flere potensielt viktige parametere ikke inkludert. I en ettersendt sensitivitetsanalyse der flere parametere var testet, viste legemiddelkostnad for nivolumab og nyttevektene knyttet til helsestadiet før progresjon å ha størst påvirkning på IKER.

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

- Legemiddelkostnadene for nivolumab
- Livskvalitetsvekter før progresjon

Scenarioanalyser

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

Tabell 25 Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maksimal. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	Legemiddelverkets scenarioer	-	-	1 123 687 NOK	[redacted]
	Alder	Startalder på 63 år	Startalder på 60.9 år (antagelse i hovedanalysen fra firma)	1 120 334 NOK (-3 354 NOK)	[redacted]
	Behandlingslengde	TTD-kurver	«Mean number of doses» for å estimere behandlingslengde (antagelse i hovedanalysen fra firma)	1 017 711 NOK (-105 976 NOK)	[redacted]
	Ekstrapolering OS	Odds spline (1 knot) parametrisering	Log logistic parametrisering	1 360 202 NOK (236 515 NOK)	[redacted]
	Ekstrapolering PFS	Normal spline (2 knots) parametrisering	Odds spline (2-knot) parametrisering	1 108 017 NOK (-15 670 NOK)	[redacted]
	Ekstrapolering av TTD	Hazer spline (1 knot) parametrisering	Weibull parametrisering Ekstrapolering av TTD (nivolumab + kjemoterapi- arm)	1 123 318 NOK (-369 NOK)	[redacted]
	Ekstrapolering av TTD	Hazer spline (1 knot) parametrisering	Gamma parametrisering (nivolumab + kjemoterapi- arm)	1 124 235 NOK (547 NOK)	[redacted]

	Ekstrapolering av TTD	Odds spline (1 knot) parametrisering	2-knot hazard kjemoterapi- arm)	1 127 070 NOK (3 383 NOK)	[redacted]
	Kostnader for etterfølgende behandling	Kostnader for etterfølgende behandling inkludert	Kostnader for etterfølgende behandling ikke inkludert	1 127 209 NOK (3 522 NOK)	[redacted]
	Modellering av nyttevekter	Basert på deskriptive tall fra studien	Basert på LMM-analyse	1 190 877 NOK (67 190 NOK)	[redacted]
	Metode for estimering av nyttevekter	Like nyttevekter for begge armer	Behandlingsspesifikke nyttevekter	1 019 491 NOK (-104 196 NOK)	[redacted]

Parametere som har stor innvirkning på IKER er ekstrapolering av OS-kurver og estimering av nyttevekter. Ekstrapolering av OS med log logistisk funksjon har blitt testet ettersom AIC og BIC-testene viser god tilpassing til KM-kurvene. Som presentert i

Tabell 25, øker IKER med NOK 264 391 når det blir brukt en log-logistisk funksjon for ekstrapolering av OS i begge behandlingsarmer. Odds spline (1 knot) funksjon ble valgt for parametrisering av OS-kurver i Legemiddelverkets hovedanalyse tatt i betraktning at den ekstrapolerte 5-års overlevelsesraten for komparatorarmen reflekterer hva som er rapportert i litteraturen (se Appendiks 2).

Behandlingslengde estimert ved bruk av «mean number of doses» har også stor påvirkning (målt absolutt) på IKER ved maks. AUP-priser, men ser ut til å være drevet av legemiddelkostnader ettersom påvirkning på IKER er liten i vår analyse med rabatterte priser.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for nivolumab + kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX) sammenlignet med kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX):

1 123 687 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP).

[redacted] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for nivolumab og andre relevante legemidder i behandlingsregimene FOLFOX og XELOX (LIS-pris).

683 684 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP).

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:

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

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 om lag 29–47 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Basert på rabaterte priser blir budsjettkonsekvensen i det femte budsjettåret om lag [redacted] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

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 om lag 32–51 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Basert på rabaterte priser blir budsjettkonsekvensen i det femte budsjettåret om lag [redacted] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse- og omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

6 Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Legemiddelverket vurderer at effekten av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi for tidligere ubehandlede pasienter med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus er godt dokumentert.

Effekten av nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi (FOLFOX eller XELOX) til behandling av avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus ble dokumentert gjennom den randomiserte, åpne fase III-studien CheckMate 649. I studien ble det demonstrert en overlevelsesgevinst ved bruk av nivolumab og kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene for den totale studiepopulasjonen med PD-L1 CPS ≥5. Ved siste datakutt var median totaloverlevelse (OS) i intervensjonsarmen 14,4 måneder mot 11,1 måneder i komparatorarmen.

Basert på Legemiddelverkets analyser vil en kombinasjonsbehandling med Opdivo være forbundet med gevinst på 0,59 QALY (diskontert) sammenlignet med monoterapibehandling med kjemoterapi.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Behandling med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi er assosiert med betydelig høyere kostnader enn dagens standardbehandling til den aktuelle pasientgruppen. Dette skyldes i all hovedsak at legemiddelprisen på nivolumab, som er et kostbart legemiddel, kommer i tillegg til dagens behandling med kjemoterapi.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har brukt en kvantitativ tilnærming for å beregne alvorligheten til avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus som kalles absolutt prognosetap (APT). APT i denne metodevurderingen er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av at kjemoterapi er dagens eneste alternativ til behandling av avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus. Legemiddelverket har estimert et absolutt prognosetap (APT) på om lag 17 QALYs.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket vurderer at det er en styrke at de helseøkonomiske vurderingene tar utgangspunkt i modne effektdata fra en pivotal klinisk studie hvor det gjøres en direkte sammenligning mellom nivolumab og relevante komparatorer i Norge. CheckMate 649 er en åpen studie, men siden de primære endepunktene er totaloverlevelse (OS) samt progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en blindet uavhengig sentral komité (BICR), kan dette anses om akseptabelt (5).

Sensitivitetsanalyser viser at nyttevektene knyttet til helsestadiet før progresjon er en av parameterne med størst påvirkning på IKER. Legemiddelverkets analyser viser at det ligger noe usikkerhet rundt modellering av nyttevektene.

Legemiddelverket anser at noe usikkerhet ligger i estimering av behandlingslengde, der begge metoder som har blitt utforsket, ikke vil kunne gi et nøyaktig estimat. Vi har valgt det estimatet vi mener treffer best for behandlingskostnader gitt foreliggende data. Dog vil dette estimatet kunne overdrive behandlingslengde noe for enkelte av kjemo-legemidlene. Scenarioanalyser viser at vårt valg har ikke så mye å si for IKER ettersom legemidlene hvis bruk avsluttes tidligere i behandlingsregimet i stor grad er kjemoterapi som har vesentlig lavere rabatterte priser enn nivolumab sin rabatterte pris.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vil omtrent 50 – 80 pasienter være aktuelle for kombinasjonsbehandling med nivolumab dersom dette innføres som et behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis.

Estimerte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett det femte året etter eventuell innføring er på om lag 29–47 millioner NOK (maksimal AUP inkludert mva.). Basert på LIS-priser blir budsjettet i år 5 om lag [redacted] NOK (inkludert mva.).

Estimerte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er på om lag 32–51 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Basert på LIS-priser blir budsjettet i år 5 om lag [redacted] NOK (inkludert mva.).

Statens legemiddelverk, 28-11-2022

Elisabeth Bryn

enhetsleder

Hana Mikami Salyga

Heidi Werner Holter

Saksutredere

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft). IS-3009 ed2021.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft. 2022.
3. Kreftregisteret. Kreft i spiserør og magesekk n.d. [Available from: https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/kreft-i-spiseror-og-magesekk/.
4. Thale Kristin O. immunterapi. Store medisinske leksikon2019.
5. European Medicines Agency. Assessment report, OPDIVO In: Committee for Medicinal Products for Human Use, editor. 2021.
6. 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.
7. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature. 2022;603(7903):942-8.
8. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Ventrikkelkreft 2021 [updated 21.03.2022. Available from: https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/magesekk/ventrikkelkreft.
9. nhi.no. Kreft i magesekken 2021 [updated 26.08.2021. Available from: https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/magesekkreft/.
10. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). Spiserørskreft 2022 [Available from: https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/spiseror/spiserorskreft.
11. nhi.no. Kreft i spiserøret 2021 [updated 16.12.2021. Available from: https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/spiserorskreft/.
12. Hogner A, Thuss-Patience P. Immune Checkpoint Inhibition in Oesophago-Gastric Carcinoma. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(2).
13. nye metoder. Tester som påviser Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-uttrykk i vevsprøver fra tumor [Available from: https://nyemetoder.no/metoder/tester-som-paviser-programmed-death-ligand-1-pd-l1-uttrykk-i-vevsprover-fra-tumor.
14. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - OPDIVO [
15. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Capecitabine Accord [
16. Norsk legemiddelhåndbok. L2.1.2.6 Kapecitabin. 2021.
17. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Oksaliplatin SUN [
18. Norsk legemiddelhåndbok. L2.1.5.3 Oksaliplatin. 2021.
19. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Fluorouracil Accord [
20. Norsk legemiddelhåndbok. L2.1.2.5 Fluorouracil. 2021.

21. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Kalsiumfolinat Pfizer [
22. Norsk legemiddelhåndbok. L2.1.2.4 Folinat. 2021.
23. Kreftregisteret. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for kreft i spiserør og magesekk. 2020. Report No.: 978-82-473-0101-2.
24. BMS. Primary Clinical Study Report for Study CA209649. 2020.
25. 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.
26. Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Kumar K, Hassan S, et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. Curr Oncol. 2013;20(2):e90-e106.
27. 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.
28. Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. Value Health. 2008;11(7):1178-85.
29. NICE. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA581]. 2019.
30. sentralbyrå S. 07902: Dødelighetstabeller, etter kjønn og alder 1966 - 2021.
31. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, et al. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma--individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. Ann Oncol. 2009;20(5):885-91.
32. Davidson M, Cafferkey C, Goode EF, Kouvelakis K, Hughes D, Reguera P, et al. Survival in Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma Improves With Use of Multiple Lines of Therapy: Results From an Analysis of More Than 500 Patients. Clin Colorectal Cancer. 2018;17(3):223-30.
33. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, Beerepoot LV, et al. Heterogeneity of first-line palliative systemic treatment in synchronous metastatic esophagogastric cancer patients: A real-world evidence study. Int J Cancer. 2020;146(7):1889-901.
34. Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, et al. A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. Adv Ther. 2021;38(1):707-20.
35. Merchant SJ, Kong W, Gyawali B, Hanna TP, Chung W, Nanji S, et al. First-Line Palliative Chemotherapy for Esophageal and Gastric Cancer: Practice Patterns and Outcomes in the General Population. JCO Oncol Pract. 2021;17(10):e1537-e50.

Statens legemiddelverk

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med kjemoterapi (XELOX eller FOLFOX).

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:

Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er innspill fra norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[4]. 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-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)[5]. Tabell 27 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.

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.

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).

$APT = QALYs_A - P_A$

[4] SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.

[5] 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 26 Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	63
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	17,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,017
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**≈16,7**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under 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 sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene[7] for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al [8]. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige[9], men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)[10].

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* (25), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[11] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[12] av rådata fra Stavem et al[13]. 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 Europa[14]. Legemiddelverket antar som

---

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

[8] 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.

[9] 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.

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

[11] 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.

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

[13] Stavem- personlig kommunikasjon

[14] 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.

tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

Tabell 27 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets-vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets-vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets-vekter
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

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.

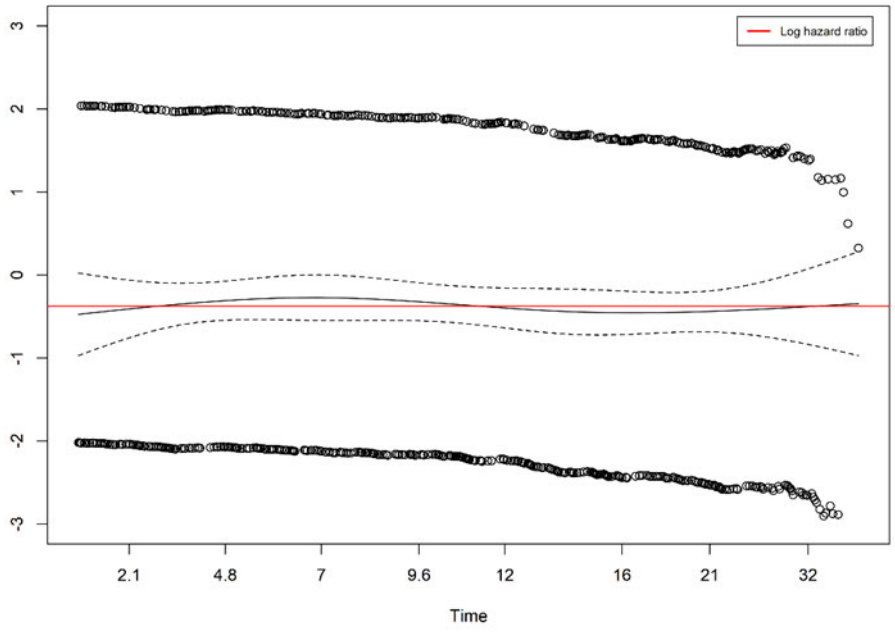
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	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 2: Parametrisering av OS, PFS og TTD

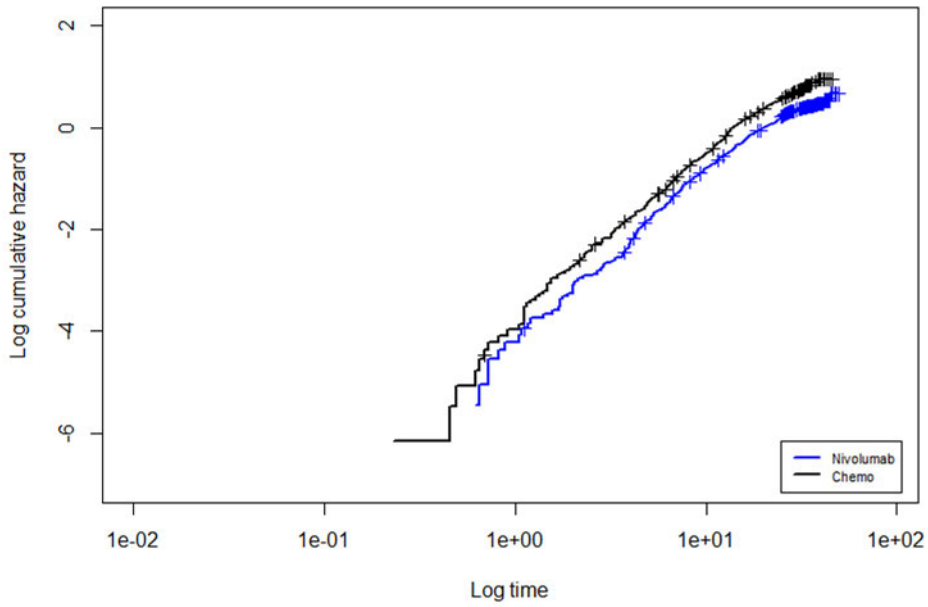
A 2.1 OS

Testing av antagelsen om proporsjonal hazard (OS)

Figur 6 Scaled Schoenfeld residuals plot for overall survival for nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy



Figur 7 Log-cumulative hazard plot against log-time for overall survival of nivolumab plus chemotherapy (Nivolumab) versus chemotherapy (Chemo)



Abbreviations: Chemo: chemotherapy

Tilpasning av OS-kurver

Tabell 28 Extrapolated survival and statistical fit for independent models, overall survival

Model	Nivolumab plus chemotherapy					Chemotherapy				
	Median survival (months)	1-year survival (%)	5-year survival (%)	AIC	BIC	Median survival (months)	1-year survival (%)	5-year survival (%)	AIC	BIC
Exp.	15.29	58,4%	6.8%	2980	2984	10.46	45.9%	2.0%	3106	3110
Gamma	15.98	61.5%	4.5%	2967	2976	11.38	48.6%	0.8%	3080	3088
Gen. gam.	14.60	57.7%	8.9%	2948	2961	10.69	46.1%	2.0%	3073	3085
Gompertz	15.06	58.2%	7.1%	2982	2990	10.92	47.4%	0.9%	3105	3114
Log-logis.	14.37	57.9%	9.5%	2943	2952	10.46	44.8%	4.5%	3069	3078
Log-norm.	14.37	57.1%	9.8%	2947	2955	10.00	44.1%	4.1%	3082	3090
Weibull	15.98	61.2%	4.6%	2973	2982	11.38	49.0%	0.7%	3087	3096
1-k hazard	14.14	56.7%	9.2%	2947	2959	10.46	45.7%	1.8%	3074	3086
2-k hazard	13.91	56.8%	10.9%	2946	2962	10.46	44.7%	2.8%	3070	3086
1-k normal	14.60	57.9%	8.9%	2948	2960	10.69	46.3%	2.4%	3070	3083
2-k normal	13.91	56.8%	11.0%	2945	2962	10.46	45.1%	3.0%	3071	3087
1-k odds	14.14	57.2%	10.6%	2944	2956	10.46	45.3%	3.7%	3068	3081
2-k odds	13.91	56.9%	11.4%	2945	2962	10.46	45.3%	3.7%	3071	3087

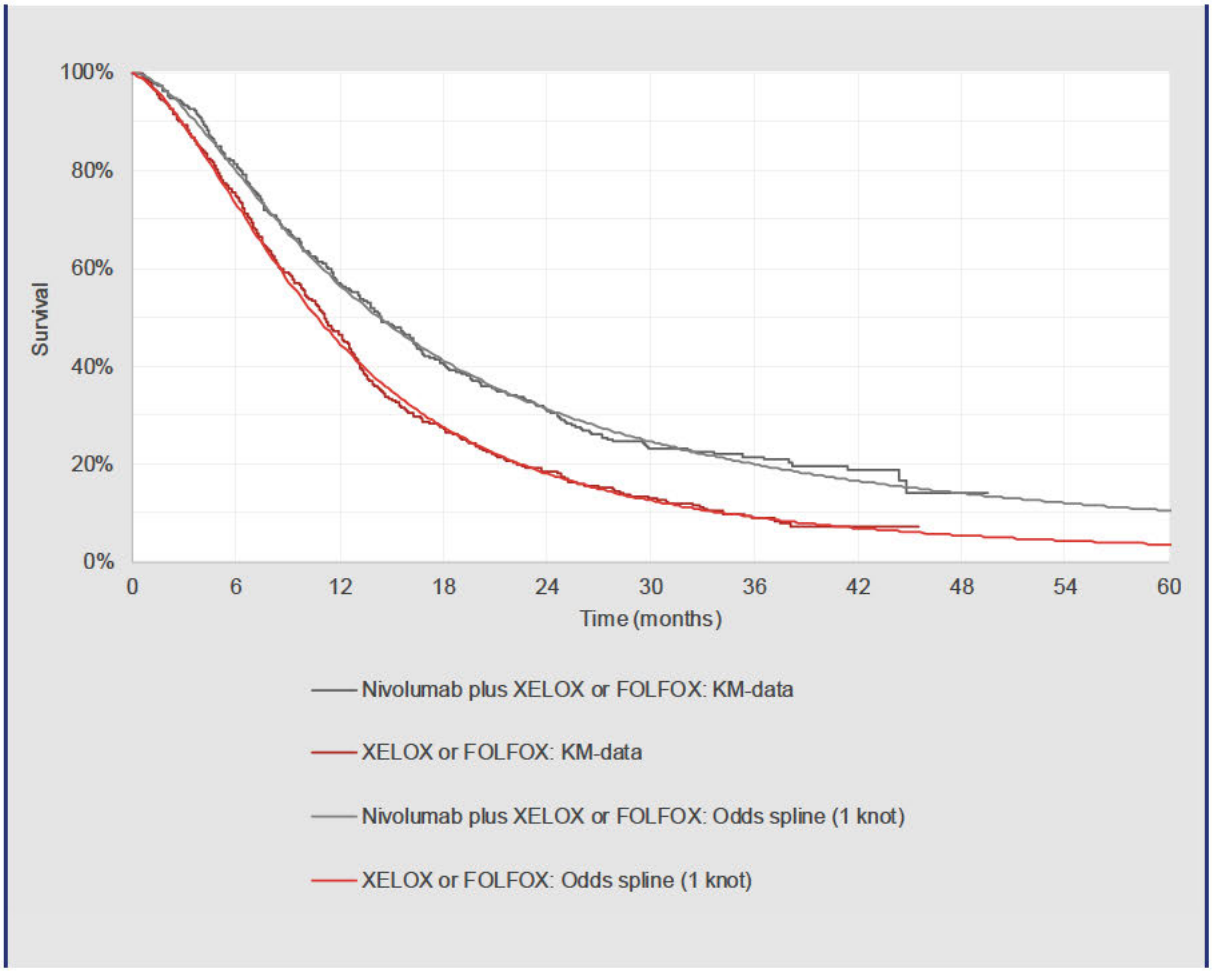
Abbreviations: AIC: Akaike's information criterion; Exp: Exponential; Gen. gam: generalized gamma; Log-logis: log-logistic; log-norm: log-normal; 1-k: 1-knot; 2-k: 2-knot.

Tabell 29 Published long-term Overall survival data for first-line chemotherapy for GC, GEJC, or EAC

Study	Participants	Country	1-year OS	2-year OS	4-year OS	5-year OS
Chau et al., 2009 (31)	2110	UK and Australia	36.8%	13.2%	4%	3.5%
Davidson et al., 2018 (32)	296	UK	51%	17.5%	4%	3%
Dijksterhuis et al., 2020 (33)	980	Netherlands	27%	8%	2%	Not reported
Shankaran et al., 2021 (34)	2326	USA	38.8%	14.8%	4.5%	3%
Merchant et al., 2021 (35)	2207	Canada	30.5%	11.5%	5.5%	5%*

* 8% of patients in Merchant et al study received trastuzumab and will therefore have enjoyed better outcomes than chemotherapy treated patients.
Abbreviations: n: number of patients; OS: overall survival; GC: gastric cancer; EAC: adenocarcinoma of the esophagus; GEJC: gastroesophageal junction cancer

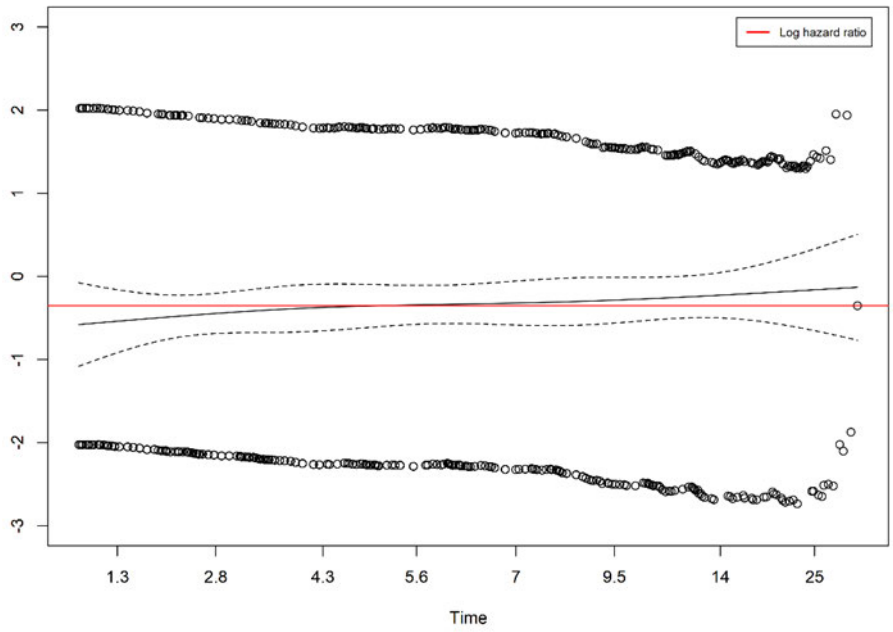
Figur 8 Ekstrapolert OS og KM-kurver



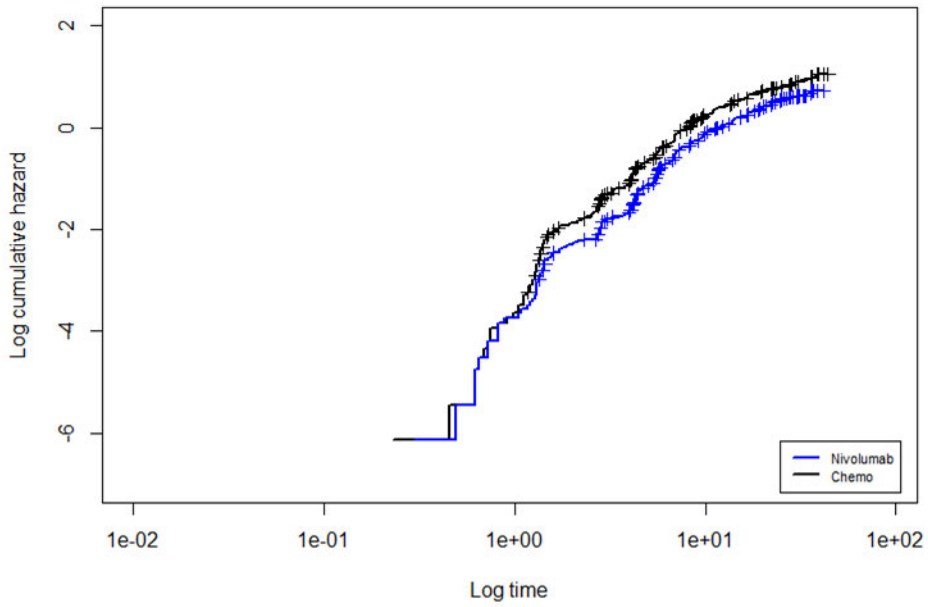
A 2.2 PFS

Testing av antagelsen om proporsjonal hazard (PFS)

Figur 9 Scaled Schoenfeld residuals plot for PFS of nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in PD-L1 CPS ≥ 5 subgroup of CheckMate 649



Figur 10 Log-cumulative hazard plot against log-time for PFS of nivolumab plus chemotherapy (Nivolumab) versus chemotherapy (Chemo) in PD-L1 CPS ≥ 5 subgroup of CheckMate 649



Tilpasning av PFS-kurver

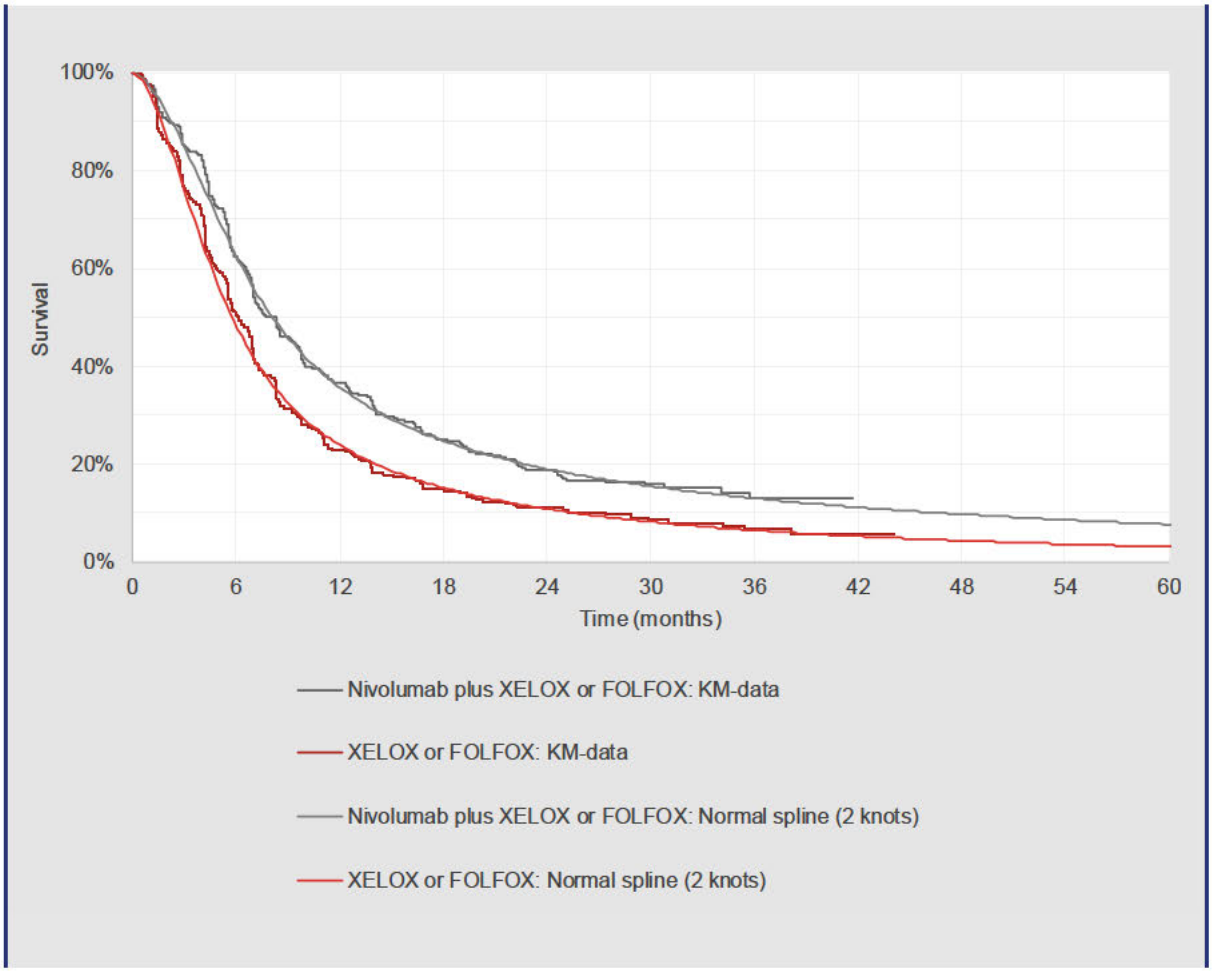
Table 1: PFS independent models for PD-L1 CPS ≥ 5 population, statistical fit

Model	Nivolumab plus chemotherapy		Chemotherapy	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exp.	2558	2562	2438	2442
Gamma	2553	2561	2428	2437
Gen. gam.	2510	2523	2368	2381
Gompertz	2553	2561	2430	2439
Log-logis.	2508	2516	2367	2375
Log-norm.	2509	2517	2368	2377
Weibull	2558	2566	2437	2445
1-k hazard	2505	2517	2366	2378
2-k hazard	2500	2517	2364	2380
1-k normal	2510	2523	2369	2381
2-k normal	2499	2516	2364	2380
1-k odds	2504	2516	2365	2378
2-k ods	2501	2517	2366	2383

Abbreviations: AIC: Akaike s information criterion; CPS: combined positive score; Exp: Exponential; Gen. gam: generalized gamma; Log-logis: log-logistic; log-norm: log-normal; PFS: progression free survival; PD-L1: programmed death-ligand 1; 1-k: 1-knot; 2-k: 2-knot

The curve selection used for the base case is marked in bold.

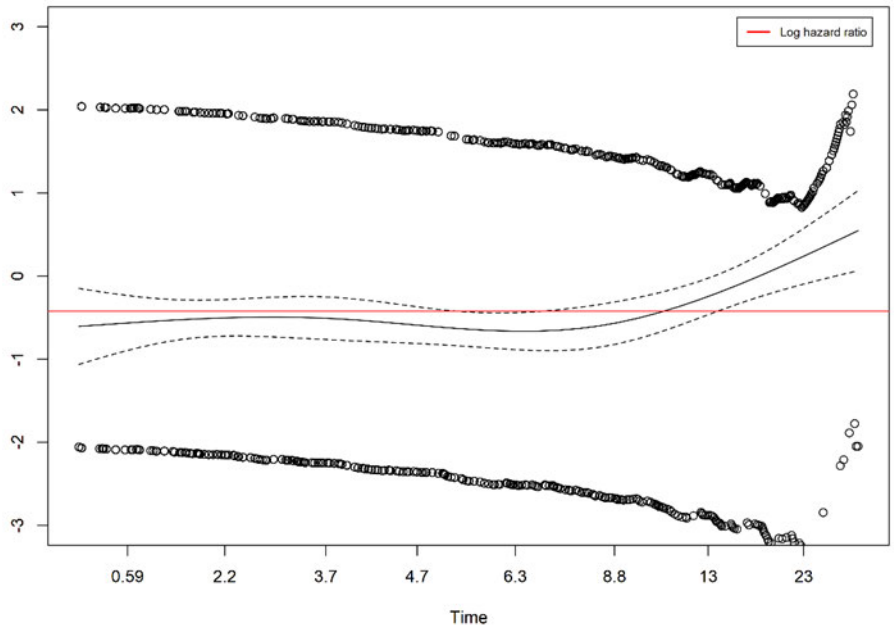
Figur 11 Ekstrapolert PFS og KM-kurver



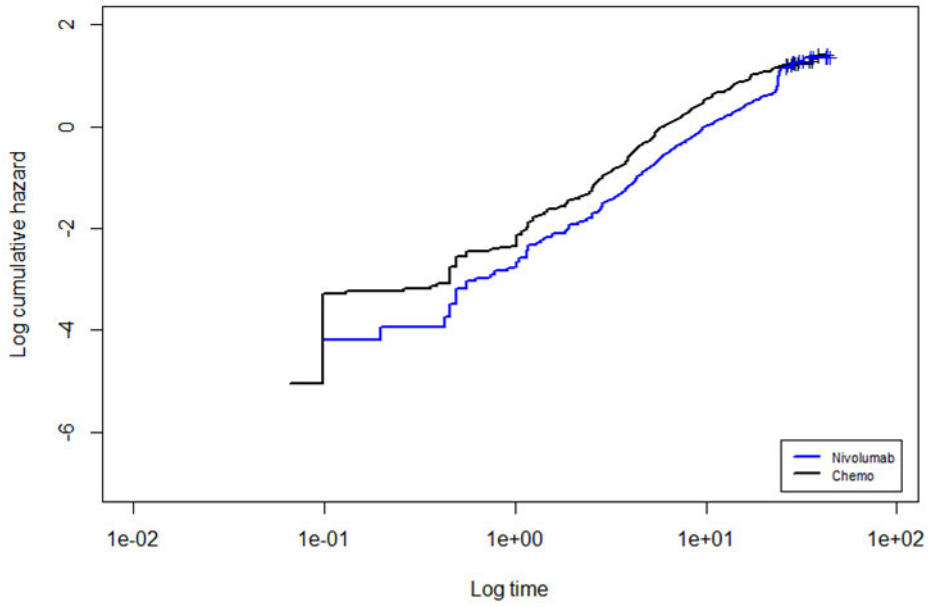
A 2.3 TTD

Testing av antagelsen om proporsjonal hazard (TTD)

Figur 12 Scaled Schoenfeld residuals plot for TTD of nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy



Figur 13 Log-cumulative hazard plot against log-time for TTD of nivolumab plus chemotherapy (Nivolumab) versus chemotherapy (Chemo)



Abbreviations: Chemo: chemotherapy; TTD: time to discontinuation.

Tilpasning av TTD-kurver

Tabell 30 Comparison of statistical fit for time to treatment discontinuation, independent models

Model	Nivolumab plus chemotherapy		Chemotherapy	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	3043	3047	2650	2655
Gamma	3038	3046	2652	2660
Generalized gamma	3040	3052	2647	2659
Gompertz	3041	3049	2644	2652
Log-logistic	3078	3087	2654	2662
Log-normal	3106	3115	2697	2705
Weibull	3038	3046	2652	2661
1-knot hazard	3040	3052	2649	2661
2-knots hazard	3041	3058	2621	2637
1-knot normal	3043	3055	2632	2644
2-knots normal	3043	3060	2628	2644
1-knot odds	3053	3066	2621	2634
2-knots odds	3050	3067	2623	2640

Abbreviations: AIC: Akaike's information criterion; BIC: Bayesian information criterion

Tabell 31 Selected model and parametrizations for duration of treatment in a scenario based upon TTD extrapolation

Survival curve	Selected distribution †	Input parameters
Nivolumab plus chemotherapy	KM data for nivolumab plus chemotherapy from CheckMate 649 (CPS ≥ 5)	25 months
	Hazard spline (1 knot)	γ1: -6,6175403103 γ2: 1,1624834122 γ3: 0,0036189626 Knot 1: 1,098612289
Chemotherapy	KM data for chemotherapy from CheckMate 649 (CPS ≥ 5)	25 months
	Odds spline (1 knot)	γ1: -5,0787101009 γ2: 0,7593833230 γ3: -0,0506665599 Knot 1: 0,693147181

Abbreviations: KM: Kaplan-Meier; CPS: combined positive score; TTD: time to treatment discontinuation
† A piecewise approach was used, where KM data from CheckMate 649 was used for the first time period. Beyond this, extrapolations of the TTD curve was made based upon the best-fitting model.

Statens legemiddelverk

Appendiks 3 Modellering av nyttevekter

BMS beskrivelse av LMM-analysen:

"(…) To derive the linear mixed models, a stepwise approach was used where additional parameters were added to the existing model. Each new model was then evaluated in terms of statistical fit (AIC and BIC) and statistical significance of each parameter. The parameters were treatment status, health-state, treatment arm, and interaction terms. Additionally, interaction terms were included to the models as an additional parameter. Following this, the model with health-state as the only variable (except intercept and treatment status) was considered the best, in that models that also considered treatment arm failed to find statistical significance for this term. The simple model with only intercept and health-state status was hence chosen for the overall utilities when using the LMM approach. For the treatment-specific values, however, an alternative regression model using health state and treatment arm as a variable was used. This choice was based upon the fact that there was no distinction made between the XELOX and FOLFOX chemotherapies in the LMM analyses. This decision was based on clinical feedback of the Bristol-Myers Squibb Virtual Discussion Forum (Dec 11, 2020 – Dec 20, 2020) for 1L GC. (…)"

Statens legemiddelverk

Appendiks 4: Budsjettberegninger

A.4.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

A.4.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket har lagt til grunn innspill fra kliniske eksperter for å anslå antall pasienter som forventes å være aktuell for behandling med nivolumab for relevant indikasjon. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at antallet vil være konstant over årene og estimerer rundt 250-400 pasienter i løpet av 5 år (50-80 pasienter per år).

BMS anslår markedsandelen for Opdivo for den relevante indikasjonen å være [redacted]. BMSs anslag er lagt til grunn i Legemiddelverkets budsjettberegninger.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Opdivo (nivolumab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 32. Dette gjelder for situasjonen der Opdivo (nivolumab) besluttes å tas i bruk i kombinasjon med FOLFOX eller XELOX. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, forventes antall pasienter å være om anslått i Tabell 33.

Beregningen av kostnadene som inngår i budsjettberegningene er basert på sammen modell som IKER er beregnet ut ifra. Behandlingslengde er estimert ved å ta TTD-kurvene i betrakting.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monoterapi med kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totalt antall pasienter	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabell 33 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Opdivo og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Opdivo IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX)	0	0	0	0	0
Monoterapi med kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX)	50 – 80	50 – 80	50 – 80	50 – 80	50 – 80
Totalt antall pasienter	50 – 80	50 – 80	50 – 80	50 – 80	50 – 80

A.4.1.2 Estimat av legemiddelkostnad

Legemiddelkostnader inkludert i analysen er gitt som maksimal AUP (uten mva.) og er ikke diskontert. Basert på innspill fra kliniske eksperter blir det antatt i analysen at 70% av pasientene gjennomgår behandling med FOLFOX og 30% får XELOX. Kombinasjon av de ulike dosestyrkene er lik firmaets anslag som er brukt i kostnad per QALY-analysen. Budsjettanalysen tar ikke hensyn til etterfølgende behandling.

Tabell 34 Legemiddelutgifter for kohorten (NOK) – dersom Opdivo blir tatt i bruk. Maksimal AUP (inkludert mva).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	14 284 729 – 22 855 567	4 129 533 – 6 607 252	115 716 – 185 146	27 583 – 44 133	6 551 – 10 482
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		17 855 911 – 28 569 458	5 161 916 – 8 259 065	144 646 – 231 433	34 479 – 55 166
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			21 427 094 – 34 283 350	6 194 299 – 9 910 878	173 575 – 277 719
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				24 998 276 – 39 997 242	7 226 682 – 11 562 691
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					28 569 458 –

					45 711 133
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	4 243 779 – 6 790 047	551 893 – 883 029	189 862 – 303 780	92 459 – 147 935	52 685 – 84 296
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		3 536 483 – 5 658 372	459 911 – 735 858	158 219 – 253 150	77 049 – 123 279
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			2 829 186 – 4 526 698	367 929 – 588 686	126 575 – 202 520
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				2 121 890 – 3 395 023	275 947 – 441 515
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					1 414 593 – 2 263 349

Tabell 35 Legemiddelutgifter for kohorten (NOK)– dersom Opdivo ikke blir tatt i bruk. Maksimal AUP inkludert mva.

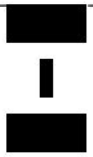
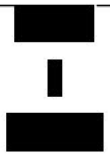
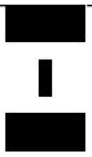
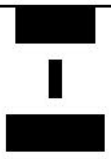
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	7 072 965 – 11 316 744	919 822 – 1 471 716	316 437 – 506 299	154 099 – 246 558	87 809 – 140 494
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		7 072 965 – 11 316 744	919 822 – 1 471 716	316 437 – 506 299	154 099 – 246 558
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			7 072 965 – 11 316 744	919 822 – 1 471 716	316 437 – 506 299
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				7 072 965 – 11 316 744	919 822 – 1 471 716
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					7 072 965 – 11 316 744

Tabell 36 Legemiddelutgifter for kohorten (NOK)– dersom Opdivo blir tatt i bruk. LIS-pris AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1					
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2					
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3					
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4					
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1					
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2					
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3					
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4					

				[redacted]	[redacted]
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					[redacted]

Tabell 37 Legemiddelutgifter for kohorten (NOK)– dersom Opdivo ikke blir tatt i bruk. LIS-pris AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1					
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2					
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3					
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4					
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1					
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2					
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3					
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4					
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					

A.4.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden:

Tabell 38 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon. Maksimal AUP inkludert mva. Presenteres som avrundede tall til nærmeste millioner.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) får offentlig finansiering	19 millioner – 30 millioner	26 millioner – 42 millioner	30 millioner – 48 millioner	34 millioner – 55 millioner	38 millioner – 61 millioner
Opdivo (nivolumab) får ikke offentlig finansiering	7 millioner – 11 millioner	8 millioner – 13 millioner	8 millioner – 13 millioner	8 millioner – 14 millioner	9 millioner – 14 millioner
Budsjettvirkning av anbefaling	11 millioner – 18 millioner	18 millioner – 29 millioner	22 millioner – 35 millioner	26 millioner – 41 millioner	29 millioner – 47 millioner

Tabell 39 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon. LIS AUP inkludert mva. Presenteres som avrundede tall til nærmeste millioner.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) får offentlig finansiering	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opdivo (nivolumab) får ikke offentlig finansiering	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Budsjettvirkning av anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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 om lag 29–47 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Basert på rabaterte priser blir budsjettkonsekvensen i det femte budsjettåret om lag [redacted] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

A.4.2.1 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten.

A.4.2.2 Estimat av utgifter

Kostandene for administrasjon av legemiddelet og oppfølging/monitorering er basert på data som firma har anslått. De samme kostnadene har blitt lagt til grunn i kostnad per QALY-beregningene. Fremgangsmåten er beskrevet i mer detalj under Kapittel 4.1.2. Kostnader inkludert i analysen er med mva. og er ikke diskontert.

Tabell 40 Utgifter per pasient/kohort per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Opdivo blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	2 534 017 – 4 054 427	743 801 – 1 190 082	76 932 – 123 090	18 883 – 30 212	4 552 – 7 283
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		3 167 521 – 5 068 034	929 752 – 1 487 603	96 164 – 153 863	23 603 – 37 765
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			3 801 025 – 6 081 641	1 115 702 – 1 785 124	115 397 – 184 636

Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				4 434 530 – 7 095 248	1 301 653 – 2 082 644
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					5 068 034 – 8 108 854
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	2 681 406 – 4 290 250	350 075 – 560 120	121 160 – 193 855	58 802 – 94 083	33 888 – 54 221
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		2 234 505 – 3 575 208	291 729 – 466 767	100 966 – 161 546	49 001 – 78 402
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			1 787 604 – 2 860 167	233 383 – 373 413	80 773 – 129 237
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				1 340 703 – 2 145 125	175 038 – 280 060
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					893 802 – 1 430 083

Tabell 41 Utgifter per pasient/kohort per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Opdivo IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Opdivo (nivolumab)+ kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	4 469 010 – 7 150 416	583 459 – 933 534	201 933 – 323 092	98 003 – 156 804	56 480 – 90 368
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		4 469 010 – 7 150 416	583 459 – 933 534	201 933 – 323 092	98 003 – 156 804
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			4 469 010 – 7 150 416	583 459 – 933 534	201 933 – 323 092
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				4 469 010 – 7 150 416	583 459 – 933 534
Kjemoterapi (FOLFOX eller XELOX), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					4 469 010 – 7 150 416

A.4.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 42 Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom legemiddel tas i bruk til aktuell indikasjon. Legemiddelpris i maksimal AUP inkludert mva. Presenteres som avrundede tall til nærmeste millioner.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) får offentlig finansiering	24 millioner – 38 millioner	33 millioner – 52 millioner	37 millioner – 60 millioner	42 millioner – 66 millioner	46 millioner – 73 millioner
Opdivo (nivolumab) får ikke offentlig finansiering	12 millioner – 18 millioner	13 millioner – 21 millioner	14 millioner – 22 millioner	14 millioner – 22 millioner	14 millioner – 22 millioner
Budsjettvirkning av anbefaling	12 millioner – 20 millioner	20 millioner – 31 millioner	24 millioner – 38 millioner	28 millioner – 44 millioner	32 millioner – 51 millioner

Tabell 43 Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom legemiddel tas i bruk til aktuell indikasjon. Legemiddelpris i LIS AUP inkludert mva. Presenteres som avrundede tall til nærmeste millioner.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) får offentlig finansierng	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opdivo (nivolumab) får ikke offentlig finansiering	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Budsjettvirkning av anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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 om lag 32–51 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Basert på rabaterte priser blir budsjettkonsekvensen i det femte budsjettåret om lag [redacted] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Svarbrev SLV – Validering metodevurdering ID2021_041.

BMS vil takke for et konstruktivt og godt samarbeid i prosessen om hurtig metodevurdering av ID2021_041, Nivolumab (Opdivo), i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER-2 negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5.

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.

Grunnet ***prissensitiv informasjon*** har vi markert:

- Priser med rabatt
- Budsjett med rabatt

Grunnet ***upubliserte data*** har vi markert:

- TTD kurvene og dosintensitet – kan evt. regne ut vår ICER
- Utilities

Vi ønsker også å adressere to punkter vi mener bør endres i analysen. Dette er endringen av behandlingslengde, samt nyttevekter.

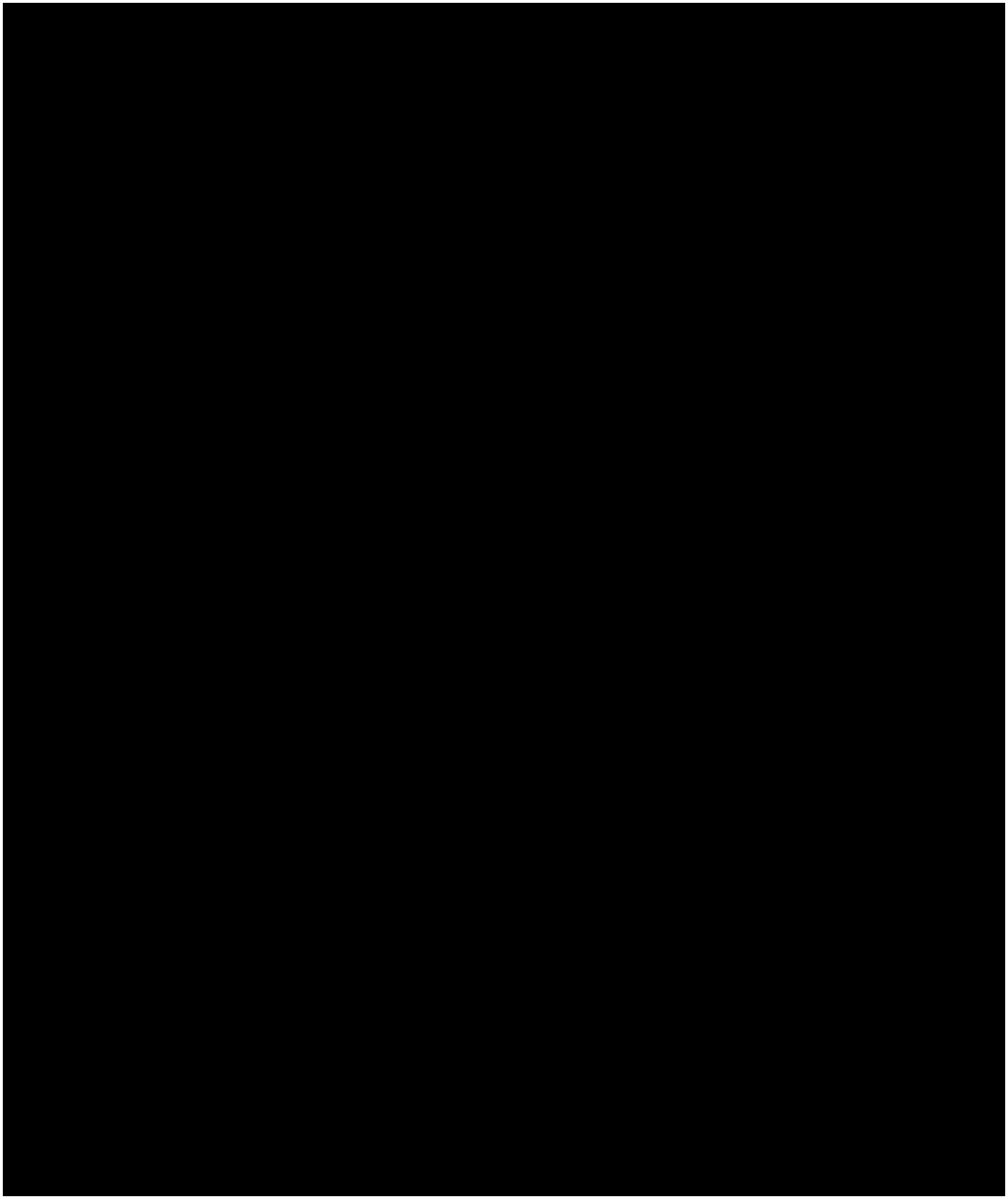
Behandlingslengde:

Legemiddelverket har benyttet arealet under TTD-kurvene fremfor gjennomsnittlig antall doser fra studiedata. SLV viser til begrenset dokumentasjon fra BMS om estimeringen av gjennomsnittlig antall doser. BMS ønsker å påpeke at gjennomsnittlig antall doser ikke er en estimering men gjennomsnittlig antall doser observert basert på 24 måneders oppfølging. BMS viser til at behandlingsdata for nivolumab

er komplett i studien CM-649. Vi har et fullt datasett for bruk av nivolumab ettersom det er en treatment cap på 24 måneder og et datacut på 24 mnd. Vi mener at det ikke virker hensiktsmessig å basere seg på ekstrapoleringer når alle dataene allerede er samlet, ettersom ekstrapoleringer vil medføre mer usikkerhet. Vi beklager hvis dette ikke kom tydeligere frem i dossieren. Vi legger ved KM-kurvene, men ber om at de sensureres om de inkluderes rapporten ettersom dette ikke er offentlig publisert informasjon.

Nedenfor vises TTD-kurven som anvendes i modellen (nivolubam + chemo vs. chemo, se figur 24 i dossieren) og de individuelle TTD-kurvene for hver arm; nivolumab + XELOX vs. XELOX, samt nivolumab + FOLFOX vs. FOLFOX (upubliserte data).Her kan man tydeligt se forskjeller i hvordan komponentene i hver arm avsluttes ved ulike tidpunkter, samt se hvor komplett dataene er ved 24-måneder

[redacted]



Vi ønsker også å påpeke at pasienter avslutter kjemo mye tidligere enn de avlutter nivolumab, og ved TTD så antar man at alle behandlingene avsluttes samtidig, noe som gir nivolumab + kjemoterapiarmen for høye kostnader, men påvirker kjemoterapiarmen i mindre grad.

Nyttevekter:

Gitt studiedesignet mener Legemiddelverket at det ikke er hensiktsmessig å bruke behandlingsspesifikke nyttevkter. Legemiddelverket benytter i stedet like nyttevekter for de to intervensjonsarmene.

Vi ønsker å påpeke at det i metodevurderingen til 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, ble benyttet behandlingsspesifikke nyttevekter. Legemiddelverket skrev da «*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*.» BMS mener at den samme argumentasjonen vil gjelde for ID2021_041, og at spesielt håp knyttet til behandlingen og økt levetid kan gi en økning i livskvalitet.

BMS ber Legemiddelverket revurdere sin bruk av nyttevekter i analysene.