

Medicinrådets anbefaling
vedrørende nivolumab som
adjuverende behandling til
patienter med kræft i spiserør
eller mavemund efter
neoadjuvant kemoradioterapi
og radikal resektion uden
komplet patologisk remission

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 15. juni 2022

Dokumentnummer 143122

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb

Lægemiddel Nivolumab (Opdivo)

Indikation Nivolumab som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med øsofageal eller gastroøsofageal junction cancer, der har patologisk residual sygdom efter tidligere neoadjuvant kemoradioterapi

ATC-nummer L01XC17

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 7. maj 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 28. januar 2022

Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information 9. februar 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 14. februar 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 11. maj 2022

Rådets anbefaling 15. juni 2022

Sagsbehandlingstid 19 uger og 5 dage (138 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedr. kræft i mavesæk og mavemund



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** nivolumab som adjuverende behandling til patienter med kræft i spiserør eller mavemund. Anbefalingen gælder patienter, der har modtaget neoadjuvant kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi uden at opnå komplet patologisk remission. Det vil sige, at der var patologiske fund i det bortopererede væv. Adjuverende behandling skal forebygge, at kræftsygdomme udvikler sig og vender tilbage.

Medicinerådet vurderer, at nivolumab som adjuverende behandling udskyder og formentligt mindsker risikoen for sygdomstilbagefald sammenlignet med nuværende praksis, som ikke indebærer en aktiv behandling (behandlingsfri observation). Derfor forventer Medicinerådet, at nivolumab forbedrer patienternes overlevelse, selvom det endnu ikke er underbygget af tilgængelige data.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til behandlingen er rimelige set i forhold til den forventede effekt.

Medicinerådet anbefaler, at nivolumab gives i vægtbaseret dosering i op til 12 måneder.

©Medicinerådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf

Udgivet af Medicinerådet, 16. juni 2022



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge nivolumab som adjuverende behandling til patienter med kræft i spiserør eller mavemund (overgangen til mavesækken). Derudover er patienterne ifølge indikationen kendetegnet ved følgende:

- De har gennemgået præoperativ kemoradioterapi kombineret med radikal resektion med kurativt sigte.
- Der er ikke opnået komplet patologisk remission vurderet ved patologisk undersøgelse af resektatet.

Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Meyers Squibb.

Patienter med kræft i spiserør eller mavemund, der har gennemgået kemoradioterapi og radikal resektion med et kurativt sigte

Kræft i spiserør og mavemund er en livstruende sygdom. Patienterne er gennemsnitligt midt i tresserne ved diagnostidspunktet, og størstedelen er mænd. Sygdommen viser sig ofte ved synkebesvær – først ved fast føde og siden også ved flydende kost, hvorfor patienterne ofte taber sig og bliver afkræftede. I Danmark henvises ca. 270 patienter årligt med kræft i spiserør eller mavemund til behandling med kurativt sigte. En succesfuld behandling betragtes som kurativ, men med risiko for tilbagefald og en femårsoverlevelse på 45-47 %. Det forventes, at ca. 100 patienter årligt vil kandidere til nivolumab som adjuverende behandling for at mindske risikoen for tilbagefald.

Nivolumab som adjuverende behandling

Nivolumab er et humaniseret antistof, der binder til receptoren på proteinet programmed cell death-1 (PD-1) og aktiverer et T-cellemediert respons. Nivolumab administreres intravenøst i doser af 240 mg hver 2. uge i 16 uger og herefter 480 mg hver 4. uge indtil tilbagefald eller uacceptabel toksicitet med en behandlingsvarighed på op til et år.

Nuværende behandling i Danmark

På nuværende tidspunkt regnes patienterne som kurerede efter endt behandling, dog med betydelig risiko for tilbagefald, særligt for de patienter, der ikke opnår komplet patologisk remission. Den relevante komparator for den ansøgte indikation er således behandlingsfri observation, hvilket svarer til placebo i studiedata fra CheckMate 577.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på studiet CheckMate 577, som er et randomiseret, dobbeltblindet forsøg med to behandlingsarme. I alt var 794 patienter med kræft i spiserør eller mavemund inkluderet i studiet efter forudgående kurativt intenderet kemoradioterapi. Kun patienter, der ikke opnåede komplet patologisk remission, blev



inkluderet. Heraf blev 532 patienter tildelt behandlingsarmen med nivolumab, og 262 blev tildelt placebo.

Data for den samlede overlevelse er endnu ikke tilgængelig og indgår derfor ikke i vurderingen. Ved en opfølgning på median 24,4 måneder var den mediane sygdomsfri overlevelse for nivolumab-armen 22,4 måneder (95 % CI: 16,6; 34,0) og 11,0 måneder for placebo (95 % CI: 8,3; 14,3). Forskellen mellem de to behandlingsarme var således median 11,4 måneder (HR på 0,69 (95 % CI: 0,56; 0,86, $p < 0,001$)). Fjernmetastasefri overlevelse blev opgjort med en median opfølgningstid på 24,4 måneder. Den mediane fjernmetastasefri overlevelse var 10,7 måneder længere for patienter behandlet med nivolumab sammenlignet med placebo (HR: 0,74 (95 % CI: 0,60; 0,92)).

Flere patienter oplevede behandlingsrelaterede uønskede hændelser ved behandling med nivolumab (71 %) sammenlignet med placebo (46 %) opgjort efter median 24,4 måneder. Heraf var de hyppigst rapporterede for både nivolumab- og placebobehandlingen træthed (17 % vs. 11 %), diarré (17 % vs. 15 %), udslæt (10 % vs. 4 %) og kvalme (9 % vs. 5 %) – alle med flest tilfælde for de patienter, der fik nivolumab. Bivirkningerne var hovedsageligt af grad 1-2, mens der kun var få tilfælde af grad ≥ 3 . Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør, var 9 % og 3 % for hhv. nivolumab- og placebobehandling.

Livskvaliteten blev opgjort efter EQ-VAS, EQ-5D-3L og FACT-E hver 4. uge over 12 måneder. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem nivolumab og placebo.

Omkostningseffektivitet

Den ansøgende virksomhed har indsendt en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af nivolumab sammenlignet med behandlingsfri observation.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for sygdomsfri overlevelse, bivirkninger og livskvalitetsdata fra CheckMate 577-studiet. Til at modellere livskvalitet benyttes en kombination af rapporterede EQ-5D-3L-data fra CheckMate 577 og litteraturbaseret livskvalitet. Til at modellere livskvaliteten i stadierne sygdomsfri og tilbagefald anvendes EQ-5D-3L-data fra CheckMate 577, der mappes til EQ-5D-5L og kombineres med danske præferencevægte. Det vurderes, at de observerede uønskede hændelser ikke i tilstrækkelig grad er opfanget i EQ-5D-3L-studiedata, hvorfor litteraturbaserede livskvalitetsdata benyttes til at modellere fald i livskvalitet som følge af de observerede uønskede hændelser. Da data for den samlede overlevelse i CheckMate 577 endnu ikke er tilgængelig, inddrages naturhistoriske data fra et hollandsk registerstudie som et mål for overlevelsen for de patienter, der oplever tilbagefald.

Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for denne. På baggrund af Medicinerådets gennemgang er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis. Dette inkluderer primært ændringer i antagelser vedr. en andel af patienter, der antages at være kurerede, rutinemæssig monitorering samt efterfølgende behandling.



Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1. Analysen viser, at ibrugtagning af nivolumab vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). De inkrementelle omkostninger er i høj grad drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten drives af den nedsatte risiko for tilbagefald ved behandling med nivolumab.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, hvorfor der er udført en række følsomhedsanalyser for andre antagelser end de valgte. Usikkerhederne fremgår herunder.

Ansøgers analyse bygger på en antagelse om kurativ effekt, hvor patienter, der er sygdomsfri efter 3 år, vurderes kureret. Medicinrådet vurderer ikke, at dette er en plausibel antagelse, hvorfor Medicinrådet vælger en model uden fastsættelse af tidspunkt for kurering. Medicinrådets følsomhedsanalyser viser, at antagelsen har lille betydning for analysens resultat. Der er ligeledes usikkerhed vedr. estimering af patienternes livskvalitet, som benyttes i beregningen af QALY. Den observerede værdi for livskvalitet i det sygdomsfri stadie har størst betydning for ICER'en, mens værdien for livskvalitet, der benyttes til at modellere livskvalitet for patienter med tilbagefald, har mindre betydning. Dette skyldes, at patienternes gennemsnitlige tid med tilbagefald ikke er meget forskellig mellem de to behandlingsarme. Studiet viser en høj livskvalitet i forhold til den generelle befolkning. Givet, at der benyttes EQ-5D-5L-data med danske præferencevægte, er der få muligheder for at perspektivere nyværdierne for livskvalitet i mangel på publicerede normværdier for den relevante sygdomspopulation.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med behandlingsfri observation, diskonterede tal

	Nivolumab	Behandlingsfri observation	Forskel
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	463.828	50.336	413.492
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,8	3,7	1,1
Totale QALY	4,1	3,1	1,0

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 435.008 DKK

Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK



Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af nivolumab som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med behandlingsfri observation. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 40,8 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 100 patienter om året fra år 3.



Indholdsfortegnelse

Anbefaling	2
Opsummering	3
Begreber og forkortelser	9
1. Baggrund	11
1.1 Problemstilling	11
1.2 Kræft i spiserør og mavemund.....	11
1.3 Nivolumab.....	12
1.4 Nuværende behandling	12
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed.....	14
2.1 Litteratursøgning	14
2.2 Kliniske studier.....	15
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator	17
2.4 Population.....	17
2.5 Intervention	19
2.6 Komparator	20
2.7 Sammenligning af effekt	20
2.8 Sammenligning af sikkerhed	31
2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3. Sundhedsøkonomisk analyse	34
3.1 Analyseperspektiv.....	34
3.2 Metode, model og antagelser.....	35
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	36
3.4 Omkostninger	39
3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	47
3.6 Resultater.....	48
4. Budgetkonsekvenser.....	52
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel.....	52
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	52
5. Diskussion	53
6. Referencer.....	55
7. S sammensætning af fagudvalg	57



8.	Versionslog	58
9.	Bilag	59
9.1	Indikationer for nivolumab	59
9.2	Subgruppeanalyser for sygdomsfri overlevelse	60

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 57.



Begreber og forkortelser

BMI:	Body mass index
CI:	Konfidensinterval
CROSS:	Pre-operativ kemoradioterapi: platinbaseret kemoterapi + strålebehandling
DEGC:	Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-3L:	EuroQoL 5-dimensioner-3 niveauer (spørgeskema)
EQ-5D-5L:	EuroQoL 5-dimensioner-5 niveauer (spørgeskema)
FACT-E:	<i>Functional assessment of Cancer Therapy – Esophageal</i> (spørgeskema)
FLOT:	Peri-operativ kemoterapi: 5-fluorouacil, leucovorin, oxaliplatin og docetaxel
GEJ:	Mavemund (<i>Gastroesophageal junction</i>)
GI:	Gastrointestinal kanal
HR:	<i>Hazard ratio</i>
mAb:	Monoklonalt antistof
IgG4:	Immunoglobulin G4
IKNL:	<i>Netherlands Comprehensive Cancer Organization</i>
i.v.:	Intravenøst
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LSM:	<i>Least square means</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PD-1:	<i>Programmed death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-1 ligand</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko



SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
UI:	<i>Utility index</i>
VAS:	Visual analog skala
OS:	Samlet overlevelse
DFS:	Sygdomsfri overlevelse
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health-related quality of life</i>)
KM:	Kaplan-Meier
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
DKK:	Danske kroner



1. Baggrund

1.1 Problemstilling

I denne vurderingsrapport tager Medicinrådet stilling til anvendelsen af nivolumab som adjuverende behandling til patienter med kræft i spiserør eller mavemund efter neoadjuvant kemoradioterapi og radikal resektion uden komplet patologisk remission. Indikationen har været godkendt af det europæiske lægemiddelsagentur (EMA) siden 24. juni 2021.

Vurderingen er baseret på en ansøgning fra Bristol Myers Squibb. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kræft i spiserør og mavemund

Kræft i den øvre gastrointestinale kanal inddeles i spiserøret (esophagus), mavemunden ved overgangen til ventriklen (gastroesophageal overgang) samt mavesæk (ventrikel)[1].

Histologisk inddeles spiserørskræft i planocellulært karcinom, oftest lokaliseret højt eller midt i spiserøret, og adenokarcinom lokaliseret distalt i spiserøret, men der findes også sjældne tilfælde af adenokarcinom længere oppe i spiserøret [2]. Kræft i mavemunden er oftest adenokarcinomer [3]. I Danmark er andelen af adenokarcinomer steget de seneste år og er nu den hyppigste histologiske subgruppe af kræft i den øvre del af den gastrointestinale kanal med ca. dobbelt så mange tilfælde som planocellulære karcinomer [2]. Rygning og alkohol er de vigtigste risikofaktorer for planocellulære karcinomer. For adenokarcinomer er det især reflux (spiserørsbrok), Barretts spiserør (der er karakteriseret ved celleforandringer) og en høj BMI, som øger risikoen [4].

Karcinomer i spiserøret og mavemunden er ofte asymptomatiske i de indledende sygdomsstadier, og samtidig er de blandt de mest aggressive kræftformer. De første symptomer på kræft i spiserøret og mavemund vil ofte være synkebesvær og eventuelt opkastninger. Der ses ofte kvalme og et betydende vægttab. Patienterne kan klage over trykken eller en brændende fornemmelse i brystpartiet eller øvre del af maveregionen. Patienterne klager ofte over træthed og smerter, og de har muligvis lav blodprocent grundet blødning fra tumoren [5,6].

Kræft i spiserøret er den 7. hyppigste kræftgruppe på verdensplan med > 500.000 årlige dødsfald [7]. I Danmark er det ligeledes den kræftgruppe med den 8. hyppigste prævalens, der i 2020 lød på 1.119 tilfælde af kræft i spiserør, mavemund og mavesæk [2,8]. De danske tal fra 2020 viser, at blandt nydiagnosticerede med spiserørskræft var 37 % kvinder og 63 % mænd [8]. Gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet blev i årene 2016-2020 opgjort til 70 år (spænd på 31,4-105 år) [8]. Ifølge Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppens (DEGC) årsrapport blev der i 2020 samlet registreret 1.119 nye tilfælde med kræft i spiserøret (n = 278), mavemunden (n = 617) eller



mavesækken (n = 224). Heraf vurderes ca. 270 patienter med kræft af typerne adenokarcinom eller planocellulært karcinom i spiserør eller mavemund at kandidere til kurativt intenderet kemoterapi og radikal resektion. Selv efter succesfuld behandling er der dog stadig betydelig risiko for tilbagefald. Det gælder særligt de patienter, der ikke har opnået komplet patologisk remission. En opgørelse fra CROSS-studiet (418 patienter inkluderet fra 2001-2008) viste, at 42 % af patienterne, der ikke opnåede komplet patologisk remission, fik tilbagefald, mod kun 17 % af patienterne med patologisk komplet respons i løbet af 24 måneders opfølgning [9]. De patienter, der får tilbagefald, har ofte en dårlig prognose. Femårsoverlevelsesraten for den samlede patientgruppe med lokalavanceret, men resektebar kræft i spiserør og mavemund, er med nuværende kurativt intenderet behandling således omkring 45-47 % ifølge opgørelserne fra FLOT4- og CROSS-studierne og i overensstemmelse med data fra DEGC's årsrapport [10,11]. Da risikoen for tilbagefald er højest for de patienter, der ikke har opnået komplet patologisk remission, må det forventes, at femårsoverlevelsen er lavere for denne patientgruppe.

1.3 Nivolumab

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof (mAb), der binder sig til receptoren for proteinet programmed death-1 (PD-1). Nivolumab har handelsnavnet Opdivo. EMA har givet markedsføringstilladelse til nivolumab til en række indikationer, der fremgår af Bilag 10.1. Herunder er flere i aktuel proces i Medicinrådet, og Medicinrådet har tidligere godkendt nivolumab til renalcellekarcinom, urotelialt karcinom og som adjuverende behandling til modermærkekræft. Nivolumab som adjuverende behandling til den ansøgte indikation har hverken status som *orphan drug* eller været igennem *Accelerated Assessment* i EMA. Administrationen af nivolumab er intravenøs jf. EMAs produktresumé.

1.4 Nuværende behandling

I Danmark behandles spiserørskræft på fire afdelinger: Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital. Alle afdelinger har multidisciplinære teams, som samarbejder om udredning og behandling.

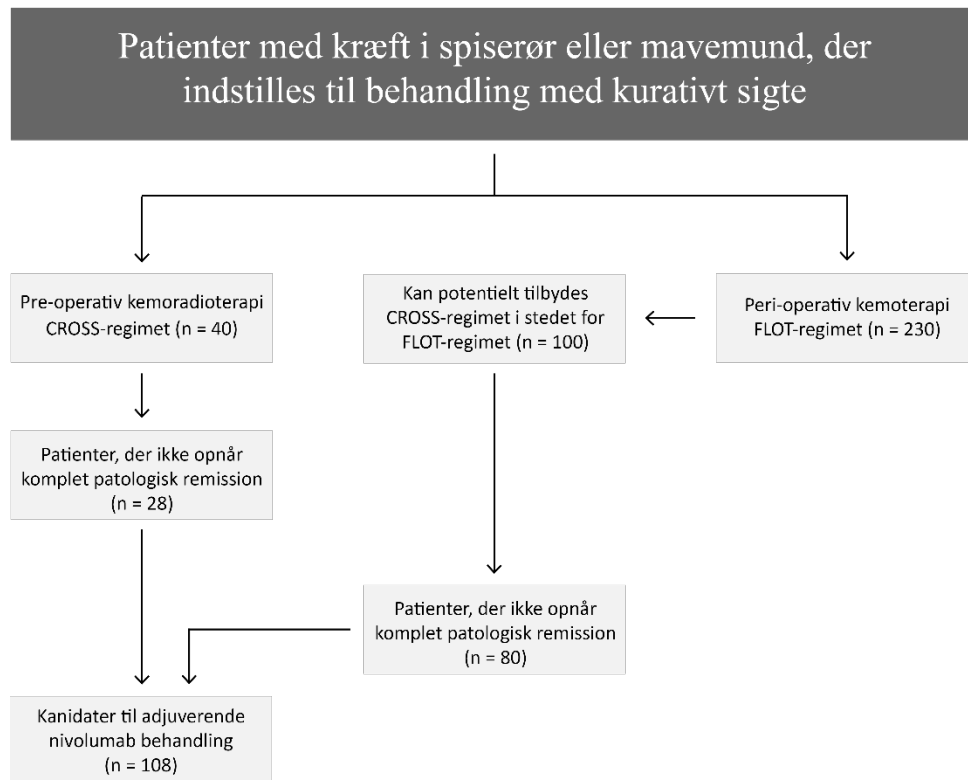
De danske retningslinjer for patienter med resektabel kræft i enten spiserør eller mavemund anbefaler resektion af kræftknuden kombineret med en af de to neoadjuvante behandlingsregimer:

- Peri-operativ kemoterapi (FLOT-regimet): Dette regime består i en kombination af 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin og docetaxel, som gives før og efter operation. Kemoterapien gives i et forløb på 8 uger forud for operation efterfulgt af 2-3 ugers pause inden operationen. Ca. 6 uger efter operationen genoptages kemoterapien i et forløb på yderligere 8 uger.
- Præ-operativ kemoradioterapi (CROSS-regimet): Dette regime består i konkomitant kemoradioterapi med 41,4 Gy (1,8 gy/fraktion, 5 fraktioner pr. uge, 23 fraktioner) og ugentlig kemoterapi med carboplatin og paclitaxel, efterfulgt af 4-6 ugers pause inden operationen.



De nuværende retningslinjer anbefaler CROSS-regimet til patienter med planocellulært karcinom, mens CROSS- og FLOT-regimet vurderes at være ligeværdige til patienter med adenokarcinom [12]. Valget af regime til adenokarcinomer er således op til den enkelte afdeling. Lokalisationen af tumor kan desuden have indflydelse på valget, idet nogle adenokarcinomer er svært tilgængelige for strålebehandling. Derudover beror behandlingsvalget på hidtidig tradition og erfaring. Hidtil har der ikke været evidens for anden adjuverende behandling, og patienterne overgår derfor til kontrol. Patienter med planocellulære karcinomer bliver som udgangspunkt fulgt med 2-4 årlige kontrolbesøg og med en CT-scanning årligt i op til 5 år. Patienter med adenokarcinom bliver typisk fulgt med jævnlige kontroller (uden scanning) i op til 2 år. Det gælder, uanset om der er komplet patologisk remission eller ikke. Hvis der opstår symptomer på tilbagefald, vil patienten blive indkaldt til yderligere undersøgelse. Figur 1 viser et flowdiagram, hvor det fremgår, hvordan fordelingen er mellem CROSS- og FLOT-regimet for danske patienter. Den ansøgte indikation er udelukkende til de patienter, der har modtaget CROSS-regimet. Da indikationen kun omfatter patienter, som har modtaget CROSS-regimet, forventes det, at en større andel af fremtidige patienter vil blive tilbudt CROSS-fremfor FLOT-regimet. Medicinrådet estimerer, at det drejer sig om ~100 (80-120) ekstra patienter om året.

Af de patienter, der fuldfører CROSS-regimet, har ca. 80 % patologiske fund i resektatet. Det vurderes på den baggrund, at der i dansk klinisk praksis vil være ca. 108 patienter, der kandiderer til den adjuverende behandling med nivolumab.



Figur 1. Flowdiagram for danske patienter, der kandiderer til behandlingen med adjuverende nivolumab

2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at CheckMate 577-studiet er det eneste studie, hvori der er en direkte sammenligning mellem adjuverende nivolumab-behandling og opfølgning alene for den ansøgte indikation. Der er derfor ikke foretaget en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere relevant dokumentation for hverken intervention eller komparator.

Denne vurdering er baseret på fase 3-studiet CheckMate 577 med NCT-nummer: NCT02743494 [13]. Foruden CheckMate 577 indgår indikationens EPAR [14] i den kliniske vurdering. Øvrige studier, som er anvendt til estimering af omkostninger og HRQoL, beskrives under afsnittene for den sundhedsøkonomiske analyse.

2.2 Kliniske studier

Virksomheden har inkluderet CheckMate 577 som det eneste studie med dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator. Studiedata fremgår af Tabel 2 herunder.

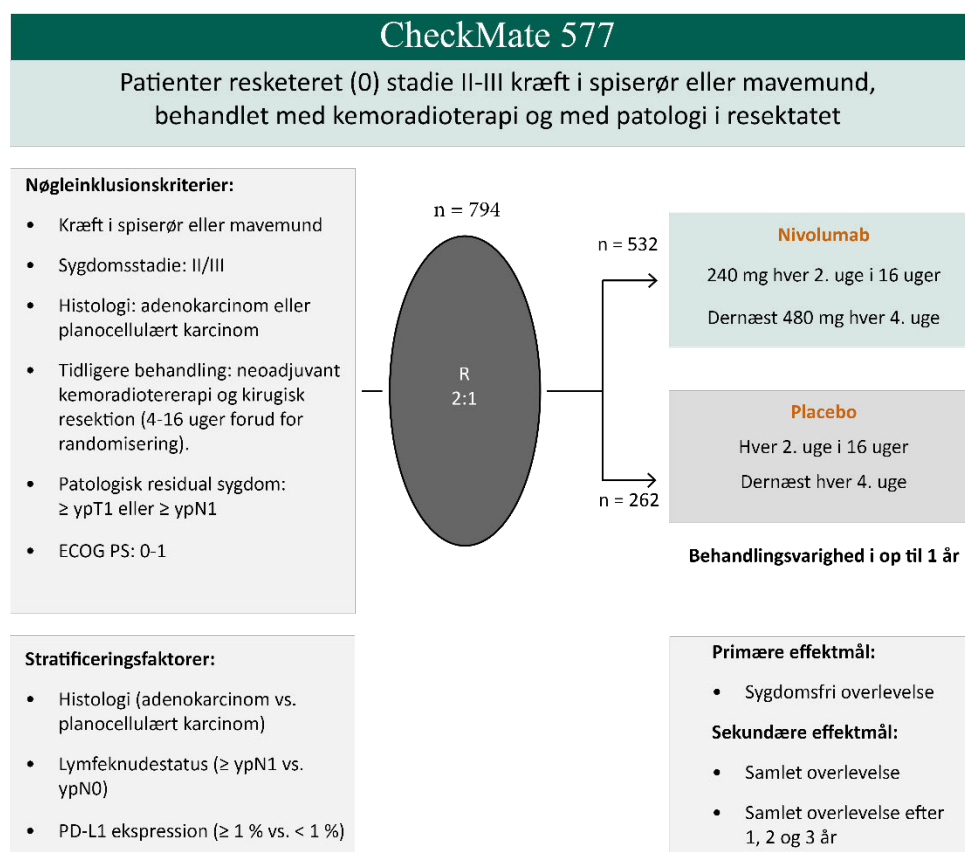
Tabel 2. Studier, der indgår i vurderingen

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
CHECKMATE 577 (NCT027434 94)	Voksne patienter med patologiske fund i resektatet efter radikal resektion (0) stadie II-III kræft i spiserøret eller mavemunden og behandling med neoadjuvant kemoradioterapi	Nivolumab, 240 mg hver 2. uge i 16 uger og efterfølgende 480 mg hver 4. uge i op til 1 år (n = 532)	Placebo (n = 262)	Sygdomsfri overlevelse defineret som tiden fra randomisering til den første dag for tilbagefald eller død. Definitionen på tilbagefald var en eller flere nye læsioner (lokale, regionale eller fjernlokationer fra det primære resekerede område, identificeret ved billediagnostisk, cytologisk eller patologisk undersøgelse).	Samlet overlevelse og overlevelse efter 1, 2 og 3 år	[13]	Ja

2.2.1 CheckMate 577

CheckMate 577 er et randomiseret dobbeltblindet, parallelgruppe, multicenter fase 3-studie. I CheckMate 577 sammenlignes effekt og sikkerhed af adjuverende behandling med nivolumab over for placebo til voksne patienter med resekeret (R0) stadie II-III kræft i spiserøret eller mavemunden, forudgået af neoadjuvant kemoradioterapi. Studiet begrænser sig til patienter med patologiske fund i resektatet.

Mellem juli 2016 og august 2019 blev 1.085 patienter vurderet egnede til at indgå i CheckMate 577. Heraf blev i alt 794 patienter inkluderet fra i alt 170 centre fordelt på 29 lande. Patienterne blev randomiseret i en 2:1-ratio til behandlingsarmene med nivolumab og placebo. Den mediane opfølgningstid for interimanalysen ved første data cut var maj 2020 efter 24,4 måneder (6,2 til 44,9 måneder). CheckMate 577-studiet blev publiceret i New England Journal of Medicine af R. J. Kelly et al. [13] og er den primære datakilde for ansøgningen til EMA og for denne vurdering. Studiedesignet fremgår af Figur 2.



Figur 2. Studiedesign for CheckMate 577

2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Anvendt i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	Voksne patienter med residual patologisk sygdom efter resekeret (0) stadie II-III kræft i spiserøret eller mavemunden og behandling med neoadjuvant kemoradioterapi.	Medicinrådet vurderer, at patientpopulationen afspejler dansk klinisk praksis.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen fra CheckMate 577.
Intervention	Nivolumab i.v. hver 2. uge i 4 uger og dernæst hver 4. uge i op til 1 år.	Medicinrådet har ingen bemærkninger til interventionen.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i CheckMate 577.
Komparator	Placebo i.v. hver 2. uge i 4 uger og dernæst hver 4. uge i op til 1 år.	Medicinrådet vurderer, at komparatoren er valgt, idet nuværende dansk klinisk praksis består i behandlingsfri observation.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes behandlingsfri observation som komparator.
Effekt mål	Sygdomsfri overlevelse (DFS), Livskvalitet (EQ-VAS, EQ-5D-3L, FACT-E, ECS, FACT-G7), sikkerhed. Samlet overlevelse (OS) er endnu ikke opgjort og indgår ikke i vurderingen.	De inkluderede effekt mål er klinisk relevante og indgår i Medicinrådets vurdering af lægemidlets effekt og sikkerhed. Dog mangler effekt data for den samlede overlevelse, som derfor ikke indgår i vurderingen.	De manglende data for samlet overlevelse introducerer en usikkerhed. I stedet er der anvendt naturhistoriske data fra IKNL, et hollandsk registerstudie, for de patienter, der oplever tilbagefald uanset behandlingsarm. EQ-5D-3L er konverteret til EQ-5D-5L.

2.4 Population

Baselinekarakteristika for CheckMate 577 fremgår af Tabel 4. Patientkarakteristika var sammenlignelige for alle opgjorte parametre i de to behandlingsarme. I begge behandlingsarme havde ca. 60 % af patienterne kræft i spiserøret og 40 % kræft i mavemunden. Andelen af patienter med adenokarcinom udgjorde ca. 70 %, mens 30 % havde planocellulært karcinom. Baseline-tumorer med en PD-L1-ekspression over 1 % eller højere udgjorde 17 % af patienterne i nivolumab-armen og 15 % af patienterne i placeboarmen.

Table 4. Baseline characteristics for the two treatment arms in CheckMate 577 [13]

Karakteristika, n (%)	Nivolumab n = 532	Placebo n = 262
Alder, median (min.-maks.), år	62,0 (26-82)	61,0 (26-86)
Mænd, n (%)	449 (84)	222 (85)
Etnicitet n (%)		
Kaukasisk	432 (81)	216 (82)
Asiatisk	83 (16)	34 (13)
Amerikansk-afrikansk	7 (1)	2 (< 1)
Anden	10 (2)	9 (3)
Region, n (%)		
Europa	202 (38)	101 (39)
USA og Canada	167 (31)	88 (34)
Asien	77 (14)	29 (11)
Andet	86 (16)	44 (17)
ECOG performance status, n (%)		
0	308 (58)	156 (60)
1	224 (42)	106 (40)
Histologi, n (%)		
Adenokarcinom	376 (71)	187 (71)
Planocellulært karcinom	155 (29)	75 (29)
Tumor lokation, n (%)		
Spiserøret	320 (60)	155 (59)
Mavemunden	212(40)	107 (41)
Sygdomsstadie, n (%)		

Karakteristika, n (%)	Nivolumab n = 532	Placebo n = 262
II	179 (34)	99 (38)
III	351 (66)	163 (62)
Tumor PD-L1-ekspression, n (%)		
< 1 %	374 (70)	196 (75)
≥ 1 %	89 (17)	40 (15)
Ubestemmeligt/ikke evalueret	69 (13)	26 (10)
Patologisk lymfeknudestatus, n (%)		
≥ ypN1	305 (57)	152 (58)
ypN0	227 (43)	109 (42)
Patologisk tumor, n (%)		
ypT0	31 (6)	16 (6)
ypT1/ypT2	202 (38)	106 (40)
ypT3/ypT4	296 (56)	140 (53)

Medicinerådets vurdering af populationen

Medicinerådet vurderer, at patientpopulationen er meget sammenlignelig med den danske patientpopulation, der forventes at kandidere til adjuverende nivolumab-behandling. Patienterne er median 3-5 år yngre end de danske patienter, hvilket ikke skønnes at være af klinisk relevant betydning.

2.5 Intervention

I den ansøgte indikation administreres nivolumab i.v. Doseringen forløber som angivet i nedenstående Tabel 5.

Tabel 5. Dosering af nivolumab-interventionen i CheckMate 577, der indgår i Medicinerådets vurdering [13]

CheckMate 577-intervention	
Lægemiddel:	Dosis:
Nivolumab	240 mg i.v. over 30 minutter hver 2. uge i 16 uger. Derefter 480 mg i.v. hver 4. uge fra uge 17 og frem til 1 år.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet accepterer den angivne intervention i den kliniske vurdering og til den sundhedsøkonomiske hovedanalyse. Dog er det en relevant betragtning, at en vægtbaseret dosis, evt. med et maks. svarende til den faste dosis (dvs. 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge), er mere favorabel af hensyn til økonomi og risikoen for toksicitet [15]. Det bemærkes, at nivolumab allerede doseres vægtbaseret til andre indikationer i dansk klinisk praksis, herunder adjuverende behandling til modermærkekræft. Der vil således blive lavet følsomhedsanalyser med den anbefalede vægtbaserede dosis, som lyder på 3 mg/kg, når nivolumab gives hver 2. uge [16] og 6 mg/kg hver 4. uge [17,18].

2.6 Komparator

Der er på nuværende tidspunkt ingen godkendte behandlinger til patienter med denne indikation. Placeboarmen fra CheckMate 577 er derfor en relevant komparator. Doseringen forløber som angivet i nedenstående Tabel 6.

Tabel 6. Dosering af komparator i CheckMate 577, der indgår i Medicinerådets vurdering [13]

CheckMate 577-komparator	
Lægemiddel:	Dosis:
Placebo	Administreret i.v. over 30 minutter hver 2. uge i 16 uger. Derefter hver 4. uge fra uge 17 og frem til 1 år.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet accepterer den angivne komparator. Det vurderes, at placebo er valgt, idet nuværende dansk klinisk praksis består i behandlingsfri observation.

2.7 Sammenligning af effekt

2.7.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra CheckMate 577. Resultaterne er en direkte sammenligning mellem adjuverende nivolumab-behandling og placebo. Analysen for primære effektmål er sygdomsfri overlevelse, mens data for den samlede overlevelse endnu ikke er tilgængelig. Effektmål og bivirkninger er opgjort for den samlede studiepopulation.

Medicinerådets vurdering af ansøgers analyse

Medicinerådet bemærker, at der endnu ikke forelægger data for samlet overlevelse. Klinisk erfaring såvel som hollandske IKNL-registerdata (se afsnit 3.7.4) indikerer dog, at der er en dårlig prognose ved recidiv. Det forventes derfor, at sygdomsfri overlevelse og samlet overlevelse er tæt korrelerede.

2.7.2 Sygdomsfri overlevelse

Behandlingsmålet for patienter, der får kurativt intenderet radiokemoterapi og total resektion, er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet. Sygdomsfri overlevelse er det primære effektmål for CheckMate 577, og det er en vigtig parameter for vurderingen af nivolumab som adjuverende behandling. I CheckMate 577 blev sygdomsfri overlevelse defineret som tid fra randomisering og til tilbagefald eller død – uanset årsag, alt efter hvad der kom først. Tilbagefald blev defineret ved en eller flere nye læsioner (lokale, regionale eller fjernmetastaser fra det primære resekerede område), registreret enten ved billeddiagnostik, cytologi eller patologisk undersøgelse. Den mediane sygdomsfri overlevelse for nivolumab-armen blev ved data cut på 24,4 måneder opgjort til 22,4 måneder (95 % CI: 16,4; 34), hvilket er en forbedring på 11,4 måneder sammenlignet med placeboarmen med en median sygdomsfri overlevelse på 11,0 måneder (95 % CI: 8,3; 14,3). Den relative effektforskel blev estimeret til en HR på 0,69 (95 % CI: 0,56 ; 0,86, $p < 0,001$). Efter 6 måneder var 72 % (95 % CI: 68; 76) af patienterne i nivolumab-armen stadig sygdomsfri og i live, mens det var tilfældet for 63 % (95 % CI: 57; 69) i placeboarmen[13], som det fremgår af Tabel 7. I ansøgningen er opfølgningen blevet opdateret med et endnu ikke publiceret data cut efter mediant 32,2 måneder, som fremgår af [redacted]. Der blev foretaget en række eksplorative subgruppeanalyser stratificeret på baggrund af blandt andet: histologi, alder, PD-L1, tumorstatus og lymfeknudestatus (se Bilag 10.2). For alle præspecificerede subgrupper var den sygdomsfri overlevelse længere for nivolumab-armen end for placebo.

Tabel 7. Sygdomsfri overlevelse fra CheckMate 577 opgjort for medianen for sygdomsfri overlevelse samt raten for sygdomsfri overlevelse efter 6 måneder [13]

Sygdomsfri overlevelse	Nivolumab	Placebo	Relativ forskel (HR)
Median (måneder)	22,4 måneder (95 % CI: 16,4; 34)	11,0 måneder (95 % CI: 8,3; 14,3)	0,69 (95 % CI: 0,56; 0,86, $p < 0,001$)
6-måneders rate (%)	72 (95 % CI: 68; 76)	63 (95 % CI: 57; 69)	-

2.7.3 Fjernmetastasefri overlevelse

Fjernmetastasefri overlevelse blev defineret ved tid fra randomisering og til identificering af metastaser eller død uanset årsag. Data blev opgjort med en median opfølgningstid på 24,4 måneder. Den mediane fjernmetastasefri overlevelse var 28,3 måneder (95 % CI: 21,3; ikke estimérbar) for nivolumab-armen og 17,6 måneder (95 % CI: 12,5; 25,4) for placeboarmen. Den fjernmetastasefri overlevelsesgevinst var således 10,7 måneder for nivolumab sammenlignet med placebo, mens den relative effektforskel blev estimeret til en HR på 0,74 (95 % CI: 0,6; 0,92). Efter 6 måneder var hhv. 78 % (95 % CI: 74; 81,5) i nivolumab-armen og 71 % (95 % CI: 65; 76) i placeboarmen fortsat fjernmetastasefri og i live.

Tabel 8. Fjernmetastasefri overlevelse opgjort for den samlede patientpopulation fra CheckMate 577 som median fjernmetastasefri overlevelse samt overlevelseshastighed efter 6 måneder [13]

Tid	Nivolumab	Placebo	Relativ forskel (HR)
Median (måneder)	28,3 (95 % CI: 21,3; ikke estimérbar)	17,6 måneder (95 % CI: 12,5; 25,4)	0,74 (95 % CI: 0,6; 0,92)
6-måneders rate (%)	78 (95 % CI: 74; 81,5)	71 (95 % CI: 65; 76)	-

Medicinerådets vurdering af sygdomsfri- og fjernmetastasefri overlevelse

Patienterne i CheckMate 577 er en selekteret gruppe med størst risiko for recidiv. Der findes endnu ingen tilgængelige danske data for denne patientgruppe. Der er dog heller intet i data, som indikerer, at det forholder sig anderledes i en dansk kontekst.

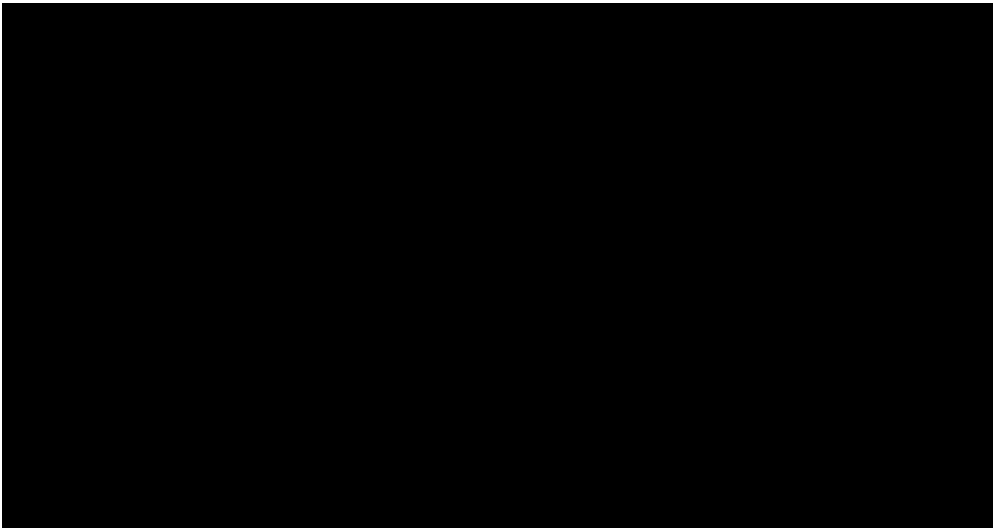
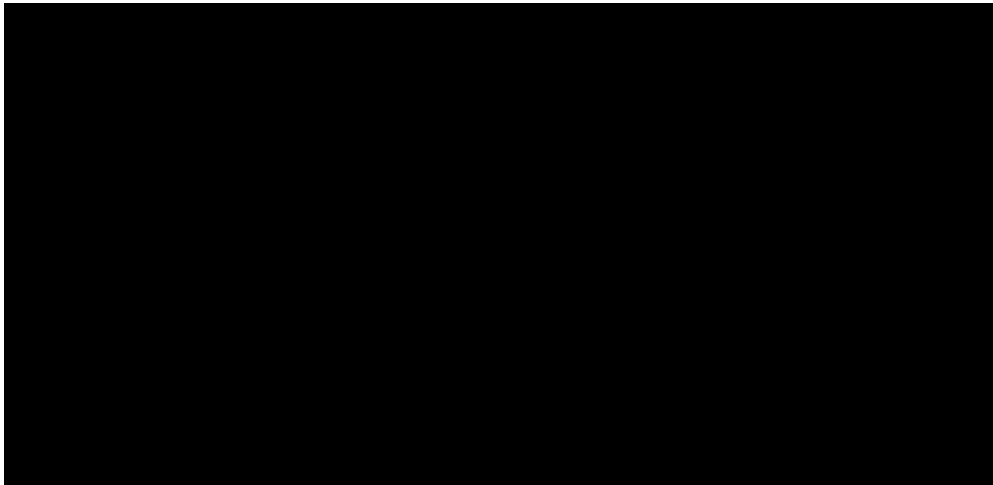
Medicinerådet vurderer derfor, at sygdomsfri og fjernmetastasefri overlevelsesdata fra CheckMate 577 forventes at være sammenlignelige med dansk klinisk praksis for patienter, der ikke har opnået komplet patologisk remission. Data vurderes således at være brugbare i den sundhedsøkonomiske analyse, hvori kun sygdomsfri overlevelse indgår.

Ekstrapolering af sygdomsfri overlevelsesdata fra CheckMate 577

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende nivolumab er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede sygdomsfri overlevelsesdata, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at sygdomsfri overlevelse for nivolumab og placebo ikke kan antages at være proportionale. Ansøger estimerer og ekstrapolerer derfor sygdomsfri overlevelse med separate modeller for nivolumab og placebo.

Ansøger har testet de 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af sygdomsfri overlevelse. Ansøger har valgt at anvende en Gompertz-fordeling til at ekstrapolere sygdomsfri overlevelse for både nivolumab og placebo, se den stiplede gule kurve i Figur 4 og Figur 5. Da patienterne i CheckMate 577-studiet blev evalueret i forhold til tilbagefald hver 12. uge, vurderer ansøger, at man ser et unaturligt fald i Kaplan Meier (KM)-kurven for sygdomsfri overlevelse ved 3 og 6 måneder, hvilket påvirker den underliggende hazard-funktion i ekstrapoleringerne. Ansøger anvender derfor observeret KM-data til at estimere tilbagefald de første 6 måneder efterfulgt af Gompertz-funktionen for både nivolumab og placebo. Ansøger vurderer, at denne tilgang generelt giver en bedre overensstemmelse med KM-data fra CheckMate 577-studiet.

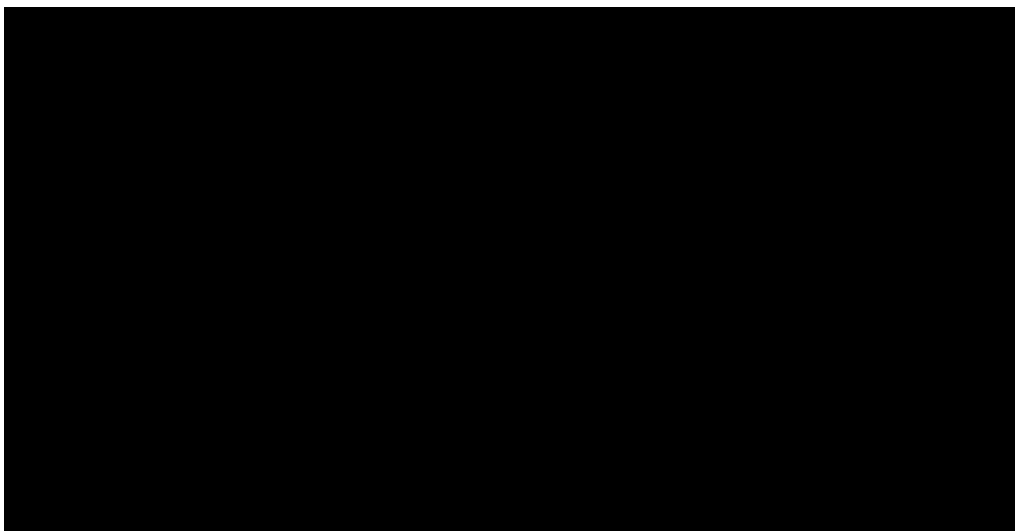
Gompertz-fordeling har det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller for ekstrapolering af KM-data efter 6 måneder. Samtidig vurderer ansøgers kliniske rådgivere, at andelen af sygdomsfri patienter er 40 % og 30 % efter 5 år for hhv. nivolumab og behandlingsfri observation. Dette underbygger ifølge ansøger, at Gompertz-fordelingen er den mest klinisk plausible, da estimerne for Gompertz-fordelingen ligger tættest på ansøgers vurdering. Derudover vurderer ansøger, at patienter, der ikke får tilbagefald inden for de første 3 år, kan betragtes som kurerede.



Da CheckMate 577-studiet stadig er igangværende, er data for den samlede overlevelse for patienter, der er sygdomsfri, endnu ikke frigivet. Dødeligheden for sygdomsfri patienter estimeres derfor ud fra dødeligheden i baggrundsbefolkningen fra Danmarks Statistik [19]. På trods af manglende data for samlet overlevelse fra CheckMate 577 har ansøger haft mulighed for at lave en indirekte analyse, hvor den observerede dødelighed for sygdomsfri patienter i CheckMate 577-studiet sammenlignes med dødeligheden for baggrundsbefolkningen. Via Cox-regression udleder ansøger en hazard ratio på 2,66 for sygdomsfri patienter over for baggrundsbefolkningen. For at afspejle den øgede dødelighed observeret i CheckMate 577-studiet de første 3 år vælger ansøger at modellere overlevelsen for sygdomsfri patienter baseret på den generelle befolknings overlevelse ganget med en hazard ratio på 2,66 udledt via Cox-regression. Ansøger vurderer, at der kun er øget risiko for at dø for sygdomsfri patienter de første 3 år,

hvorfor ansøger antager, at patienter, der er sygdomsfri efter 3 år, alene er påvirket af baggrundsmortalitetsraten.

Figur 6 viser den observerede og ekstrapolerede DFS-kurve for nivolumab sammenholdt med den observerede og ekstrapolerede sygdomsfri overlevelseskurve for placebo. Ekstrapoleringerne for nivolumab og placebo er justeret for dødeligheden i baggrundsbefolkningen, så patienterne ikke kan have lavere hazard-rate end baggrundsbefolkningen.



Median, 3-års- og 5-årsrate for sygdomsfri overlevelse estimeret baseret på de ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 9. Estimerne fra modellen er justeret for overlevelsen for patienter, der er sygdomsfri.

Tabel 9. Ansøgers antagelser vedr. median, 3-års- og 5-årsrate for DFS

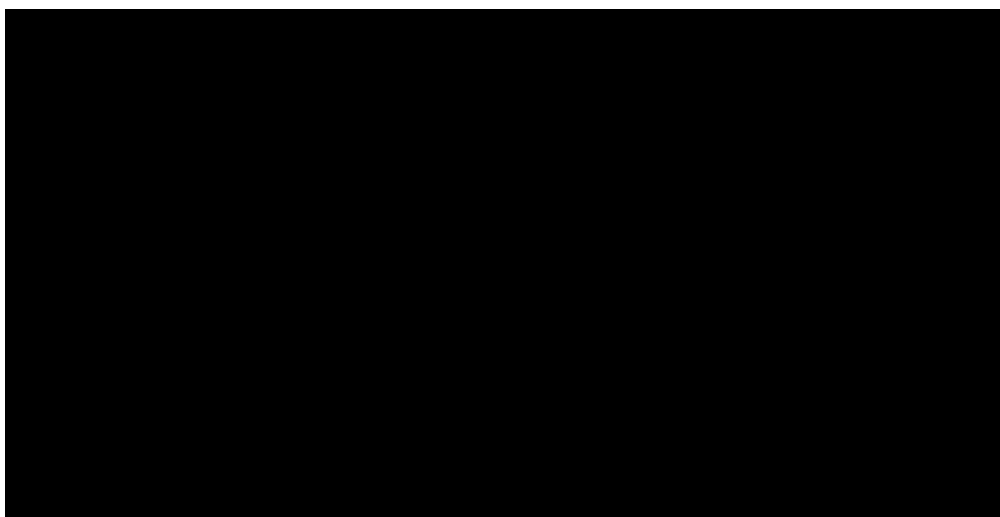
Behandling	Median DFS i ansøgers model [måneder]	3-årsrate i ansøgers model	5-årsrate i ansøgers model	Median DFS fra CheckMate 577 [måneder]
Nivolumab	■	■	■	22,4
Behandlingsfri observation	■	■	■	10,4

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at det er urealistisk at antage, at ingen patienter får tilbagefald efter 3 år. Dette støttes heller ikke af det observerede data fra CheckMate 577. Langt de fleste tilbagefald sker dog inden for de første 3 år. Herefter vil der være færre tilbagefald efter 4-5 år og kun få derefter. Ansøger vælger at ekstrapolere sygdomsfri overlevelsesdata for både nivolumab og placebo med den parametriske funktion Gompertz for data

efter 6 måneder. På trods af at halerne på ekstrapoleringer med Gompertz ligger en del højere end de øvrige ekstrapoleringer, synes Gompertz dog at have et klinisk plausibelt forløb. I den underliggende hazard-funktion for Gompertz for begge behandlingsarme ses, at risikoen for tilbagefald er størst de første 6 måneder, hvor der anvendes KM-data, hvorefter risikoen falder efter år 3, se Figur 7. Medicinrådet vurderer, at der er risiko for, at andelen af patienter, der er sygdomsfri, er overestimeret.

Medicinrådet vælger dog ikke en model, hvor patienterne antages kureret efter en given tidshorisont, da der i klinisk praksis stadig er patienter, som får tilbagefald efter år 3. Da andelen af patienter, der får tilbagefald efter år 3, er langt lavere end de første 3 år, vurderer Medicinrådet, at ekstrapoleringerne af data efter 6 måneder med Gompertz for nivolumab og placebo, hvor hazard-funktionen er lav efter år 3, kan anvendes i hele modellens tidshorisont. For at undersøge betydningen af en model, hvor patienterne antages kureret efter en given tidshorisont for analysens resultat, udarbejder Medicinrådet derfor følsomhedsanalyser, hvor tidspunktet for, hvornår patienterne betragtes som kurerede, sættes til 3 og 5 år.



Medicinrådet accepterer ansøgers justering for dødeligheden i baggrundsbefolkningen. Det vurderes ligeledes relevant at øge dødeligheden, så den øgede dødelighed observeret i CheckMate 577-studiet afspejles. Ved at anvende dødeligheden i baggrundsbefolkningen allerede fra år 3 og frem vurderer Medicinrådet dog, at der er risiko for, at dødeligheden underestimeres, da patienterne kan være svækkede efter at have gennemgået tidligere behandlingsforløb med både præoperativ kemoradioterapi og operation. Da langt de fleste tilbagefald sker inden for de første 5 år, bruger Medicinrådet en hazard-rate for død for patienter, der er sygdomsfri, på 2,66 gange hazard-raten for død i baggrundsbefolkningen de første 5 år, hvorefter dødeligheden sættes lig baggrundsbefolkningen fra år 5 og frem. På baggrund af den generelle usikkerhed præsenterer Medicinrådet desuden en følsomhedsanalyse, hvor

dødeligheden efter år 5 øges, så patienter, der er sygdomsfri, har en 10 %'s øget hazard-rate for død sammenlignet med baggrundsbefolkningen. I mangel på anvendelige referenceværdier øger Medicinrådet dødeligheden med en arbitrær værdi på 10 %. Medicinrådets foretrukne ekstrapolering af sygdomsfri overlevelse for nivolumab og placebo kan ses i Figur 8. Ekstrapoleringerne for nivolumab og placebo er justeret for mortaliteten i baggrundsbefolkningen.



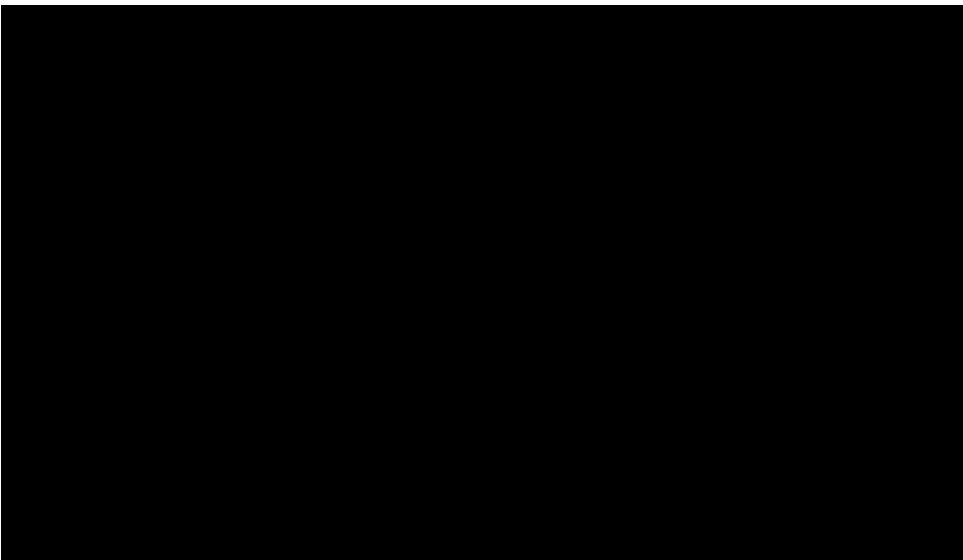
Median, 3-års- og 5-årsrate for sygdomsfri overlevelse estimeret baseret på de ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 10. Estimaterne fra modellen er justeret for overlevelsen for patienter, der er sygdomsfri.

Tabel 10. Medicinrådets antagelser vedr. median, 3-års- og 5-årsrate for DFS

Behandling	Median DFS i modellen [måneder]	3-årsrate i modellen	5-årsrate i modellen	Median DFS fra CheckMate 577 [måneder]
Nivolumab	■	■	■	22,4
Behandlingsfri observation	■	■	■	10,4

Som tidligere beskrevet accepterer Medicinrådet ansøgers valg af fordeling til ekstrapolering af data for sygdomsfri overlevelse efter 6 måneder. Ansøger har inkluderet muligheden for at ekstrapolere sygdomsfri overlevelse med den parametriske funktion generaliseret F, som er en anden standardparametrisk funktion. Medicinrådet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor sygdomsfri overlevelse ekstrapoleres med generaliseret F, da den ekstrapolering ligger tættest på ansøgers valgte ekstrapolering. Ekstrapolering af data for sygdomsfri overlevelse med Gompertz og generaliseret F kan

ses i Figur 9. For både nivolumab og placebo estimerer generaliseret F, at ca. [redacted] flere patienter progredierer efter år 5 i modsætning til Gompertz. Følsomhedsanalysen skal derfor belyse scenariet, hvor en større andel af patienterne progredierer efter år 5.



[redacted]

[redacted]

2.7.4 Samlet overlevelse

Et vigtigt effektmål er den samlede overlevelse (OS). Studiet er stadig igangværende, og data er endnu ikke frigivet.

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Da der endnu ikke findes data for den samlede overlevelse, er det ikke muligt at medtage effektmålet i vurderingen af nivolumab som adjuverende behandling.

Ekstrapolering af OS-data fra IKNL for patienter, der får tilbagefald

Til den sundhedsøkonomiske analyse er det nødvendigt med et mål for den samlede overlevelse for de patienter, der oplever tilbagefald. I mangel på data fra CheckMate 577 har ansøger i stedet inddraget naturhistoriske data fra den hollandske organisation Netherlands Comprehensive Cancer Organization (IKNL). Der er her tale om et registerstudie med observerede data fra hovedparten af alle hollandske patienter diagnosticeret i 2015-2016 med ikke-metastatisk kræft i spiserør, mavemund og mavesæk. I studiet blev patienterne fulgt for at undersøge kliniske og demografiske karakteristika, behandlingsmønstre, sygdomsfri overlevelse foruden den samlede overlevelse. For at matche CheckMate 577-populationen har ansøger medtaget data fra patienter med kræft i spiserør og mavemund med følgende karakteristika: tumorstadium II eller III, tidligere neoadjuverende kemoradioterapi og total resektion, der ikke opnår komplet patologisk remission (mindst ypN1 eller ypT1). Baselinekarakteristika var nogenlunde sammenlignelige med CheckMate 577. [redacted]

[redacted]

[redacted]

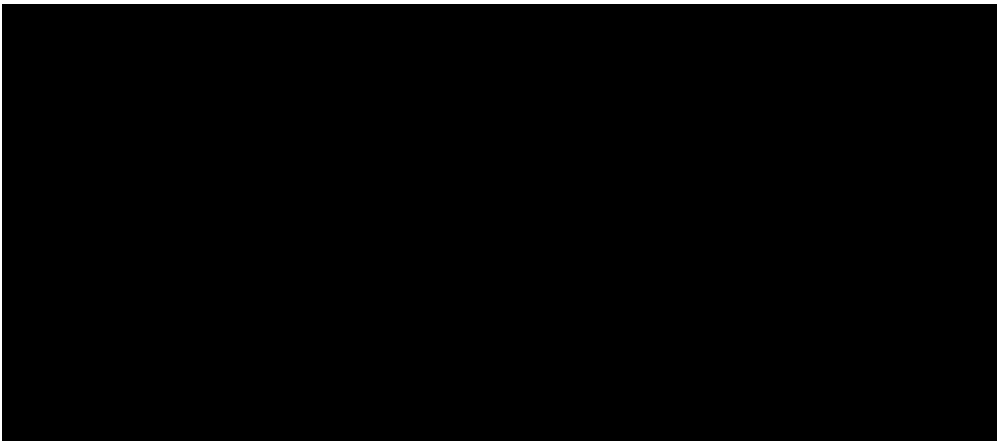
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Det antages i den sundhedsøkonomiske analyse, at overlevelsen for patienter med tilbagefald svarer til IKNL-studiet for begge behandlingsarme.

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende nivolumab er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede overlevelsesdata fra IKNL. Dødeligheden for patienter, der får tilbagefald, er den eneste bevægelse i modellen, der estimeres ved hjælp af en sandsynlighed. Sandsynligheden er estimeret med en eksponentiel fordeling, hvilket derfor giver en konstant hazard-rate, som anvendes til at estimere den månedlige sandsynlighed på [REDACTED] for at dø, se den lille kurve på Figur 10.



[REDACTED]

[REDACTED]

Den mediane OS for den samlede overlevelse for patienter med tilbagefald estimeret baseret på de ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Ansøgers antagelser vedr. den mediane OS

Behandling	Median OS i ansøgers model [måneder]	Median OS fra IKNL [måneder]
Patienter med tilbagefald	[REDACTED]	[REDACTED]

Medicinrådets vurdering

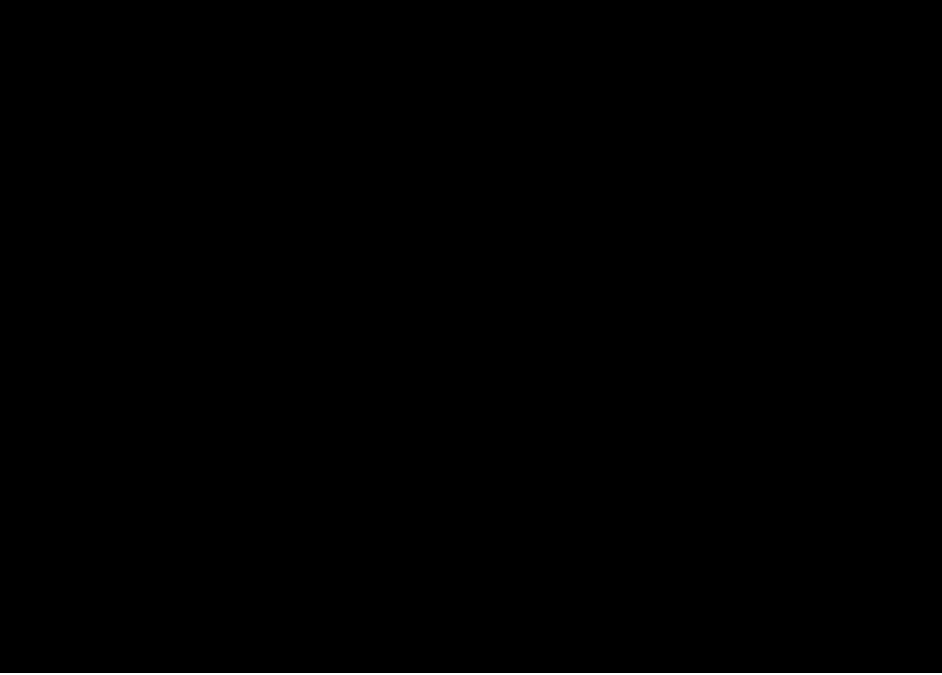
Det manglende OS-data fra CheckMate 577 bidrager med usikkerhed til den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet accepterer brugen af det naturhistoriske data fra IKNL og antagelsen om, at patienterne har ens dødelighed, når patienter får tilbagefald efter enten nivolumab eller behandlingsfri observation. Det er vanskeligt at vurdere, om overlevelsen i dansk klinisk praksis svarer til data fra IKNL. I dansk klinisk praksis forventes en længere overlevelse, men klinisk erfaring bygger primært på de patienter, som er i tilstrækkeligt god almen tilstand til at møde til konsultation på hospitalet.

Ansøger har valgt at ekstrapolere data med den eksponentielle funktion, hvilket er den parametriske funktion, som har dårligst statistisk fit på data. Ansøger har ikke implementeret en mulighed for at vælge ekstrapolering med andre parametriske funktioner i modellen. Medicinrådet præsenterer i stedet følsomhedsanalyser, hvor estimatet for sandsynligheden for død varieres.

2.7.5 Livskvalitet

Livskvalitet blev opgjort for de patienter, der havde evalueret livskvalitet ved baseline/screening og mindst én opfølgning. Livskvalitet blev opgjort som spørgeskemaet EuroQoL opgjort som en Visuel Analog Skala (EQ-VAS) samt en opgørelse "*Functional assessment of Cancer Therapy – Esophageal*" (FACT-E). Både EQ-5D-3L og FACT-E blev udleveret ved baseline og derefter hver 4. uge over 12 måneder. Gennemførelsesraten var høj: 95 % eller mere ved baseline og omkring 90 % i løbet af de 12 måneders opfølgning (for patienter, der fortsat var i live og fortsat var i behandling).

EQ-VAS er et patientrapporteret effektmål og består af en skala fra 0 til 100, hvor 0 er værst tænkelige helbredstilstand, og 100 er bedst tænkelige helbredstilstand. I CheckMate 577 blev EQ-VAS opgjort som en gennemsnitlig ændring fra baseline til et givent tidspunkt. *Least squares means* (LSM) for EQ-VAS viste en trend mod forbedring for hovedparten af de opgjorte tidspunkter frem mod uge 53 for både nivolumab- og placeboarmen. Forskellen mellem LSM for nivolumab- og placeboarmen var for EQ-VAS -0,2 (95 % CI: -2,8; 2,5, p = 0,893). Der var således ingen statistisk signifikant eller klinisk relevant forskel på de to behandlingsarme. Den samme tendens var gældende for FACT-E spørgeskemaet, der evaluerer funktionsniveauet specifikt for patienter med spiserørskræft. Opgørelsen af FACT-E totalscore (såvel som for hver af undergrupperne) indikerede ligeledes, at der ikke var klinisk meningsfuld forskel (hvilket som standard er defineret til LSM på mindst 9,5) på nivolumab (LSM 2,7 (1,1-4,4)) vs. placebo (LSM 4,8 (2,7-6,9)) [13].



Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Livskvaliteten er målt i hver cyklus, og der er en høj andel af patienter, der har besvaret de anvendte spørgeskemaer. Medicinrådet vurderer derfor, at data er relativt robust, og at manglende data ikke udgør et betydende problem.

2.8 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhed blev evalueret for samtlige 532 patienter i nivolumab-armen og 260 patienter i placeboarmen. Median behandlingstid var 10,1 måneder (< 0,1-14,2) for nivolumab-armen og 9,0 måneder (<1-15) for placeboarmen. Det mediane antal doser, der blev givet, var for hhv. nivolumab- og placeboarmen 15,0 (1-17) og 14 (1-18).

Uønskede hændelser

Bivirkningerne registreret fra CheckMate 577 blev opgjort efter median 24,4 måneder. Resultaterne viste, at størstedelen af alle patienter registrerede hændelser, uanset om de modtog behandling med nivolumab (96 %, heraf 34 % grad ≥ 3) eller placebo (93 %, heraf 32 % grad ≥ 3). I nivolumab-armen oplevede 71 % behandlingsrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med 46 % i placeboarmen, hvoraf størstedelen var af grad 1-2. For både nivolumab- og placeboarmen inkluderede de hyppigst rapporterede hændelser, hvoraf der var flest tilfælde i nivolumab-armen: træthed/udmattelse (17 % vs. 11 %), diarré (17 % vs. 15 %), udslæt (10 % vs. 4 %) og kvalme (9 % vs. 5 %). Heraf var hovedparten af hver type hændelse af grad 1-2, og op til en 1 % oplevede grad ≥ 3 for hver type. Den samlede andel af patienter med grad 3-4 hændelser var 13 % for nivolumab-armen og 6 % for placeboarmen. Andelen af alvorlige behandlingsrelaterede

hændelser og behandlingsrelaterede hændelser, der førte til behandlingsophør, var hhv. 8 % og 9 % for nivolumab-armen, mens både alvorlige behandlingsrelaterede hændelser og behandlingsrelaterede hændelser, der førte til behandlingsophør, blev registreret til 3 % i placeboarmen. I Tabel 12 fremgår antallet og typen af bivirkninger for de to behandlingsarme i CheckMate 577.

Tabel 12. Opsummering af sikkerhedsdata for CheckMate 577 (n = 792) efter median 24,4 måneder

Patienter, n (%)	Nivolumab (n = 532)		Placebo (n = 262)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Registrerede hændelser^b	510 (96)	183 (34)	243 (93)	84 (32)
Alvorlige hændelser	158 (30)	107 (20)	78 (30)	53 (20)
Hændelser, der resulterede i behandlingsophør	68 (13)	38 (7)	20 (8)	16 (6)
Behandlingsrelaterede bivirkninger^{b,c}	376 (71)	71 (14)	119 (47)	15 (6)
Alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger ^c	40 (8)	29 (6)	7 (3)	3 (1)
Behandlingsrelaterede bivirkninger førende til behandlingsophør ^c	48 (9)	26 (5)	8 (3)	7 (3)
Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret for ≥ 5 % af de behandlede patienter i en af studiearmene^b				
Træthed/udmattelse	90 (17)	6 (1)	29 (11)	1 (< 1)
Diarré	88 (17)	2 (< 1)	39 (15)	2 (< 1)
Kløe	53 (10)	2 (< 1)	9 (3)	0
Udslæt	52 (10)	4 (< 1)	10 (4)	1 (< 1)
Hypothyroidisme	50 (9)	0	4 (2)	0
Kvalme	47 (9)	0	13 (5)	0
Hypertyroidisme	35 (7)	0	1 (< 1)	0

Patienter, n (%)	Nivolumab (n = 532)		Placebo (n = 262)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Artralgi	30 (6)	1 (< 1)	5 (2)	0
Forhøjet aspartat aminotransferase	29 (5)	2 (< 1)	10 (4)	0
Asteni	28 (5)	0	4 (2)	0
Nedsat appetit	26 (5)	0	5 (2)	0

^a Patienter, der modtog ≥ 1 dosis behandling (sikkerhedspopulationen); ^b Hændelser rapporteret mellem første dosis og 30 dage efter sidste dosis af behandlingen; ^c En grad 5 behandlingsrelateret bivirkning blev registreret for begge studiearme (for nivolumab-armen var der tale om et hjertestop, der efter registrering blev vurderet til at være ikke-behandlingsrelateret).

Udvalgte hændelser, der potentielt havde immunologisk ætiologi

De behandlingsrelaterede bivirkninger, der potentielt havde immunologisk ætiologi opgjort efter median 22,4 måneder, var hovedsageligt af grad 1-2, mens andelen af grad 3-4 bivirkninger begrænsede sig til $\leq 1\%$ i begge behandlingsarme. De mest hyppige grad 3-4 bivirkninger med potentiel immunologisk ætiologi var pneumonitis (n = 4 for nivolumab og n = 1 for placebo) og udslæt (n = 4 for nivolumab og n = 1 for placebo). De udvalgte bivirkninger og de påvirkede organer fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Udvalgte behandlingsrelaterede bivirkninger med potentiel immunologisk ætiologi for den samlede patientpopulation i CheckMate 577 (n = 794) opgjort efter median 24,4 måneder [13]

Organpåvirkning for udvalgte bivirkninger ^{b,c,n} (%)	Nivolumab ^a (n = 532)		Placebo ^a (n = 262)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Det endokrine system	93 (17)	5 (<1)	6 (2)	0
Mavetarmsystemet	91 (17)	4 (<1)	40 (15)	3 (1)
Lever	49 (9)	6 (1)	18 (7)	4 (2)
Lunge	23 (4)	6 (1)	4 (2)	1 (<1)
Nyre	7 (1)	1 (<1)	2 (<1)	0
Hud	130 (24)	7 (1)	28 (11)	1 (<1)

^a Patienter, der har modtaget ≥ 1 dosis behandling; ^b Udvalgte behandlingsrelaterede bivirkninger er de, som har potentiel immunologisk ætiologi, der behøver hyppig opfølgning/behandling; ^c Hændelser rapporteret mellem første dosis og 30 dage efter sidste behandling.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Resultaterne fra CheckMate 577 indikerer, at begge behandlingsarme var forbundet med en høj andel af patienter, der oplevede uønskede hændelser. Det, at patienter i placeboarmen oplever uønskede hændelser, kan være en indikation på, at denne type patienter er svækkede efter den forudgående behandling, ligesom i.v.-administrationen kan give anledning til gener. Der var flere betydende uønskede hændelser ved nivolumab end placebo, men langt de fleste var af grad 1-2. Der blev således registreret op til 1 % grad ≥ 3 for hver hændelsestype. For de uønskede hændelser, der potentielt var af immunologisk ætiologi, var der ligeledes kun få tilfælde af grad ≥ 3 . Dette er særligt væsentligt for en adjuverende behandling til patienter, der er sygdomsfri, og som muligvis aldrig vil opleve tilbagefald.

2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

CheckMate 577 er overordnet set af god kvalitet, og samtlige effektmål har lav risiko for bias. Dog er der risiko for unøjagtigheder for de rapporterede effektestimater, idet ansøgningen udelukkende er baseret på et enkelt studie, CheckMate 577.

Da studiet endnu ikke er afsluttet, er data for den samlede overlevelse endnu ikke tilgængeligt og indgår derfor ikke i vurderingen.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med nivolumab sammenlignet med behandlingsfri observation.

Analysen er delvist baseret på CheckMate 577-studiet [20]. Der anvendes således sygdomsfri overlevelsesdata fra CheckMate 577-studiet og naturhistoriske overlevelsesdata fra IKNL, hvilket er beskrevet i afsnit 3.7.4.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinerådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en livslang tidshorisont på 30 år, da patienterne i gennemsnit var 64,5 år ved studiestart.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

Medicinerådets vurdering

Som beskrevet i afsnit 3.4 vurderer Medicinerådet, at patientpopulationen i CheckMate 577 gennemsnitligt var en smule yngre end de danske patienter, som vurderes at være

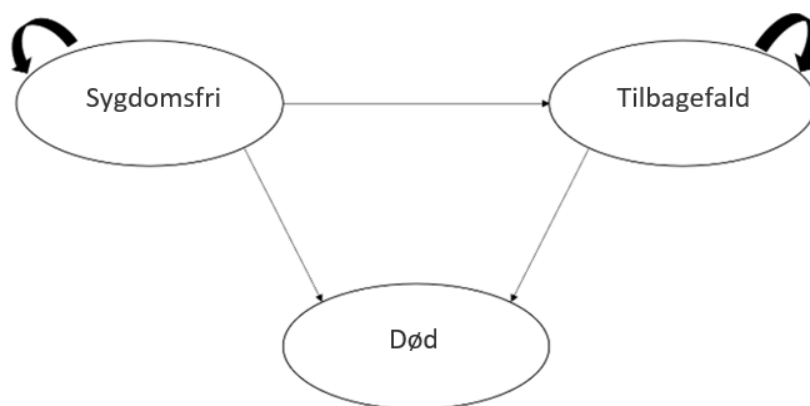
ca. 68 år. Medicinrådet antager derfor, at gennemsnitsalderen er 68 år i Medicinrådets hovedanalyse.

Medicinrådet accepterer ansøgers valgte tidshorisont, da analysens tidshorisont er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem nivolumab og behandlingsfri observation er opfanget. Dette indebærer, at forlængelse af tidshorisonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad. Medicinrådet accepterer desuden ansøgers valg af analyseperspektiv og diskontering.

3.2 Metode, model og antagelser

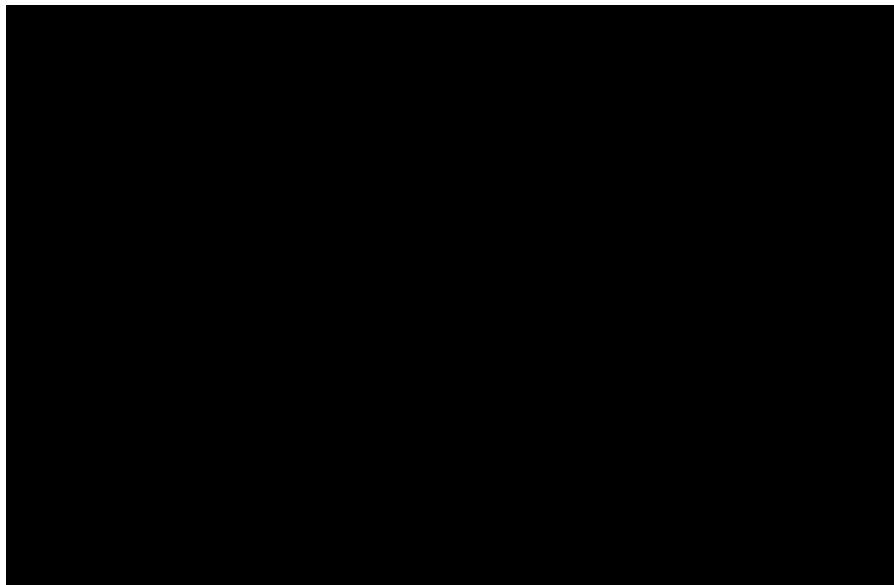
Ansøger har benyttet en Markov-model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALY forbundet med behandling med nivolumab sammenlignet med behandlingsfri observation.

Ansøgers model består af tre stadier, som patienten kan befinde sig i på et givent tidspunkt: sygdomsfri, tilbagefald og død, se Figur 12. Patientens bevægelse fra tilbagefald til død bestemmes af en månedlig sandsynlighed (jf. afsnit 3.7.4), mens bevægelse mellem de øvrige stadier bestemmes ud for ekstrapolerede forløbsdata (jf. afsnit 3.7.2). Hvert stadie er forbundet med en omkostning baseret på den behandling, patienten modtager i det pågældende stadie. Modellen har en cykluslængde på en måned. Ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 12. Beskrivelse af modelstrukturen i ansøgers model

Ud over data for OS og DFS er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden (*time on treatment*). Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for nivolumab på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør fra CheckMate 577-studiet. Ansøger argumenterer for, at data for behandlingslængden er tilstrækkeligt modent til, at det ikke er nødvendigt at ekstrapolere behandlingslængden, men blot anvende KM-data for tid til behandlingsophør, se Figur 13. Ansøger antager, at nivolumab maksimalt må anvendes i 12 måneder i henhold til nivolumabs produktresumé, hvilket resulterer i en gennemsnitlig behandlingslængde [REDACTED] for nivolumab.



Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende valg af model og estimering af behandlingsvarigheden. Tabel 14 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, DFS og OS, som benyttes i Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 14. Gennemsnitlig varighed af behandling, sygdomsfri, tilbagefald og OS i modellen, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	Sygdomsfri [år]	Tilbagefald [år]	OS [år]
Gennemsnit				
Nivolumab	■	■	■	■
Behandlingsfri observation	-	■	■	■

Note: Samlet overlevelse (OS).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I CheckMate 577-studiet blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-3L med det formål at identificere gennemsnitlige EQ-5D-værdier i form af HRQoL tildelt sundhedsstadierne sygdomsfri og tilbagefald. ■■■■■



Ansøger antager, at livskvaliteten i de forskellige sundhedsstadier er uafhængig af, hvilken behandling patienterne modtager, da der ikke var klinisk signifikant forskel i

livskvaliteten for stadierne sygdomsfri og tilbagefald mellem nivolumab og placebo. Ansøger anvender derfor de samlede gennemsnitlige HRQoL for nivolumab og placebo fra CheckMate 577-studiet. I henhold til *Medicinrådets metodevejledning* har ansøger konverteret data fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L, hvorefter HRQoL er korrigeret baseret på de danske præferencevægte [21]. De anvendte værdier er ligeledes aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder. De estimerede gennemsnitlige HRQoL for sundhedsstadierne sygdomsfri og tilbagefald er præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15. Estimerede HRQoL for sundhedsstadierne sygdomsfri og tilbagefald

Stadie	HRQoL	95 % CI	Reference
Sygdomsfri	■	■	CheckMate 577
Tilbagefald	■	■	CheckMate 577

Ansøger har inkluderet reduktion i patientens HRQoL i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+ for at reflektere den midlertidige reduktion i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger. De anvendte estimater for fald i HRQoL er præsenteret i Tabel 16. Faldene i HRQoL er baseret på et studie af Nafees et al. (2008) [22] og en vurdering af ramucirumab fra det engelske prioriteringsinstitut, NICE [23]. Nafees et al. undersøger fald i HRQoL i forbindelse med bivirkninger af grad 3+ målt via beskrivelser af forskellige sundhedstilstande med ikke-småcellet lungekræft, som efterfølgende er vægtet vha. *discrete choice experiment*. I vurderingen af ramucirumab indgår en HRQoL for smerte baseret på et studie af Coyle et al. fra 1999 [24], som undersøger omkostninger til palliativ pleje i England.

Ansøger antager, at alle patienter oplever en reduceret livskvalitet i én måned, når de får en af nedenstående bivirkninger.

Table 16. Anvendte fald i HRQoL for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+

Bivirkninger	Fald i HRQoL	Reference
Udslæt	0,046	Nafees et al. (2008)
Diarré	0,047	Nafees et al. (2008)
Træthed/udmattelse	0,073	Nafees et al. (2008)
Kløe	0,046	Antages at være det samme som udslæt
Artralgi	0,069	Vurdering af ramucirumab, NICE (2016)
Forhøjet aspartat aminotransferase	0,000	Antagelse

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. estimering af HRQoL for patienter baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte. Medicinrådet bemærker dog, at den anvendte HRQoL for stadiet sygdomsfri for både nivolumab og placebo fra CheckMate 577 er på niveau med livskvaliteten for den generelle befolkning i samme aldersgruppe. En overestimering af HRQoL vil give den længere tid i stadiet sygdomsfri for patienter, der modtager nivolumab, medføre en overestimering af de inkrementelle QALY forbundet med nivolumab. For at belyse usikkerheder i estimatet for HRQoL for sygdomsfri overlevelse præsenterer Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor HRQoL varieres med +/- 10 % for at illustrere usikkerhedernes betydning på analysens resultat. I mangel på anvendelige referenceværdier varierer Medicinrådet estimatet med en arbitrær værdi på 10 %.

Samtidig bemærker Medicinrådet, at der i alt blev indsamlet [REDACTED]

[REDACTED]. Altså blev der indsamlet langt færre besvarelser for patienter, der har fået tilbagefald, hvilket bidrager til usikkerhed i analysen. Hvis årsagen til det lavere antal besvarelser skyldes, at patienterne var i for dårlig tilstand til at besvare EQ-5D, vil den estimerede livskvalitet være overestimeret. For at belyse usikkerheder i estimatet for HRQoL for tilbagefald præsenterer Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor HRQoL varieres med +/- 10 % for at illustrere usikkerhedernes betydning på analysens resultat. I mangel på anvendelige referenceværdier varierer Medicinrådet estimatet med en arbitrær værdi på 10 %.

Ansøger anvender HRQoL for bivirkninger fundet i litteraturen, som ikke er baseret på EQ-5D. Der findes et nyere studie af Nafees et al. fra 2017 [25], som er designet til at replikere det oprindelige studie af Nafees et al. fra 2008. I det nyeste studie fra 2017 er livskvaliteten indsamlet på EQ-5D-3L og anvendes derfor i Medicinrådets hovedanalyse. De anvendte estimater for fald i HRQoL i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 17. Det skal bemærkes, at disse værdier er opgjort med EQ-5D-3L og engelske

præferencevægte. Da der ikke er adgang til data på patientniveau, er det ikke muligt at konvertere værdierne. Dette medfører en usikkerhed, som det ikke umiddelbart er muligt at kvantificere. Ansøger anvender for artralgi en HRQoL fra et studie af Coyle et al. fra 1999. Det er uklart, hvordan værdien er indsamlet og estimeret. Derfor er sammenligningen mellem den og de øvrige HRQoL for bivirkninger svær, selvom værdien for HRQoL dog synes meget lav. Ligeledes er det usikkert, om patienter, der får forhøjet aspartat aminotransferase, ikke oplever en reduktion i deres livskvalitet. Det er dog en meget lille andel af patienter i CheckMate 577-studiet, der oplevede artralgi eller forhøjet aspartat aminotransferase, hvorfor det har mindre betydning for analysens resultat.

Table 17. Anvendte fald i HRQoL for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+ i Medicinrådets hovedanalyse

Bivirkninger	Fald i HRQoL	Reference
Udslæt	0,15	Nafees et al. (2017)
Diarré	0,22	Nafees et al. (2017)
Træthed/udmattelse	0,29	Nafees et al. (2017)
Kløe	0,15	Antages at være det samme som udslæt
Artralgi	0,069	Vurdering af ramucirumab, NICE (2016)
Forhøjet aspartat aminotransferase	0,000	Antagelse

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved nivolumab sammenlignet med behandlingsfri observation. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patient- og transportomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doseringen for nivolumab anvendt i ansøgers analyse er beskrevet i afsnit 3.5. Da komparator er behandlingsfri observation har ansøger ikke inkluderet lægemiddelomkostninger dertil.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger, da Medicinrådet forventer at se en lignende praksis i Danmark. Det vil dog også være muligt at anvende nivolumab vægtbaseret. Medicinrådet præsenterer derfor en

følsomhedsanalyse, hvor nivolumab administreres som 3 mg/kg hver 2. uge de første 16 uger efterfulgt af 6 mg/kg hver 4. uge. Til at estimere den gennemsnitlige vægtbaserede dosering anvender Medicinrådet den gennemsnitlige vægt fra CheckMate 577 på 72,3 kg.

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 18.

Tabel 18. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (februar 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Nivolumab	40 mg	1 stk.	██████	Amgros
	100 mg	1 stk.	██████	Amgros
	240 mg	1 stk.	██████	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af lægemidler, monitorering af patienterne og terminale omkostninger.

Administrationsomkostninger

Da nivolumab administreres intravenøst, har ansøger inkluderet administrationsomkostninger for nivolumab i form af DRG-takster. Ansøger anvender DRG-taksten 06MA11 (Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., DRG-takster 2021), svarende til 5.297 kr. som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger for nivolumab og behandlingsfri observation i form af timeomkostninger for sundhedspersonale og omkostninger til Rigshospitalets Labportal.

Ansøger antager, at alle patienter – uanset behandling – får monitoreret deres sygdomsstatus rutinemæssigt. Ansøger differentierer mellem, om patienterne er sygdomsfri eller har tilbagefald. Ansøger inkluderer omkostninger til lægekonsultation, sygeplejekonsultation, blodprøvetagning, lever- og nyretest samt CT-scanning, se Tabel 19. I det ansøger antager, at patienter, der er sygdomsfri efter 3 år, kan betragtes som kurerede, antager ansøger, at patienterne maksimalt monitoreres i 3 år. For patienter, der har tilbagefald, antager ansøger, at patienterne monitoreres indtil død.

Tabel 19. Monitoreringsfrekvenser og enhedsomkostninger for sygdomsfri patienter og patienter med tilbagefald

	Frekvens ved sygdomsfri	Frekvens ved tilbagefald	Omkostning [DKK]	Kilde
Lægekonsultation	Hver 3. måned	Hver 2,5 måned	1.457	Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger
Sygeplejekonsultation	-	Hver måned	584	Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger
Blodprøve	Hver 3. måned	Hver måned	460	Rigshospitalets Labportal (2021)
Nyretest	Hver 3. måned	Hver 1,5 måned	261	Rigshospitalets Labportal (2021)
Levertest	Hver 3. måned	Hver 1,5 måned	213	Rigshospitalets Labportal (2021)
CT-scanning	-	Hver 3. måned	2.007	DRG-2021: 30PR06

Ud over ovenstående monitoreringsforløb antager ansøger, at patienter i behandling med nivolumab har yderligere monitorering bestående af kontrolbesøg, blodprøvetagning, lever- og nyretest samt CT-scanning, se Tabel 20. Monitoreringsomkostninger tildeles kun patienter, der modtager nivolumab det første år i modellen, da nivolumab har en maksimal behandlingsvarighed på 1 år.

Tabel 20. Monitoreringsfrekvenser og enhedsomkostninger for patienter, der modtager behandling med nivolumab

	Frekvens ved sygdomsfri	Omkostning [DKK]	Kilde
Lægekonsultation	Hver 2,5 måned	1.457	Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger
Blodprøve	To gange månedligt	460	Rigshospitalets Labportal (2021)
Nyretest	To gange månedligt	261	Rigshospitalets Labportal (2021)
Levertest	To gange månedligt	213	Rigshospitalets Labportal (2021)
CT-scanning	Hver 8. måned	2.007	DRG-2021: 30PR06

Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for alle patienter for at tage højde for de øgede omkostninger til pleje, som patienterne modtager i forbindelse med den sidste måned inden død. Den terminale omkostning er baseret på 2021 DRG-taksten (Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., DRG-takster 2021), svarende til 5.297 kr. med en langliggertakst på 60.340 kr., da ansøger antager, at patienten er indlagt i 30 dage.

Medicinrådets vurdering

Patienter med kræft i spiserør eller mavemund monitoreres forskelligt alt efter histologi. Patienter med planocellulære karcinomer har et monitoreringsbesøg hver 3. måned det første år, efterfulgt af et besøg hver 6. måned i 5 år. Ved hvert monitoreringsbesøg får patienterne også taget blodprøver samt CT-scanning. Patienter med adenokarcinom har et monitoreringsbesøg uden CT-scanning hver 6. måned i 2 år. Patienter, der har fået tilbagefald, har en konsultation ved enten en læge eller sygeplejerske inkl. blodprøve hver 3. uge. Derudover får patienterne en CT-scanning hver 2. måned eller individuelt efter patientens risikoprofil. Som tidligere beskrevet er der ca. dobbelt så mange patienter med adenokarcinom som planocellulære karcinomer, hvorfor Medicinrådet vælger at bruge fordelingen 33,3 % planocellulær karcinomer og 66,6 % adenokarcinomer i Medicinrådets hovedanalyse.

Der forekommer dog forskelle i opfølgingsprogrammet blandt de danske hospitaler. Derfor er estimaterne i Tabel 21 et bud på det gennemsnitlige ressourceforbrug i forbindelse med rutinemæssig monitorering. Medicinrådet vurderer ikke, at der vil være ekstra monitorering for patienter, der behandles med nivolumab, da disse patienter alligevel vil ses i forbindelse med administration af nivolumab. Medicinrådet vælger derfor at ekskludere ekstra monitoreringsomkostninger til patienter, der modtager nivolumab i Medicinrådets hovedanalyse.

Medicinrådet vurderer ikke, at ansøger anvender en passende DRG-takst som enhedsomkostning for et administrationsbesøg, da DRG-taksten har et trimpunkt på et døgn. Medicinrådet vælger derfor at udskifte enhedsomkostningen med 2022 DRG-taksten 06MA98 (MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 2.358 kr. Denne DRG-takst anvendes til kortere besøg på hospitalet (≥ 12 timer).

Til at estimere enhedsomkostning for monitoreringsbesøg anvender ansøger derimod timeomkostninger for sundhedspersonale, hvilket betyder, at der er risiko for, at der ikke tages højde for afledte omkostninger, fx utensilier og brug af fysiske faciliteter i forbindelse med besøget på hospitalet. Medicinrådet vælger derfor ligeledes at udskifte enhedsomkostningen for et monitoreringsbesøg med 2022 DRG-taksten 06MA98 (MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 2.358 kr. Medicinrådet opdaterer alle 2021 DRG-takster til 2022 DRG-takster.

Tabel 21. Medicinrådets antagelser vedr. monitoreringsfrekvenser og enhedsomkostninger for sygdomsfri patienter og patienter med tilbagefald

	Frekvens ved sygdomsfri	Frekvens ved tilbagefald	Omkostning [DKK]	Kilde
	Planocellulær	Adenokarcinom		
Monitoreringsbesøg inkl. blodprøve	Hver 3. måned (år 1) Hver 6. måned (år 2-5)	Hver 6. måned (år 1-2)	Hver 3. uge 2.358	DRG-2022: 06MA98
CT-scanning	Hver 3. måned (år 1) Hver 6. måned (år 2-5)	-	Hver 2. måned 2.441	DRG-2022: 30PR06

Ansøger har inkluderet terminale omkostninger til alle patienter, uanset om patienterne får tilbagefald eller vurderes kureret. Ansøger har samtidig ikke redegjort for, hvad ansøger forventer, at denne udgiftspost indeholder. Medicinrådet accepterer ikke ansøgers antagelser vedr. terminale omkostninger, da ansøger ikke konkret har specificeret, hvad det forventes, at disse indeholder. Medicinrådet vurderer, at hver patients sygdomsforløb er meget individuelt, samt at det ville være ud over analysens perspektiv at inkludere terminale omkostninger til raske patienter.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling relateret til alle bivirkninger af grad 3-4 i CheckMate 577. Ansøger anvender DRG-takster og timeomkostninger for sundhedspersonale til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne, hvortil ansøger differentierer mellem, om patienterne kræver besøg på skadestue eller lægekonsultation. De inkluderede bivirkninger kan ses i Tabel 22.

Tabel 22. Rapporterede bivirkningsfrekvenser fra CheckMate 577

	Nivolumab	Behandlingsfri observation
Træthed/udmattelse	1,1 %	0,4 %
Diarré	0,4 %	0,8 %
Kløe	0,4 %	0,0 %

	Nivolumab	Behandlingsfri observation
Udslæt	0,8 %	0,4 %
Artralgi	0,2 %	0,0 %
Forhøjet aspartat aminotransferase	0,4 %	0,0 %

Medicinrådets vurdering

Ansøger antager, at kun 10 % af patienterne, der oplever diarré, kræver et besøg på skadestuen. Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at de fleste af de patienter, der oplever diarré af grad 3+, kræver indlæggelse, idet de har behov for akut behandling. Medicinrådet vurderer, at alle øvrige bivirkninger vil blive tilset i forbindelse med den rutinemæssige monitorering. Medicinrådet vælger derfor at ændre andelen af patienter, der kræver indlæggelse, til 100 % for bivirkningen diarré i Medicinrådets hovedanalyse, mens 0 % kræver behandling for de øvrige bivirkninger, se Tabel 23. Som enhedsomkostning til behandling af diarré anvendes 2022 DRG-taksten 06MA11 (Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.), svarende til 6.756 kr.

Tabel 23. Anvendte enhedsomkostninger til bivirkninger i Medicinrådets hovedanalyse

	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-2022
Træthed/udmattelse	0	
Diarré	6.756	06MA11
Kløe	0	
Udslæt	0	
Artralgi	0	
Forhøjet aspartat aminotransferase	0	

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Baseret på input fra klinikere antager ansøger, at 80 % af patienterne modtager efterfølgende behandling ved tilbagefald efter behandling med nivolumab og behandlingsfri observation. Ansøger antager på baggrund af data fra CheckMate 577, at 9,4 % modtager 5-FU + cisplatin, 7,0 % modtager capecitabin + oxaliplatin, og 63,7 % modtager 5-FU + oxaliplatin + calciumfolinat. Ansøger antager, at patienterne modtager efterfølgende behandling i 6,4 måneder.

Dosering:

- 5-FU + cisplatin: 3.750 mg/m² fluorouracil intravenøst i kombination med 120 mg/m² cytarabin intravenøst hver 3. uge.
- Capecitabin + oxaliplatin: 1.000 mg/m² capecitabin intravenøst to gange dagligt på dag 1-14 i kombination med 130 mg/m² oxaliplatin intravenøst hver 3. uge.
- 5-FU + oxaliplatin + calciumfolinat: 2.000 mg/m² fluorouracil intravenøst i kombination med 85 mg/m² oxaliplatin intravenøst og 200 mg/m² calciumfolinat intravenøst hver 2. uge.

For lægemidler doseret efter legemsoverfladearealet (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig BSA på 1,97 m².

Tablet 24. Ansøgers antagelse vedr. andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling og behandlingsvarighed

	Nivolumab	Behandlingsfri observation	Gennemsnitlig behandlingslængde
5-FU + cisplatin	9,4 %	9,4 %	9,2 cyklusser af 21 dage
Capecitabin + oxaliplatin	7,0 %	7,0 %	9,2 cyklusser af 21 dage
5-FU + oxaliplatin + calciumfolinat	63,7 %	63,7 %	13,9 cyklusser af 14 dage

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandling. Hertil antager ansøger, at alle behandlinger, der administreres intravenøst, kræver et administrationsbesøg på hospitalet. Ansøger anvender 2021 DRG-taksten 06MA11 (Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., DRG-takster 2021), svarende til 5.297 kr., som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimat på andel af patienter, der modtager efterfølgende behandling, på 80 % er højt sat, da 30 % og 42 % af alle patienter i CheckMate 577 modtog efterfølgende behandling efter tilbagefald på hhv. nivolumab og placebo. Medicinerådet anvender derfor estimatet fra CheckMate 577, således at ca. 36 % af patienterne, der får tilbagefald, modtager efterfølgende behandling i Medicinerådets hovedanalyse. Langt de fleste af patienterne (90 %) vil modtage behandling med capecitabin + oxaliplatin, mens en lille andel (10 %) vil modtage behandling med 5-FU + oxaliplatin + calciumfolinat.

Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinerådet, at en gennemsnitlig behandlingsvarighed på efterfølgende behandling på 6,4 måneder er for lang, da flere af behandlingerne har en maksimal behandlingsvarighed på 9 cyklusser. Grundet manglende data på gennemsnitlige behandlingsvarigheder fra dansk klinisk praksis

anvender Medicinrådet en median behandlingsvarighed på 6 cyklusser for capecitabin + oxaliplatin og 8 cyklusser for 5-FU + oxaliplatin + calciumfolinat i Medicinrådets hovedanalyse.

Som tidligere beskrevet vurderer Medicinrådet ikke, at ansøger anvender en passende DRG-takst for administrationsbesøg, da DRG-taksten har et trimpunkt på et døgn. Medicinrådet vælger derfor at udskifte enhedsomkostningen for et administrationsbesøg med 2022 DRG-taksten 06MA98 (MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 2.358 kr.

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se Tabel 25.

Tabel 25. Anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, SAIP (februar 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Fluorouracil	50 mg	10 ml	■	AmgroS
	50 mg	50 ml	■	AmgroS
	50 mg	100 ml	■	AmgroS
Capecitabin	150 mg	60 stk.	■	AmgroS
	500 mg	120 stk.	■	AmgroS
Oxaliplatin	5 mg	10 ml	■	AmgroS
	5 mg	20 ml	■	AmgroS
	5 mg	40 ml	■	AmgroS
Calciumfolinat	10 mg	10 ml	■	AmgroS
	10 mg	35 ml	■	AmgroS
	10 mg	100 ml	■	AmgroS

3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administration- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. patient- og transportomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers hovedanalyse. Ændringerne er listet i Tabel 26.

Tabel 26. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Inkluderede omkostninger	Lægemedielomkostninger	Lægemedielomkostninger	Afsnit 4.4.2
	Hospitalsomkostninger	Hospitalsomkostninger	
	Bivirkningsomkostninger	Bivirkningsomkostninger	
	Omkostninger ved efterfølgende behandling	Omkostninger ved efterfølgende behandling	
	Patient- og transportomkostninger	Patient- og transportomkostninger	
	Terminalomkostninger		
Patienternes alder	64,5 år	68,0 år	Afsnit 4.1
Tidspunkt for kurering	Inkluderet	Ikke inkluderet	Afsnit 3.7.2
Øget dødelighed for patienter, der er sygdomsfri vs. baggrundsbefolkningen	HR: ■■■ de første 3 år	HR: ■■■ de første 5 år	Afsnit 3.7.2
Andel patienter, der modtager efterfølgende behandling			Afsnit 4.4.4
Intervention:	80 %	36 %	
Komparator:	80 %	36 %	
Fordeling af efterfølgende behandling			Afsnit 4.4.4
5-FU + cisplatin:	9,4 %	0 %	
Capecitabin + oxaliplatin:	7,0 %	90 %	
5-FU + oxaliplatin + calciumfolinat:	63,7 %	10 %	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af nivolumab til 1,0 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 413.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 435.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 27.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med behandlingsfri observation, diskonterede tal

	Nivolumab	Behandlingsfri observation	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	66.533	37.062	29.471
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	12.475	7.686	4.789
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,8	3,7	1,1
Totale QALY	4,1	3,1	1,0

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK Beregnet med AIP: 372.483 DKK
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK Beregnet med AIP: 435.008 DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

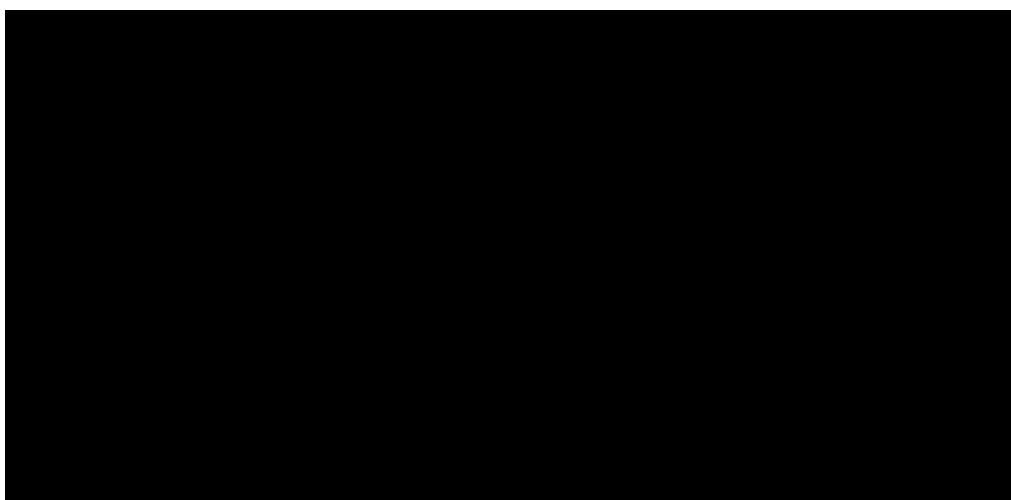
Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden vælger Medicinrådet at udføre følsomhedsanalyser, hvor vægtbaseret dosering anvendes, tidspunkt for kurering varieres, øget dødelighed for sygdomsfri patienter øges, den månedlige sandsynlighed varieres, og værdierne for livskvalitet i stadierne sygdomsfri og tilbagefald varieres. Det er de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er mest usikre eller har stor indflydelse på resultatet. De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 3.7.2, 3.7.3, 4.3 og 4.4.1. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 28.

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		1,0	██████	██████
Vægtbaseret dosering	Nivolumab anvendes vægtbaseret	1,0	██████	██████████████
Kurering	Tidspunkt for kurering sættes til 3 og 5 år	3 år: 1,1 5 år: 1,0	3 år: ██████ 5 år: ██████	3 år: ██████ 5 år: ██████
Øget dødelighed for sygdomsfri patienter	HR på 1,1 ganget dødeligheden for baggrundsbefolkningen efter år 5	0,9	██████	██████████████
Den månedlige sandsynlighed	Den månedlige sandsynlighed for at dø for patienter, der har tilbagefald varieres med +/- 10 %	+10 %: 1,0 -10 %: 0,9	+10 %: ██████ -10 %: ██████	+10 %: ██████ -10 %: ██████
Ekstrapolering af sygdomsfri overlevelse	Sygdomsfri overlevelse for både nivolumab og behandlingsfri observation ekstrapoleres med den parametriske funktion generaliseret F	1,2	██████	██████████████

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
HRQoL i stadiet sygdomsfri	HRQoL i sygdomsfri stadiet varieres med +/- 10 %	+10 %: 1,1 -10 %: 0,8	+10 %: ██████ -10 %: ██████	+10 %: ██████ -10 %: ██████
HRQoL i stadiet tilbagefald	HRQoL i tilbagefalds stadiet varieres med +/- 10 %	+10 %: 0,9 -10 %: 1,0	+10 %: ██████ -10 %: ██████	+10 %: ██████ -10 %: ██████

Da lægemiddelprisen på nivolumab er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for nivolumab i Figur 14.

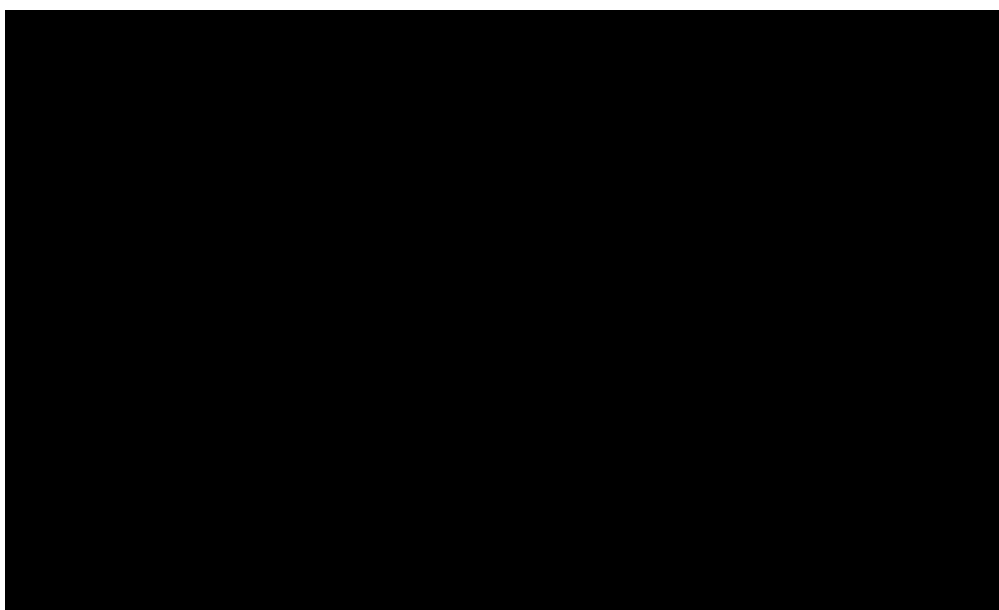
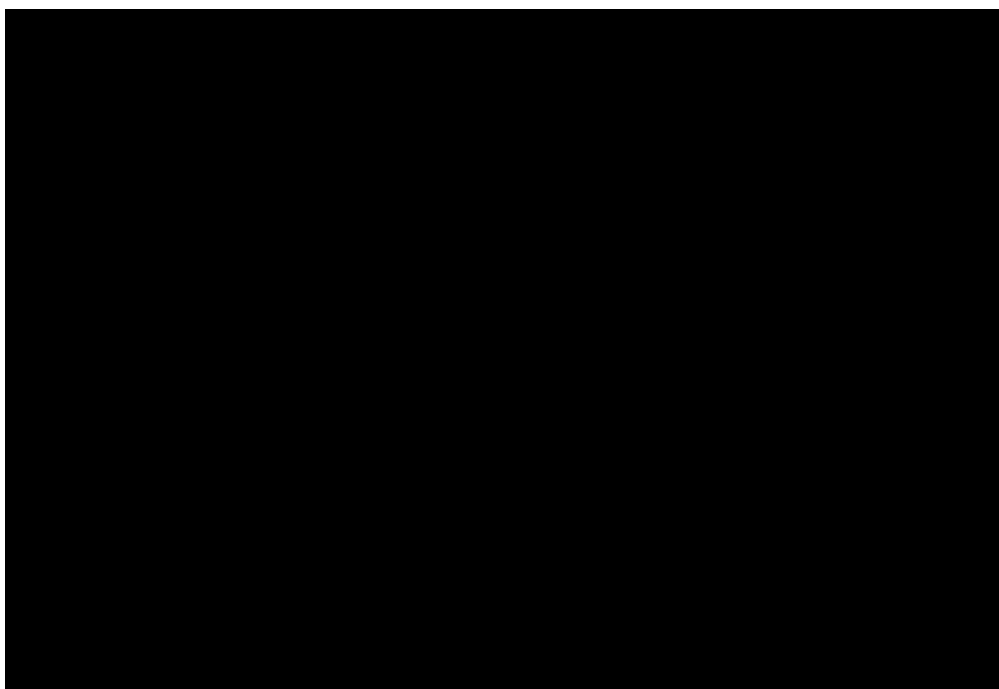


Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes plausible sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte konkrete punktestimater. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes blandt andet de centrale parametre DFS, OS og livskvalitet.

En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 15. Figur 16 præsenterer sandsynligheden for, at nivolumab vil være omkostningseffektivt givet forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 15.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder såsom valg af parametriske fordeling til ekstrapolering af samlet overlevelse og sygdomsfri overlevelse. Da antagelser omkring ekstrapolering har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser, hvor disse usikkerheder belyses.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 83 patienter om året vil være kandidater til behandling med nivolumab. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at nivolumab vil have et markedsoptag på 34 % i år 1 stigende til 100 % i år 5.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet estimerer, at 100 patienter pr. år forventes at være kandidater til adjuverende behandling med nivolumab til den pågældende indikation. Da patienterne på nuværende tidspunkt ikke har en aktiv adjuverende behandling, forventer Medicinerådet, at langt størstedelen af patienterne vil starte på behandling med nivolumab, hvis nivolumab anbefales. Medicinerådet øger derfor markedsoptaget til 90 % fra år 2 og 100 % fra år 3. Se patientantallet og markedsoptaget for nivolumab i Tabel 29.

Tabel 29. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Nivolumab	34	90	100	100	100
Behandlingsfri observation	66	10	0	0	0
Anbefales ikke					
Nivolumab	0	0	0	0	0
Behandlingsfri observation	100	100	100	100	100

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af nivolumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 30. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 40,8 mio. DKK i år 5.

Tabel 30. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Diskussion

Vurderingen er baseret på head-to-head-studiet CheckMate 577 med adjuverende nivolumab sammenlignet med placebo. Adjuverende nivolumab-behandling førte til en median sygdomsfri og fjernmetastasefri overlevelsesgevinst på hhv. 12,0 og 10,7 måneder sammenlignet med placebo. Andelen af patienter, der oplevede uønskede hændelser af grad 3-4, var 7 % højere ved behandling med nivolumab end for placebo. Tilsvarende var andelen af patienter, der oplevede uønskede hændelser, som førte til behandlingsophør, 6 % højere ved behandling med nivolumab sammenlignet med placebo. De uønskede hændelser begrænser sig for hovedparten af patienterne til grad 1 eller 2. Det gælder både for hændelser opgjort samlet set og for de hændelser, der er af potentiel immunologisk ætiologi. Det understøttes af opgørelserne for livskvaliteten, hvor adjuverende nivolumab-behandling var sammenlignelig med placebo.

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med adjuverende nivolumab sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis, som er behandlingsfri observation. I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig, estimerer Medicinrådet, at behandling med adjuverende nivolumab giver en QALY-gevinst på ca. 1,0 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK. Det resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK. Estimaterne er dog behæftet med usikkerhed.

Hovedparten af de inkrementelle omkostninger drives af lægemiddelomkostningerne til adjuverende nivolumab, som gives i op til ét år eller til tilbagefald. QALY-gevinsten (1,0 QALY) består derimod i, at adjuverende nivolumab-behandling forsinket eller forhindrer tilbagefald. QALY-gevinsten består derfor næsten udelukkende af den ekstra tid i det sygdomsfri stadie, hvor livskvaliteten er målt til at være tilsvarende livskvaliteten i den generelle befolkning. En nedjustering på 10 % af de estimerede værdier for livskvalitet i begge behandlingsarme vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK. Da Medicinrådet benytter EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er der meget begrænsede muligheder for at perspektivere de observerede tal for livskvalitet. Det skyldes, at denne kombination er relativt ny, og at der derfor ikke findes publicerede normtal for sygdomspopulationen.

Ekstrapoleringer af data ud over studiets opfølgningstid er af stor betydning for analysens resultat og er derudover forbundet med væsentlige usikkerheder. Der er endnu ikke opgjort data for nivolumabs betydning for den samlede overlevelse. Det er således ikke muligt at vurdere, i hvor høj grad gevinsten sygdomsfri overlevelse kan overføres til den samlede overlevelse. Det må forventes, at der er en tæt korrelation mellem sygdomsfri og samlet overlevelse i en sygdomsgruppe med meget kort forventet overlevelse ved recidiv. I mangel på data for den samlede overlevelse anvendes naturhistoriske overlevelsesdata fra et hollandske registerstudie (IKNL) for de patienter, der oplever tilbagefald (uanset behandling). Derudover er det i ansøgningen anslået, at patienterne kan betragtes som kurerede efter 3 år, og at overlevelsen herefter vil være upåvirket. Denne antagelse er dog ikke dokumenteret, og de manglende overlevelsesdata gør det svært at efterprøve. Medicinrådet betragter det som usandsynligt, at ingen patienter vil opleve tilbagefald efter 3 år. Derfor er der i

hovedanalysen ikke fastsat et tidspunkt for kurering. Langt de fleste tilbagefald sker inden for de første 5 år. Herefter vil der være få tilbagefald i løbet af år 4-5 og endnu færre derefter. Hvis patienter, der er sygdomsfri efter år 3 eller år 5, vurderes kurerede, falder de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY til hhv. ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK. Antagelsen om tidspunkt for kurering har mindre betydning for analysens resultat, da den ekstrapolerede kurve for sygdomsfri overlevelse estimerer, at meget få patienter får tilbagefald efter år 5.

De inkrementelle omkostninger estimeres til ca. [REDACTED] DKK og er primært drevet af lægemiddelomkostningerne, hvorfor det er af betydning, om nivolumab gives som fast dosis eller vægtbaseret. Da nivolumab kan anvendes vægtbaseret, vurderer Medicinrådet, at det er muligt, at nivolumab – i tilfælde af en anbefaling – vil kunne gives som vægtbaseret dosis til denne patientpopulation. Ved antagelse om vægtbaseret dosis estimeres ICER'en til ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

6. Referencer

1. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the Esophago-Gastric Junction. *Scand J Surg.* 2006;95(4):260–9.
2. Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus , GEJ og ventrikel. Bd. 2020. 2020.
3. Schønnemann KR, Mortensen MB, Bjerregaard JK, Fristrup C, Pfeiffer P. Characteristics, therapy and outcome in an unselected and prospectively registered cohort of patients with gastro-oesophageal cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2014;53(3):385–91.
4. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381(9864):400–12.
5. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af nivolumab til behandling af planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi. 14 January. 2021.
6. Harris C, Croce B, Munkholm-Larsen S. Esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(2):190.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;
8. (DECG) DECGd. Årsrapport 2019.
9. Oppedijk V, Van Der Gaast A, Van Lanschot JJB, Van Hagen P, Van Os R, Van Rij CM, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol.* 2014;
10. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;
11. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a ra. *Lancet.* 2019;
12. DEGC. Onkologisk behandling af patienter med kurable karcinomer i esophagus, GEJ og ventrikel. 2020.
13. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021;
14. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Opdivo EMEA/H/C/003985/II/0096. 2021.
15. Gilbar PJ, Davis MR. Dosing of PD-1 and PD-L1 inhibitors: Cost saving initiatives

for significantly decreasing associated expenditure. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2021.

16. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol*. 2017;
17. Long G V., Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018;
18. de Lemos ML, Kung C, Waignein S. Efficacy of nivolumab four-weekly dosing schedule based on body weight. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019.
19. Danmarks Statistik. HISB9: Dødelighedstavle (5-års tavler) efter dødelighedstavle, tid, alder og køn. [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.statistikbanken.dk/20014>
20. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191–203.
21. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Heal Econ Heal Policy* 2021 194. 2021;19(4):579–91.
22. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:1–15.
23. NICE appraisal TA378 - Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378>
24. Coyle D, Small N, Ashworth A, Hennessy S, Jenkins-Clarke S, Mannion R, et al. Costs of palliative care in the community, in hospitals and in hospices in the UK. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999;32(2):71–85.
25. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(5):e195–203.

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lene Bæksgaard Jensen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Mette Karen Nytoft Yilmaz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Marianne Nordsmark* <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Helle Anita Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Kenneth Hofland <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Jon Kroll Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Natalia Marta Luczak <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Stine Lykkegaard Knudsen <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Zandra Nymand Ennis <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

*Har ikke deltaget i vurderingen af nivolumab som adjuverende behandling til patienter med kræft i spiserør eller mavemund efter neoadjuvant kemoradioterapi og radikal resektion uden komplet patologisk remission.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. juni 2022	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

9.1 Indikationer for nivolumab

Andre EMA-godkendte indikationer for nivolumab

Melanom, hudkræft

Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

Avanceret nyrecellekarcinom

Klassisk Hodgkin lymfom, lymfocytkræft

Squamous-celle-kræft i hoved eller nakke (SCCHN)

Uroteliat karcinom, en kræfttype i blære og urinveje

Malignt pleuralt mesoteliom (kræft i lungehinderne)

En undergruppe af tyk- og endetarmskræft, som er "*microsatellite instability high (MSI-H)*" eller med utilstrækkeligt mismatch repair

Spiserørskræft af Squamous-celletypen

Kræft i spiserør og mavemund efter kemoterapi, stråleterapi og kirurgi

Kræft i ventrikel og mavemund eller spiserørskræft af typen adenokarcinom med et højt niveau af PD-L1 (defineret ved *combined positive score (CPS) ≥ 5*), som er HER2-negative

9.2 Subgruppeanalyser for sygdomsfri overlevelse

Baseret på CheckMate 577 (n = 794), opgjort efter mediant 24,4 måneder [13]

