

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

12-02-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte med hensyn på effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Opdivo i henhold til bestilling: «ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (BMS).

Bakgrunn

Opdivo er et legemiddel til behandling av inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (OSCC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av OSCC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 15 pasienter er aktuelle for behandling med Opdivo for denne indikasjonen hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Opdivo ved OSCC er dokumentert gjennom fase III-studien ATTRACTION-3, hvor Opdivo ble sammenlignet med utprøvers valg av taksanbasert kjemoterapi (docetaksel eller paklitaksel). Studien viste at Opdivo ga en forlenget overlevelse sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi.

Legemiddelverket mener at effekten av Opdivo er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk OSCC for denne populasjonen behandlet med taksanbasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 14 - 16 QALY avhengig av hvilken alder som legges til grunn (se kap. 1.3).

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks. AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Opdivo sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi:

- 844 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 629 000 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Opdivo sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi:

- ████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- ████████ NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen som følge av kun legemiddelkostnader av Opdivo, docetaxel og paklitaxel før sykdomsprogresjon (med maks. AUP) vil være om lag 4,2 millioner NOK inkl. mva i det året med størst budsjettkonsekvens.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett (med maks AUP) vil være om lag 5,1 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Opdivo i henhold til bestilling: «ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BMS.

Pasientgrunnlag i Norge

Omtrent 80 nye pasienter blir diagnostisert med spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (OSCC) årlig. Av disse pasientene vil om lag 15 pasienter kunne være aktuelle for andrelinjebehandling med Opdivo (nivolumab).

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. OSCC er en alvorlig sykdom, og siden OSCC oftest blir diagnostisert sent i forløpet når kurativ reseksjon ikke er mulig, er prognosen dårlig. Tall fra Kreftregisteret viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter med fjernmetastaser var under 5 % i perioden 2013-2017. Snittalder på diagnosetidspunkt i Norge er rundt 70 år, men fagmiljøet opplyser at pasientene som vurderes for behandling med kjemoterapi er yngre. Legemiddelverket har derfor beregnet at inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk OSCC for denne populasjonen behandlet med taksanbasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 14 - 16 QALY avhengig av hvilken alder som legges til grunn.

Behandling i norsk klinisk praksis

Metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å kurere og all behandling er palliativ med mål om å forlenge levetid og øke livskvalitet. Cellegiftbehandling i ulike kombinasjoner er anbefalt. Klinikere Legemiddelverket har kontaktet bekrefter at taksaner er foretrukket behandlingsvalg i andrelinje ved plateepitelkarsinom, med noe bedre overlevelse enn beste støttebehandling. For tiden finnes det ingen anbefalinger for videre behandlingslinjer.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra ATTRACTION-3, en direkte sammenlignende, randomisert, åpen, fase III-studie. ATTRACTION-3 inkluderte 419 pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk OSCC etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Median totaloverlevelse (OS) var 2,5 måneder lengre for nivolumab sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi, henholdsvis 10,9 (95 % KI: 9,2 – 13,3) og 8,4 (95 % KI: 7,2 – 9,9) måneder. Hasard ratio (HR) var 0,77 (95 % KI: 0,62 – 0,96; p=0,019). Overlevelsedataene er ikke helt modne. Oppdaterte data fra senere datakutt er sendt inn som støtteinformasjon, men ikke inkludert i modellen. Det var ingen signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse (PFS) eller objektiv responsrate (ORR) mellom behandlingsarmene.

Sikkerhet

Bivirkningsprofilen til nivolumab er godt kjent og beskrevet i flere kliniske studier. De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene inkludert i analysen er utslett, diaré og nedsatt appetitt for nivolumab, og alopesi, redusert nøytrofilitall og redusert antall hvite blodceller for taksanbasert kjemoterapi.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

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

- Framskrivning av behandlingsvarighet (DoT) er endret fra *spline normal 1 knute* til *gamma* for begge armer
- Framskrivning av PFS er endret fra *spline hasard 2 knuter-funksjon* for nivolumab-armen og *log-logistisk-funksjon* for kjemoterapi-armen til *spline hasard 2 knuter-funksjon* i begge armene
- Kostnadene for nivolumab per behandlingssyklus baseres på ett 24-ml-hetteglass i stedet for to 10-ml-hetteglass og ett 4-ml-hetteglass.
- Administrasjonskostnaden er endret fra 3 267 til 3 039 NOK.
- Kostnader ved monitorering av behandling ekskluderes.
- Kostnaden knyttet til behandling i livets slutfase er endret fra 57 959 til 59 001 NOK.

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

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

	Nivolumab	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	470 209	253 026	217 183
Totale QALYs	0,80	0,54	0,26
Totale leveår	1,37	1,03	0,35
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			843 854
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			629 488

Merkostnad for behandling med Opdivo (nivolumab) sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi ved å bruke maksimalpriser (maks AUP eks. mva) er:

- 844 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 629 000 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Opdivo (nivolumab) sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi:

- ██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- ██████ NOK per vunnet leveår.

BMS sitt base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2 Resultater fra BMS sin analyse. Basert på maks AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Nivolumab	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	489 883	276 785	213 098
Totale QALYs	0,80	0,54	0,27
Totale leveår	1,37	1,03	0,35
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			805 014
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			617 647

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 4,2 millioner NOK inkl. mva i det året med størst budsjettkonsekvens.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. █████ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 5,1 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. █████ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

Avansert eller tilbakevendende spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom behandles i dag kun palliativt med ulike former symptomlindring og/eller kjemoterapi til de pasientene som kan tåle det; det medisinske behovet for effektive behandlingsalternativer er stort. Immunterapi er et nytt

behandlingsprinsipp i en sykdom med dårlig prognose og kort overlevelse, og nivolumab er den første godkjente andrelinjebehandlingen for denne typen spiserørskreft i Europa.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER om lag 844 000 NOK (maks. AUP uten mva). IKER basert på gjeldende LIS priser er [REDACTED] NOK. De to viktigste usikkerhetsmomentene i analysene våre er overførbarhet av resultater fra en asiatisk pasientpopulasjon til en norsk pasientpopulasjon, og dermed hvordan relative effektestimater kan være påvirket, og modenhet av OS-data. EMA har konkludert med at effekten som i hovedstudien er målt i asiatiske pasienter, høyst sannsynlig også vil sees i europeiske pasienter. I hvilken størrelsesorden er ennå uvisst, og kan gi utslag i begge retninger på kostnadseffektiviteten. Usikkerheten knyttet til framskriving er forsøkt illustrert med et utvalg scenarioanalyser, og Legemiddelverket konkluderer med at utslagene er små og usikkerheten relativt liten.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 SPISERØRSKREFT	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV INOPERABELT AVANSERT, TILBAKEVENDENDE ELLER METASTATISK SPISERØRSKREFT AV TYPEN PLATEEPITELKARSINOM ETTER TIDLIGERE FLUOROPYRIMIDIN- OG PLATINABASERT KOMBINASJONSKJEMOTERAPI	15
1.4.1 <i>Behandling med nivolumab</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Taksanbasert kjemoterapi</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med docetaxsel eller paklitaxsel</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	23
3.3 KOMPARATOR	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	28
3.4.1 <i>Effekt</i>	28
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	39
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	41
4 ØKONOMISK ANALYSE	43
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	43

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	44
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	44
4.2	RESULTATER.....	50
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	50
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	50
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	52
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	52
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	53
6	OPPSUMMERING	54
	REFERANSER.....	56
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	58
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	62
6.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	62
6.2	ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT	63
6.3	BUDSJETTVIRKNING	64
	APPENDIKS 3: PLOTT, FIGURER OG TABELLER BRUKT I VURDERING AV PARAMETRISKE FUNKSJONER.....	66
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	73

LOGG

Bestilling:	ID2020_026: Behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bristol Myers Squibb
Preparat:	Opdivo
Virkestoff:	Nivolumab
Indikasjon:	OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi.
ATC-nr:	L01XC17
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	20-11-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-04-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-08-2020
Klinikere kontaktet for første gang	20-11-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-09-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	11-09-2020, 12-10-2020, 03-11-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-09-2020, 16-09-2020, 16-10-2020, 27-10-2020, 09-11-2020
Rapport ferdigstilt:	12-02-2021
Saksbehandlingstid:	192 dager hvorav 26 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 166 dager.
Saksutredere:	Tove Ragna Reksten Kristie van Lieshout
Kliniske eksperter:	Ghazwan Al-Haidari Ingunn Hatlevoll
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis).	

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

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike informasjonskriterium
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
BMS	Bristol Myers Squibb
CR	Komplett respons
CT	Computertomografi
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
DoT	Behandlingsvarighet (duration on treatment)
DRG	Diagnoserelaterte grupper
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	EuroQol 5-Dimensions, 3 levels
HR	Hasard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IQR	Interkvartil bredde
ITT	Intention-to-Treat
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MRI	Magnetic resonance imaging
MVA	Merverdiavgift
NOK	Norsk krone
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
OSCC	Spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom
PD	Progresjon
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PD-L2	Programmed death-ligand 2
PD-1	Programmed cell death protein 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Delvis respons
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ØNH	Øre nese hals
5FU	5-Fluorouracil

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

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

Den ansøkte indikasjonen gjelder nivolumab til behandling av voksne pasienter med inoperabelt, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus (spiserøret) etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi.

BMS har levert en kostnad-per-QALY analyse (CUA) for å vurdere kostnadseffektiviteten av nivolumab sammenlignet med taksanbasert (docetaxel og paklitaxel) kjemoterapi, basert på resultater fra den randomiserte fase III-studien ATTRACTION-3.

1.2 SPISERØRSKREFT

Kreft i spiserøret er en relativt sjelden kreftform i Norge med i underkant av 300 nye tilfeller diagnostisert hvert år (1). Typiske tidlige symptomer er svelgevansker, vekttap og slimdannelse. De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom (OSCC), som utgår fra slimhinneceller, og adenokarsinom, som utgår fra kjertelvev, med en klar overvekt av adenokarsinom (ca. 80 %) i Norge. Risikofaktorer for plateepitelkarsinom inkluderer tobakk og alkohol (2), og insidensen har vært synkende de senere årene (1). Disse risikofaktorene deles med andre plateepitelkarsinomer i øre-nese-hals-regionen, og spiserørskreft forekommer gjerne i forbindelse med annen ØNH-kreft eller som senskade etter tidligere strålebehandling for kreft i overkroppen. Fordi sykdommen oftest blir diagnostisert sent i forløpet når kurativ reseksjon ikke er mulig, er prognosen dårlig. Det anslås at rundt 70 % av pasientene er inoperable (2). Tall fra Kreftregisteret viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter med fjernmetastaser var under 5 % i perioden 2013-2017, med noe bedre overlevelse for menn. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er rundt 70 år, og tre ganger så mange menn som kvinner utvikler denne sykdommen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (OSCC). Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger. Gjennomsnittsalder for relevant pasientpopulasjon påvirker alvorlighetsberegningene. Ved diagnosetidspunkt er snittalder for OSCC i Norge 70 år, mens median alder i studien er 64 og 67 år i de to armene (se kap. 3.1). Legemiddelverket har fått bekreftet at pasienter som er aktuelle for kjemoterapi, altså behandlingsalternativet som fortregnes i denne metodevurderingen, er noe yngre. Vi har derfor gjort tentative beregninger for både 64 og 68 år.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 14 - 16 QALY.

1.4 BEHANDLING AV INOPERABELT AVANSERT, TILBAKEVENDENDE ELLER METASTATISK SPISERØRSKREFT AV TYPEN PLATEEPITELKARSINOM ETTER TIDLIGERE FLUOROPYRIMIDIN- OG PLATINABASERT KOMBINASJONSKJEMOTERAPI

1.4.1 Behandling med nivolumab

Indikasjon

Nivolumab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabelt, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskemoterapi.

Andre godkjente indikasjoner for nivolumab inkluderer behandling av melanom, ikke-småcellet lungekreft, nyrecellekarsinom, klassisk Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, og urotelialt karsinom.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

Dosering

Anbefalt dose er 240 mg nivolumab som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter annenhver uke så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. To års behandlingsslengde anses vanligvis som maksimal for nivolumab.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) er fatigue (29 %), utslett (17 %), kløe (13 %), diaré (13 %) og kvalme (12 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2) (3).

Se preparatomtalen til Opdivo for utfyllende informasjon om nivolumab (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft (2) påpeker viktigheten av å lindre plager ved lokale symptomer som dysfagi, smerter og slimdannelse, og å opprettholde en normal ernæringsfunksjon. Metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å kurere og all behandling er palliativ med mål om å forlenge levetid og øke livskvalitet. Cellegiftbehandling i ulike kombinasjoner er anbefalt. Klinikere Legemiddelverket har kontaktet bekrefter at taksaner er foretrukket behandlingsvalg i andrelinje ved plateepitelkarsinom, med noe bedre overlevelse enn beste

støttebehandling. For tiden er det ingen generelle anbefalinger for videre behandlingslinjer. Behandling utover andrelinje vurderes individuelt.

1.4.3 Taksanbasert kjemoterapi

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er taksanbasert kjemoterapi. Ifølge norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er docetaxsel og paklitaxsel likeverdige behandlingsregimer.

1.4.4 Behandling med docetaxsel eller paklitaxsel

Indikasjon

Taksan inngår i behandlingsretningslinjene til en rekke kreftformer i tidlige og senere linjer, alene og i kombinasjon med annen kjemoterapi og/eller immunterapi. Docetaxsel er indisert for bl.a. brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, og prostatakreft; paklitaxsel er indisert for bl.a. ovariekreft, brystkreft og avansert ikke-småcellet lungekreft.

Virkningsmekanisme

Binder og inaktiverer mikrotubuli, hemmer mitose og induserer apoptose (4, 5).

Dosering

Docetaxsel: anbefalt dose er 75 mg/m² som intravenøs infusjon i løpet av 60 minutter hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Paklitaxsel: anbefalt dose er 100 mg/m² som intravenøs infusjon i løpet av 60 minutter, ukentlig i 6 uker etterfulgt av 1 uke uten behandling inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene av docetaxsel er nøyтроpeni, anemi, alopeci, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni. De vanligst rapporterte bivirkningene av paklitaxsel er infeksjon, nøyтроpeni, anemi, blødning, rødhet og utslett, perifer nevropati, hypotensjon, diaré, kvalme, alopeci, artralgi, og slimhinnebetennelse.

For nærmere beskrivelse av docetaxsel og paklitaxsel henvises det til preparatomtalene (4, 5).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er den randomiserte, åpne, internasjonale, multisenter, fase III-studien ATTRACTION-3 som sammenlignet nivolumab med utprøvers valg av taksanbasert kjemoterapi (docetaksel eller paklitaksel) hos pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (OSCC) etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi (6). Det er den samme studien som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til nivolumab for behandling av inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk OSCC. Indikasjonsutvidelsen for nivolumab ble godkjent av EMA i november 2020 og FDA i juni 2020 (7). BMS har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

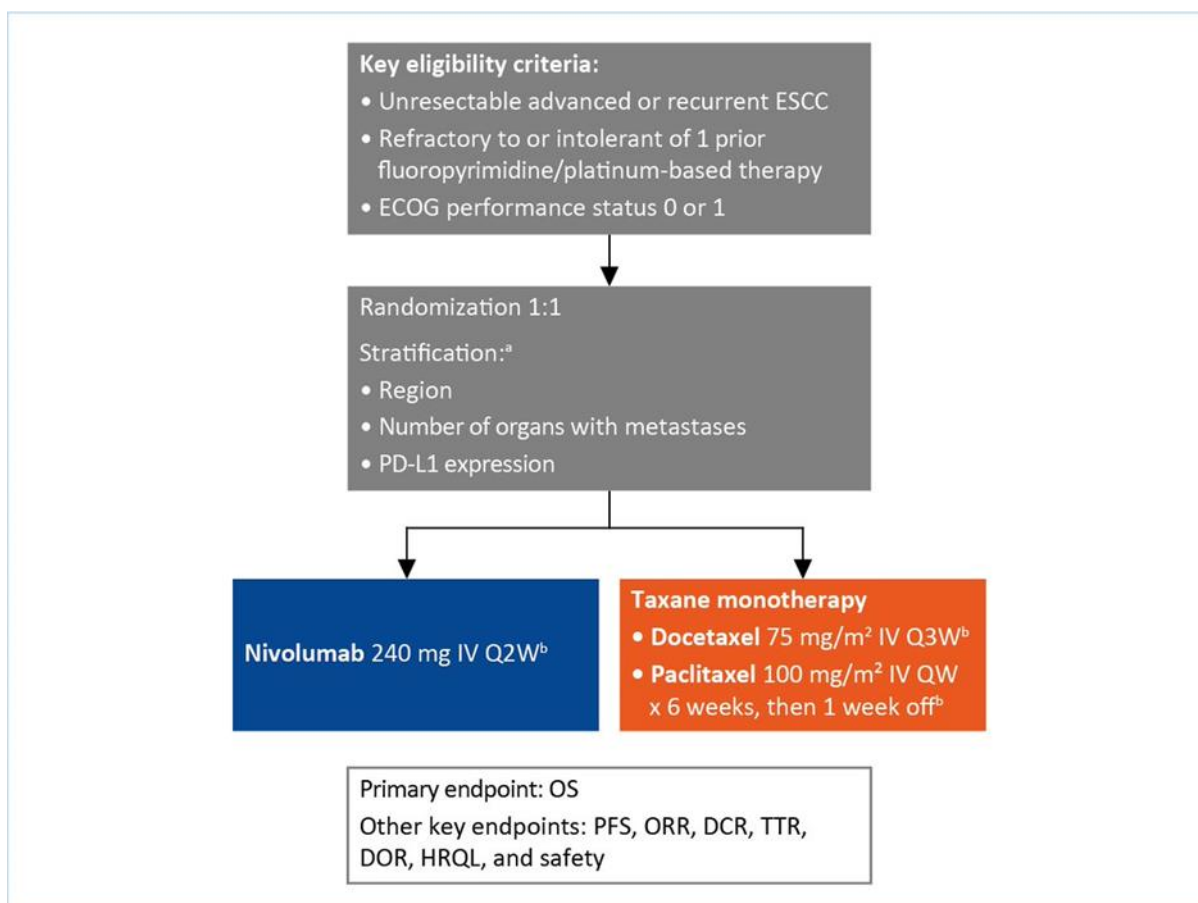
Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen.

Tabell 3 Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie	ATTRACTION-3; fase III, randomisert, åpen, internasjonalt, multisenter (NCT02569242) (6)
Populasjon	Pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi (N = 419)
Intervensjon	Nivolumab: 240 mg som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter annenhver uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Sammenlikning/kontrollarmen	Utprøvers valg av taksanbasert kjemoterapi blant følgende regimer: <ul style="list-style-type: none"> - Docetaksel: 75 mg/m² som intravenøs infusjon i løpet av 60 minutter hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet - Paklitaksel: 100 mg/m², som intravenøs infusjon i løpet av 60 minutter, ukentlig i 6 uker etterfulgt av 1 uke uten behandling inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Primært utfallsmål	Totaloverlevelse (OS)
Viktige sekundære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighet av respons, bivirkninger og livskvalitet

I ATTRACTION-3 ble effekt og sikkerhet av nivolumab vurdert hos voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk OSCC etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Inkluderte pasienter ble randomisert 1:1 til å få nivolumab eller utprøvers valg av taksanbasert kjemoterapi (docetaksel eller paklitaksel). Pasientene ble stratifisert etter region (Japan vs. resten av verden), antall organer med metastaser og tumor PD-L1 ekspresjon (under eller minst 1 %).

Det primære utfallsmålet var OS, definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. Viktige sekundære utfallsmål var PFS, definert som tid fra randomisering til første dokumenterte forekomst av progresjon eller død uansett årsak, ORR, definert som antall pasienter som oppnådde enten komplett respons eller delvis respons, varighet av respons, bivirkninger og livskvalitet. Tumorlesjonene ble undersøkt med CT eller MRI hver 6. uke fra dag 1 i første syklus i ett år og deretter hver 12. uke, og sykdomsprogresjon ble vurdert av utprøver etter RECIST v1.1-kriteriene. Pasientene kunne fortsette behandling inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, men i begge studiearmene kunne pasienter fortsette med behandling også etter progresjon om utprøver vurderte dette som nyttig. Behandlingsrespons, komplett eller delvis, ble bekreftet med minst to etterfølgende bildetakninger i løpet av 4 uker. Studiedesignet er illustrert i figur 1. Utfyllende informasjon om resultater fra ATTRACTION-3 er oppsummert i kapittel 3.



Figur 1 Studiedesign ATTRACTION-3. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

a: region (Japan vs rest of world), number of organs with metastases (≤ 1 vs ≥ 2), and PD-L1 expression ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$).

b: until documented disease progression, discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or study end.

Studier som pågår

I tillegg til å følge opp langvarig sikkerhet og effekt i ATTRACTION-3 er det mange studier som ser på effekt og sikkerhet av nivolumab i både OSCC og andre tumortyper.

Noen av studiene i OSCC er:

- NCT04229459: en åpen, fase II-studie uten kontrollarm som ser på effekten av nivolumab og cetuximab som neoadjuvant behandling etter kjemoradioterapi. Primærendepunkter er komplett responsrate, PFS, og insidens av bivirkninger. Sekundært endepunkt er OS.
- NCT03143153 (CheckMate648): en randomisert, åpen, fase III-studie som ser på effekten av nivolumab + ipilimumab / nivolumab + cisplatin + fluorouracil sammenlignet med nivolumab + cisplatin + fluorouracil / cisplatin + fluorouracil. Primærendepunkter er OS og PFS. Sekundært endepunkt er ORR.
- NCT03416244 (RAMONA): en åpen, fase II-studie som ser på effekten av nivolumab sammenlignet med nivolumab + ipilimumab. Primært endepunkt er OS. Sekundære endepunkter er ORR, varighet av respons, livskvalitet og insidens av bivirkninger.
- NCT03278626: en åpen, fase I/II-studie uten kontrollarm som ser på effekten av nivolumab + karboplatin/paklitaxel + strålebehandling. Primært endepunkt er uakseptabel toksisitet.
- NCT03987815: en åpen, fase II-studie uten kontrollarm som ser på effekten av nivolumab. Primært endepunkt er svulstkrymping. Sekundære endepunkter er ORR, PFS og OS.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ATTRACTION-3 er en stor, randomisert studie som direkte sammenligner intervensjonen, nivolumab, med relevant komparator (taksanbasert kjemoterapi). Det åpne designet tilfører noe risiko for skjevheter i objektive endepunkter, slik som responsrater, responsvarighet, livskvalitet eller progresjon. Ingen forskjell ble observert for PFS i studiens to armer (se kap. 3.4), og responsrater og –varighet er i tråd med de man vanligvis ser med immunterapi og kjemoterapi. Primærendepunktet (totaloverlevelse) er et hardt endepunkt og følgelig ikke utsatt for samme risiko for skjevhet. Legemiddelverket mener derfor at studien er hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen.

I den helseøkonomiske modellen blir studieresultatene fra ATTRACTION-3s datakutt fra 12. november 2018 (minimum oppfølging på 17,6 måneder) brukt. BMS har i etterkant sendt inn noen resultater fra datakutt 25. mai 2020 (minimum oppfølging på 36,0 måneder) som støtteinformasjon, men disse er ikke brukt i modellen. På grunn av samsvar mellom resultater i datakutt brukt i innlevert modell og oppdatert datakutt, har Legemiddelverket ikke prioritert å bestille en oppdatert modell.

BMS har i tillegg til de direkte studiedata levert inn separate populasjonsjusterte analyser for paklitaxel og docetaxel. Siden de to taksanene blir vurdert som likeverdige av fagmiljøet og ATTRACTION-3-resultatene anses som representative for klinisk praksis, har Legemiddelverket ikke vurdert disse separate analysene.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3: PICO.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

En av fem pasienter med spiserørskreft har plateepitelkarsinom, og av disse har i underkant av 25 % metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet. De aller fleste vil behandles med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi i førstelinje og ved progresjon dermed være aktuelle for nivolumab i tråd med indikasjonen. Samsykelighet og høy alder er de viktigste grunnene til at pasienter vurderes som uaktuelle for førstelinjebehandling. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt i Norge er 70 år (2).

Innsendt klinisk dokumentasjon

ATTRACTION-3 inkluderte voksne pasienter ≥ 20 år med inoperabel avansert eller tilbakevendt spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (OSCC), som er refraktære eller intolerante mot tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Studiepopulasjonen ble begrenset til kun å inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen² (dvs. ECOG grad 0-1), og pasientene måtte ha en forventet levetid på minst 3 måneder. Pasientkarakteristika er presentert i Tabell 4. Det var stor overvekt av asiatiske (96 %) pasienter i studien; kun 18 ikke-asiatiske pasienter var inkludert. Gjennomsnittsalder var 63 år i nivolumab-armen og 65 år i komparatorarmen.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

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

Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika i ATTRACTION-3. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Characteristic	Nivolumab, N=210	Taxane monotherapy, N=209 ^a
Median age, years	64	67
Male, %	85	89
Race, %		
Asian	96	96
White	4	4
ECOG performance status, %		
0	48	51
1	52	49
Recurrent disease, %		
No	51	57
Yes	49	43
Disease stage (TNM classification), %		
II-III	7	11
IV	88	83
Unknown	5	6
Previous therapies, %		
Surgery	53	45
Radiotherapy	73	68
Systemic anticancer therapy	100	100
Number of organs with metastases, %		
≤1	42	44
≥2	58	56
Site of metastases, %		
Lymph node	76	78
Liver	27	26
Lung	47	44
Bone	11	12
PD-L1 expression, %		
<1%	52	51
≥1%	48	49
History of smoking, %		
Never	14	15
Former	76	70
Current	10	14

^aIncluded 65 patients treated with docetaxel and 144 patients treated with paclitaxel. ^bSummarized at randomization for patients with non-recurrent esophageal cancer (nivolumab [n=107] and chemotherapy [n=120]). ^cPer interactive web response system. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; TNM, tumor, node, and metastases; PD-L1, programmed death ligand 1.

Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i ATTRACTION-3, med noen justeringer av enkelte variabler for å bedre representere norsk klinisk praksis. Variablene som brukes direkte i den helseøkonomiske modellen er vist i tabellen under.

Tabell 5 Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

	Inputvariabel	Kilde
Startalder	63,9 år	Gjennomsnittsalder i ATTRACTION-3
Andel kvinner	40 %	Oppjustert fra 13,2 % i ATTRACTION-3, basert på uttalelser fra en klinisk ekspert
Kroppsoverflate	1,78 m ²	Oppjustert fra 1,60 m ² i ATTRACTION-3, basert på en vekt på 65 kg og høyde på 173 cm
Vekt	65 kg	Oppjustert fra 55,2 kg i ATTRACTION-3, basert på at norske pasienter er antatt til å være tyngre enn asiatiske pasienter

Kroppsoverflate i modellen benyttes til å beregne legemiddelkostnader for docetaxsel og paklitaxsel. Startalder i modellen er knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen, med gradvis reduserte nyttevekter jo eldre pasientene i modellen blir (se kapittel 3.4.4). Kjønnfordeling er relevant for beregning av bakgrunns mortalitet.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonene i de to armene i ATTRACTION-3 er stratifisert etter de antatt viktigste prognostiske faktorene (region, antall organer med metastaser og tumor PD-L1 ekspresjon), og populasjonene er generelt godt balansert. Legemiddelverket aksepterer BMS' justeringer av kohortens baseline karakteristika. En gjennomsnittsvikt på 65 kg er mye lavere enn det Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) vanligvis opererer med i sine beregninger, men kan til dels forklares med at metastatisk spiserørskreft fører med seg alvorlig vekt tap. Justering av kjønn og vekt betyr også lite for resultatene så lenge ingen deling av hetteglass antas (se kap 4.1.2).

Legemiddelverket vurderer at gjennomsnittsalder i studien (64 år) samsvarer med alder for de pasientene som er aktuelle for andrelinjebehandling i Norge i dag, selv om denne er lavere enn gjennomsnittet ved diagnosedidspunkt i Norge (70 år). Eldre pasienter tåler kjemoterapi dårligere og er ofte ikke vurdert som aktuelle for dagens standardbehandling. Legemiddelverket antar imidlertid at det kan bli aktuelt å gi nivolumab til pasienter som i dag er uaktuelle for andrelinjebehandling på grunn av høyere alder eller dårligere allmenntilstand. Aldersjustering betyr lite for analysens resultater, og Legemiddelverket velger derfor å bruke en alder på 64 år i den helseøkonomiske modellen, men velger å beregne absolutt prognosetap (APT) for et intervall med alderen 64-68 år for å favne også de noe eldre pasientene som kan være aktuelle for andrelinjebehandling med nivolumab.

Den viktigste forskjellen mellom pasientene i ATTRACTION-3 og pasienter i norsk klinisk praksis er folkeslag. EMA konkluderte i forbindelse med utstedelsen av markedsføringstillatelsen at resultatene fra den asiatiske studiepopulasjonen er overførbare til europeisk setting, og Legemiddelverket støtter seg på disse vurderingene. Det finnes få kliniske eller epidemiologiske studier av eventuelle etniske variasjoner i

plateepitelkarsinom. Kliniske eksperter vi har konferert med bekrefter at studien ellers er representativ for norske forhold, men påpeker at studiepopulasjonen nok er litt yngre og friskere (ECOG 0 og 1). ECOG-status 0-1 var inklusjonskriterium i ATTRACTION-3, men fagmiljøet tror at også enkeltpasienter med ECOG 2 vil kunne få andrelinjebehandling med nivolumab. Erfaring med behandling av også disse pasientene med immunterapi er etter hvert blitt svært god i norsk klinisk praksis på tvers av onkologispesialiteter, men det er usikkert i hvor stor grad effektdata fra ATTRACTION-3 vil gjelde for disse sykere pasientene.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

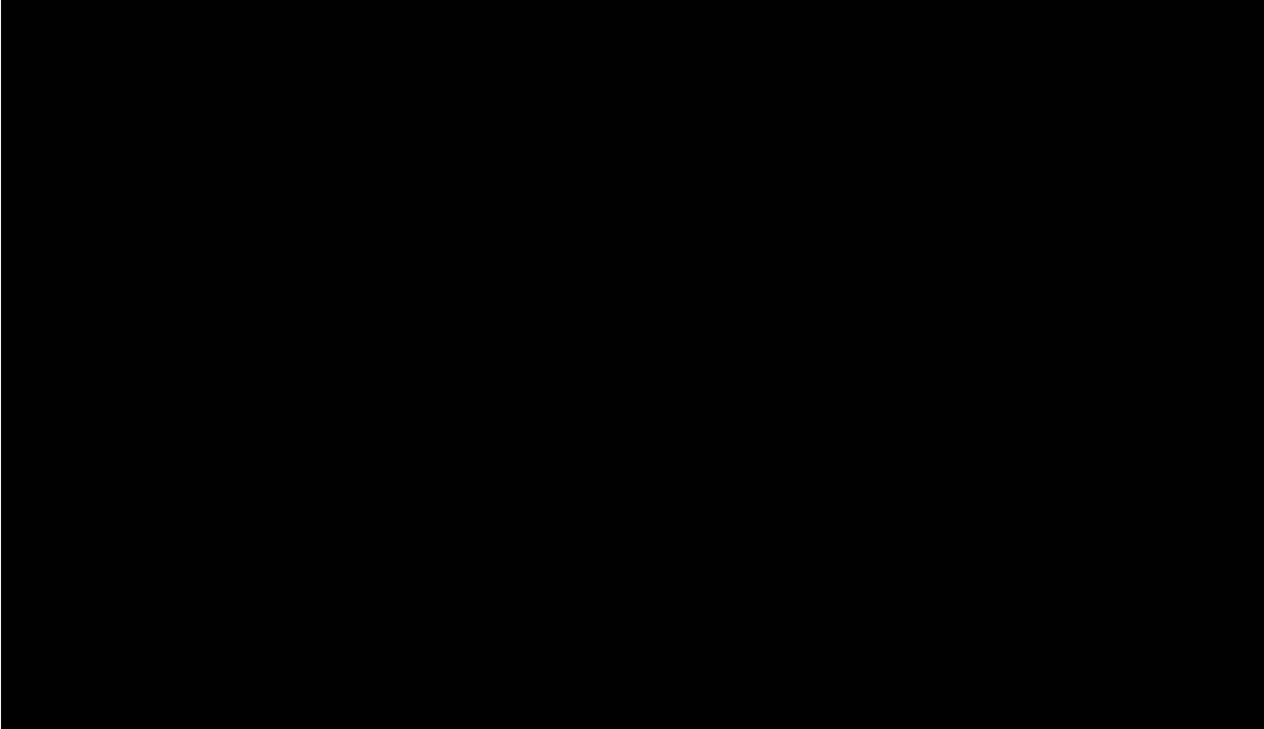
Pasientens allmenntilstand, vurdert etter ECOG-status, er veiledende for behandlingsvalg; i norsk klinisk praksis er det ikke uvanlig å behandle pasienter med ECOG 2 med immunterapi, men også yngre pasienter med ECOG 3 kan vurderes behandlet med immunterapi. Det forventes ellers at indikasjonen følges, og at den generelle maksimale behandlingstid for immunterapi i norsk klinisk praksis (inntil to år) vil gjelde.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene i intervensjonsarmen i ATTRACTION-3 fikk nivolumab administrert i henhold til godkjent preparatomtale (3). Pasientene fikk 240 mg nivolumab som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 2. uke, inntil sykdomsprogresjon, uhåndterbar toksisitet eller til samtykke ble trukket tilbake. Ved bivirkninger kunne nivolumab behandling utsettes eller tilbakeholdes. Dosereduksjon var ikke tillatt i ATTRACTION-3.

Pasienter kunne fortsette med nivolumab etter sykdomsprogresjon om utprøver vurderte videre behandling som hensiktsmessig.

Median behandlingsvarighet var 2,6 måneder (IQR: 1,0 – 6,1 måneder; min-max: 0,0 – 29,2 måneder), og median relativ doseintensitet var 100 % (IQR: 92 – 100 %) (8). KM-kurvene for behandlingsvarighet er vist i figur 2.



Figur 2 Kaplan-Meier kurver for behandlingsvarighet (DoT) for ITT-populasjonen fra ATTRACTION-3. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen har BMS lagt til grunn den anbefalte doseringen fra ATTRACTION-3, samt at behandlingsvarighet (DoT) tilsvarer det som ble observert blant populasjonen i intervensjonsarmen i ATTRACTION-3. DoT modelleres uavhengig av PFS, og det er benyttet ekstrapolering for å modellere hele modellens tidshorisont. Det brukes en relativ doseintensitet på 95 % for nivolumab, i motsetning til 100 % som er observert i studien. Dette har ingen effekt på kostnadene så lenge ingen deling av hetteglass antas.

Log-kumulativ hasardplott og Schoenfeld residualplott (se Appendiks 3: plott, figurer og tabeller) antyder at PH antagelsen ikke er oppfylt (Therneau-Grambsch test $p < 0,05$), og BMS har tilpasset parametriseringskurvene uavhengig av hverandre. Basert på AIC er spline normal 1 knute-funksjonen og spline odds 1 knute-funksjonen best tilpasset for henholdsvis nivolumab- og kjemoterapi-armen. I den helseøkonomiske modellen ligger, derimot, en spline normal 1 knute-funksjon til grunn for begge behandlingsarmene.

Tabell 6 AIC/BIC verdier for DoT – nivolumab-armen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Distribution	AIC	BIC
Spline normal 1 knot (3)	1072.62	+2.63
Weibull (1)	+0.71	1080.02
Spline normal 2 knots	+1.54	+7.51
Spline hazards 2 knots	+1.72	+7.70
Gamma (2)	+1.89	+1.18
Generalized gamma (5)	+2.64	+5.28
Spline hazards 1 knot	+2.67	+5.31
Spline odds 1 knot	+3.93	+6.56
Gompertz (4)	+5.34	+4.63
Spline odds 2 knots	+5.47	+11.44
Exponential	+11.22	+7.17
Log-logistic	+21.83	+21.12
Lognormal	+38.26	+37.55

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; DoT: Duration of therapy

Tabell 7 Estimert andel pasienter som fortsatt står på nivolumab-behandling ved ulike parametriseringsvalg. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Curve	Proportion in DoT							Median (months)	Mean (months)
		6-month (%)	1-year (%)	2-year (%)	3-year (%)	4-year (%)	5-year (%)	10-year (%)		
Nivolumab	ATTRACTION-3	25.8	10.1		--	--	--	--	2.56	--
	Spline normal 1 knot	26.1	9.4							
	Weibull	27.8	10.2							
	Spline normal 2 knots	25.5	9.5							
	Spline hazards 2 knots	25.7	9.7							
	Gamma	28.7	10.1	1.4	0.2	0.0	0.0	0.0	2.76	4.78
	Generalized gamma	27.5	10.2							
	Spline hazards 1 knot	27.6	10.2							
	Spline odds 1 knot	24.5	9.5							

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er fornuftig å legge behandlingsvarighet og dosering fra studien til grunn i modellen. I studien var det pasienter som fikk nivolumab i over to år (inntil 29 måneder), men klinikere

Legemiddelverket har konferert med mener at retningslinjer om maksimalt to års behandling med immunterapi også vil gjelde for denne indikasjonen. Den observerte behandlingens lengde fra studien legges til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse for best å reflektere det faktiske forholdet i kostnad-effekt-brøken, men det legges 2 års maksimal behandlingens lengde til grunn i budsjettanalysene. Siden det var få pasienter (1,4 %) som fikk nivolumab i over to år, ville en stoppregel i Legemiddelverkets hovedanalyse ha liten innvirkning på IKER. KM-data er nesten komplette og kunne ha vært brukt direkte, men BMS har valgt å parametrisere DoT i modellen og ekstrapolerer behandlingens lengde til de pasientene som fremdeles fikk nivolumab ved tidspunkt for datakutt. Siden data er modne, tillegges visuell og statistisk tilpasning stor vekt. Legemiddelverket velger, basert på statistisk tilpasning (AIC) og den forventede andel pasienter hver funksjon estimerer vil få behandling utover 2 år (se Tabell 7), å bruke gamma-funksjonen. Denne estimerer at 1,4 % av pasientene får behandling utover 2 år, og 0,2 % utover 3 år.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Handlingsprogrammet beskriver at docetaxel, paklitaxel og irinotecan gir bedre overlevelse enn beste støttebehandling/palliativ behandling (2). Klinikere Legemiddelverket har snakket med bekrefter at docetaxel og paklitaxel anses som likeverdige behandlingalternativ, og at irinotecan stort sett bare brukes ved adenokarsinom og ikke ved plateepitelkarsinom i spiserør, ettersom effekten er lite dokumentert.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparatorarmen i ATTRACTION-3 besto av utprøvers valg av enten docetaxel (31 %) og paklitaxel (69 %) og var i tråd med anbefalte doseringsregimer. Docetaxel og paklitaxel ble gitt inntil sykdomsprogresjon, uhåndterbar toksisitet eller til samtykke ble trukket tilbake. Ved bivirkninger kunne behandlingen utsettes, tilbakeholdes eller doseringen kunne reduseres. Pasientene i ATTRACTION-3 kunne fortsette med docetaxel eller paklitaxel etter sykdomsprogresjon, basert på utprøvernes skjønn.

Median behandlingsvarighet var 2,6 måneder (IQR: 1,2 – 4,2 måneder; min-max: 0,0 – 21,4 måneder), og median relativ doseintensitet var 81 % (IQR: 68 – 96 %) (8). KM-kurvene for behandlingsvarighet er vist i figur 2.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen er fordelingen av taksan som i ATTRACTION-3; 31 % av pasientene fikk docetaxel og 69 % av pasientene fikk paklitaxel. Det er også en mulighet å velge docetaxel og paklitaxel hver for seg i modellen, men Legemiddelverket har ikke vurdert disse analysene (se kap. 2.1).

Dosering, behandlingens lengde (DoT) og relativ doseintensitet er hentet fra ATTRACTION-3. Relativ doseintensitet er 85 % og 78 % for henholdsvis docetaxel og paklitaxel.

BMS vurderer at PH-antagelsen ikke er oppfylt (se kap. 3.2) og har tilpasset parametriseringskurvene for intervensjon og komparator uavhengig av hverandre. Basert på AIC (Tabell 8) er spline odds 1 knute-funksjonen best tilpasset for kjemoterapi-armen, men i den helseøkonomiske modellen er spline normal 1 knute-funksjon brukt.

Tabell 8 AIC/BIC verdier for DoT – kjemoterapi-armen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Distribution	AIC	BIC
Spline odds 1 knot (1)	906.61	916.62
Spline odds 2 knots (4)	+1.94	+5.27
Spline hazards 2 knots (5)	+2.10	+5.44
Spline normal 1 knot (2)	+2.18	+2.18
Spline normal 2 knots	+3.05	+6.38
Gamma	+10.44	+7.11
Weibull	+11.13	+7.79
Exponential (3)	+11.63	+4.95
Generalized gamma	+12.31	+12.31
Spline hazards 1 knot	+12.87	+12.87
Gompertz	+13.62	+10.28
Log-logistic	+25.47	+22.13
Lognormal	+57.66	+54.32

Abbreviations: AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; DoT: Duration of therapy

BMS mener at estimatene generert av de åtte beste parametriseringskurvene, basert på AIC-rangering (Tabell 9), for DoT ikke gir vesentlige forskjeller i langvarig DoT.

Tabell 9 Estimerte andeler pasienter som fortsatt mottar kjemoterapi utover studiens oppfølgingstid ved bruk av de ulike parametriseringsfunksjonene. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Curve	Proportion in DoT							Median (months)	Mean (months)
		6-month (%)	1-year (%)	2-year (%)	3-year (%)	4-year (%)	5-year (%)	10-year (%)		
Taxane-based chemotherapy	ATTRACTION-3	11.5	3.4	--	--	--	--	--	2.56	--
	Spline odds 1 knot	13.1	2.7	0.5	0.2	0.1	0.0	0.0	2.30	3.28
	Spline odds 2 knots	13.0	2.5	0.4	0.1	0.1	0.0	0.0	2.30	3.23
	Spline hazards 2 knots	13.3	2.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	2.30	3.21
	Spline normal 1 knot	14.3	2.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.30	3.18
	Spline normal 2 knots	14.1	2.6	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	2.30	3.22
	Gamma	15.9	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.30	3.21
	Weibull	16.1	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.30	3.22
	Exponential	16.6	2.8	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	2.30	3.21

Legemiddelverkets vurdering

Utrøvers valg av docetaksel eller paklitaksel som i studieprotokollen er i tråd med de norske behandlingsretningslinjene, og behandlingstid og –doseintensitet samsvarer med det som sees i klinisk praksis. Legemiddelverket har vurdert statistisk tilpasning til KM-dataene (AIC/BIC) og de ulike funksjonenes estimerte andeler pasienter som mottar behandling over tid, og velger å bruke gamma-funksjonen. Denne er den best tilpassete standardfunksjon og estimerer at ingen behandles med kjemoterapi utover 2 år. Valg av parametriseringsfunksjon for DoT betyr lite for modellens resultater (se kap. 4.2.2).

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Studieresultatene fra ATTRACTION-3s datakutt fra 12. november 2018 blir brukt i modellen. BMS har sendt inn noen resultater fra datakutt 25. mai 2020 som støtteinformasjon, men disse er ikke brukt i modellen. Med en minimum oppfølging på 17,6 måneder ved det første datakuttet, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med utrøvers valg av taksanbasert kjemoterapi. En oppsummering av effektdata fra ATTRACTION-3 vises i tabellen under.

Tabell 10 Oppsummering av effektdata fra ATTRACTION-3 etter datakutt fra 12. november 2018. Kilde (3).

	nivolumab (n = 210)	utprøvers valg (n = 209)
Total overlevelse^a		
Hendelser (%)	160 (76 %)	173 (83 %)
Hasard ratio (95 % KI) ^b		0,77 (0,62, 0,96)
p-verdi ^c		0,0189
Median (95% KI) (måneder)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
Objektiv responsrate^{d,e}	33 (19,3%)	34 (21,5 %)
(95 % KI)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Fullstendig respons	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Delvis respons	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabil sykdom	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Median varighet og respons (95 % KI) (måneder)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Progresjonsfri overlevelse^a		
Hendelser (%)	187 (89 %)	176 (84 %)
Median (95 % KI) (måneder)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Hasard ratio (95 % KI) ^b		1,1 (0,9, 1,3)

^a Basert på ITT analyse

^b Basert på en stratifisert proporsjonal hasard modell

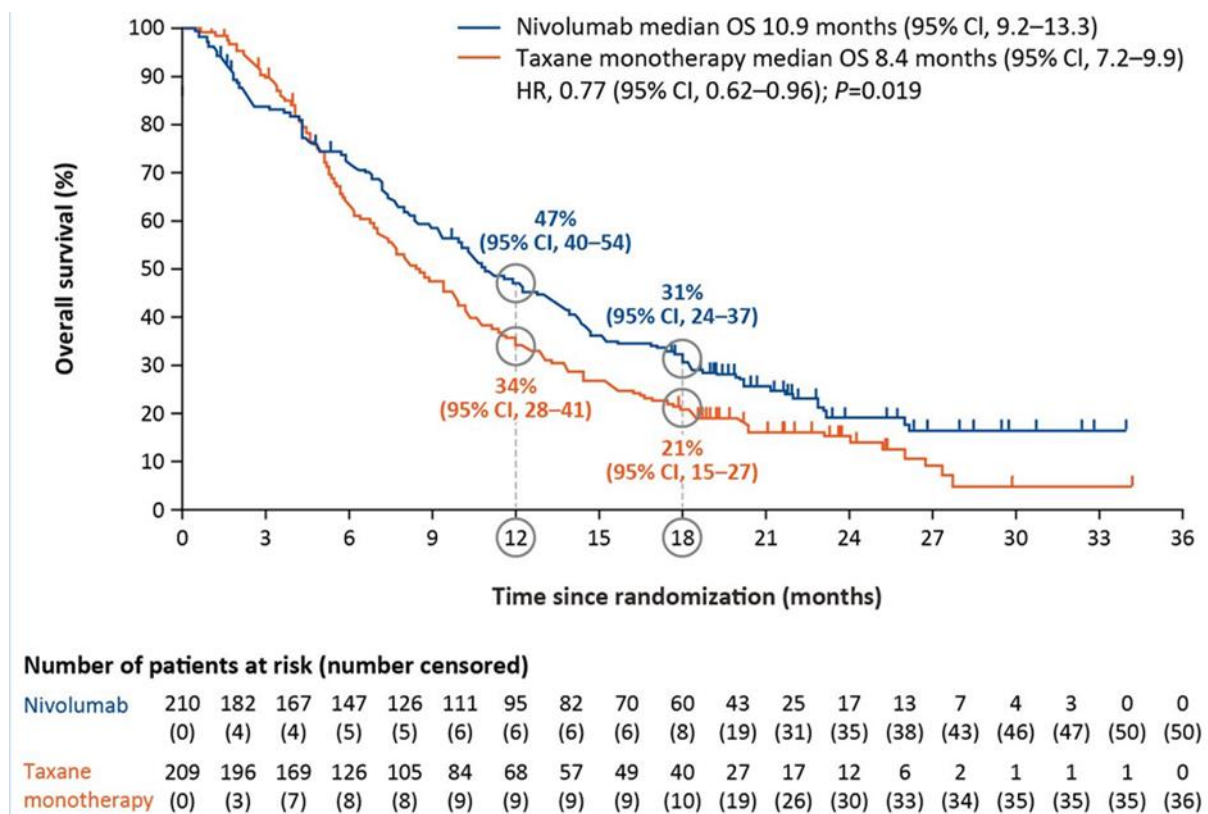
^c Baser på en stratifisert log-rank test

^d Basert på Response Evaluable Set (RES) analyse, n=171 i nivolumab-gruppen og n=158 i gruppen med utprøvers valg.

^e Ikke signifikant, p-verdi 0,6323

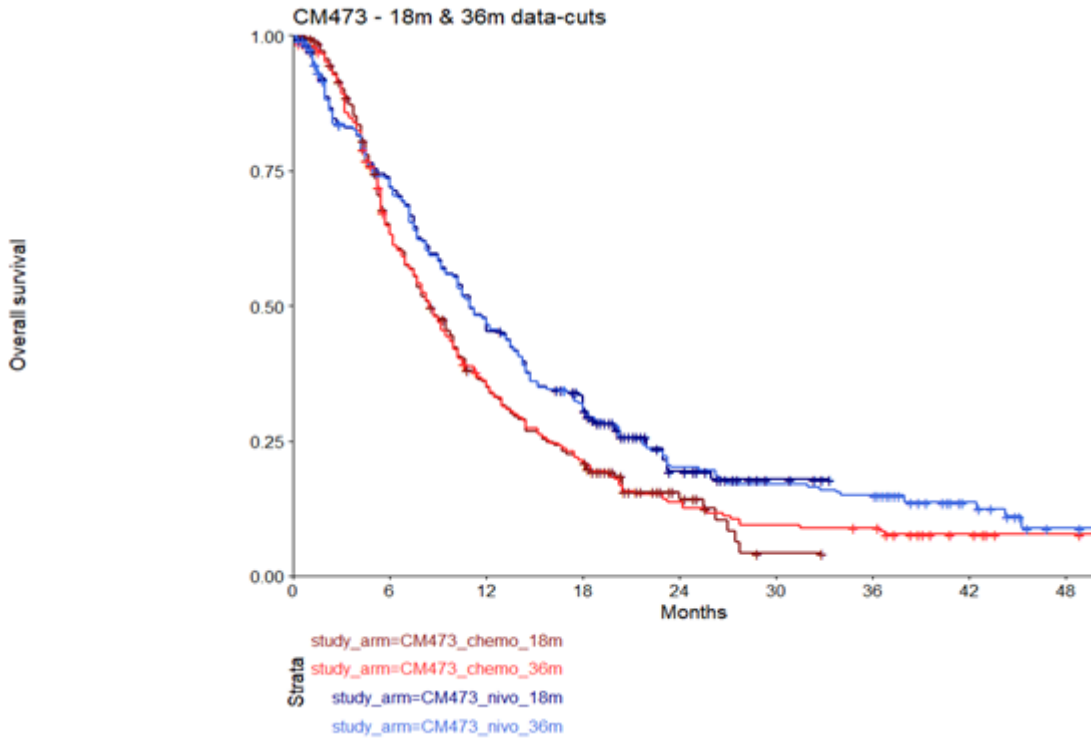
Totaloverlevelse (OS) (primært utfallsmål):

Totaloverlevelse var primærendepunkt i ATTRACTION-3. Median OS var 2,5 måneder lengre for nivolumab sammenlignet med kjemoterapi, henholdsvis 10,9 (95 % KI: 9,2 – 13,3) og 8,4 (95 % KI: 7,2 – 9,9) måneder. Hasard ratio (HR) var 0,77 (95 % KI: 0,62 – 0,96; p=0,019) (6). KM kurver er vist i figuren under.



Figur 3 Kaplan-Meier kurver for totaloverlevelse (OS) for ITT-populasjonen fra ATTRACTION-3, datakutt 12. november 2018. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Ved datakutt november 2018 var drøyt 30 % fremdeles igjen i nivolumab-armen uten hendelse/sensurert, og overlevelsesdataene er derfor ikke helt modne. Oppdaterte data fra senere datakutt (36 måneder etter randomisering) er sendt inn som støtteinformasjon og er illustrert i Figur 4, men er ikke inkludert i modellen.

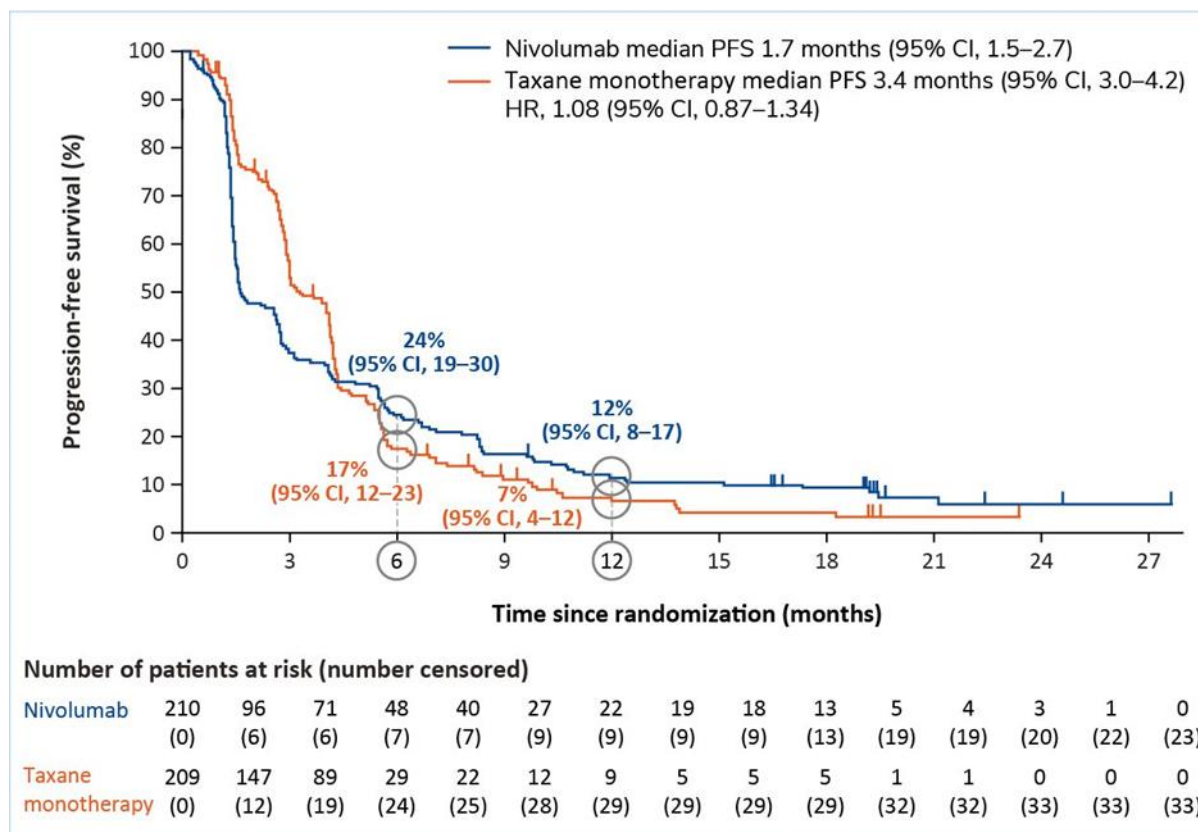


Figur 4 KM-data for totaloverlevelse (OS) fra første og andre datakutt. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

Progresjonsfri overlevelse var ett av de sekundære utfallsmålene i ATTRACTION-3, og ble definert som tid fra randomisering til første dokumenterte forekomst av progresjon eller død (uansett årsak).

Median PFS var 1,7 måneder lengre for kjemoterapi sammenlignet med nivolumab, henholdsvis 3,4 (95 % KI: 3,0 – 4,2) og 1,7 (95 % KI: 1,5 – 2,7) måneder (6). Det var ingen signifikant forskjell i PFS mellom behandlingsarmene. HR var 1,08 (95 % KI: 0,87 – 1,34) (6). KM-kurvene er vist i figur 5.



Figur 5 Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse (PFS) for ITT-populasjonen fra ATTRACTION-3, datakutt 12. november 2018. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons:

Utprøvert ORR var definert som antall pasienter som oppnådde enten CR (komplett respons) eller delvis respons (PR). ORR var 19 % hos pasienter behandlet med nivolumab, og 22 % hos pasienter behandlet med kjemoterapi, se tabellen under.

Median varighet av respons var 3 måneder lengre for nivolumab sammenlignet med kjemoterapi, henholdsvis 6,9 (95 % KI: 5,4 – 11,1) og 3,9 (95 % KI: 2,8 – 4,2) måneder.

Tabell 11 Antitumor aktivitet i ATTRACTION-3, datakutt 12. november 2018. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Nivolumab group, N=171^a	Chemotherapy group, N=158^a
Objective response	33 (19%; 95% CI, 14–26)	34 (22%; 95% CI, 15–29)
Best overall response^b		
Complete response	1 (1%)	2 (1%)
Partial response	32 (19%)	32 (20%)
Stable disease	31 (18%)	65 (41%)
Progressive disease	94 (55%)	51 (32%)
Not evaluable	13 (8%)	8 (5%)
Disease control	64 (37%; 95% CI, 30–45)	99 (63%; 95% CI, 55–70)
Median time to response, months	2.6 (IQR, 1.5–2.8)	1.5 (IQR, 1.4–1.7)
Median duration of response, months	6.9 (5.4–11.1)	3.9 (2.8–4.2)
Patients with ongoing response, n/N (%)	7/33 (21%) ^c	2/34 (6%) ^d

Abbreviations: CI, confidence interval; IQR, interquartile range.

Notes: Data are n (%) or n (%; 95% CI), unless stated otherwise.

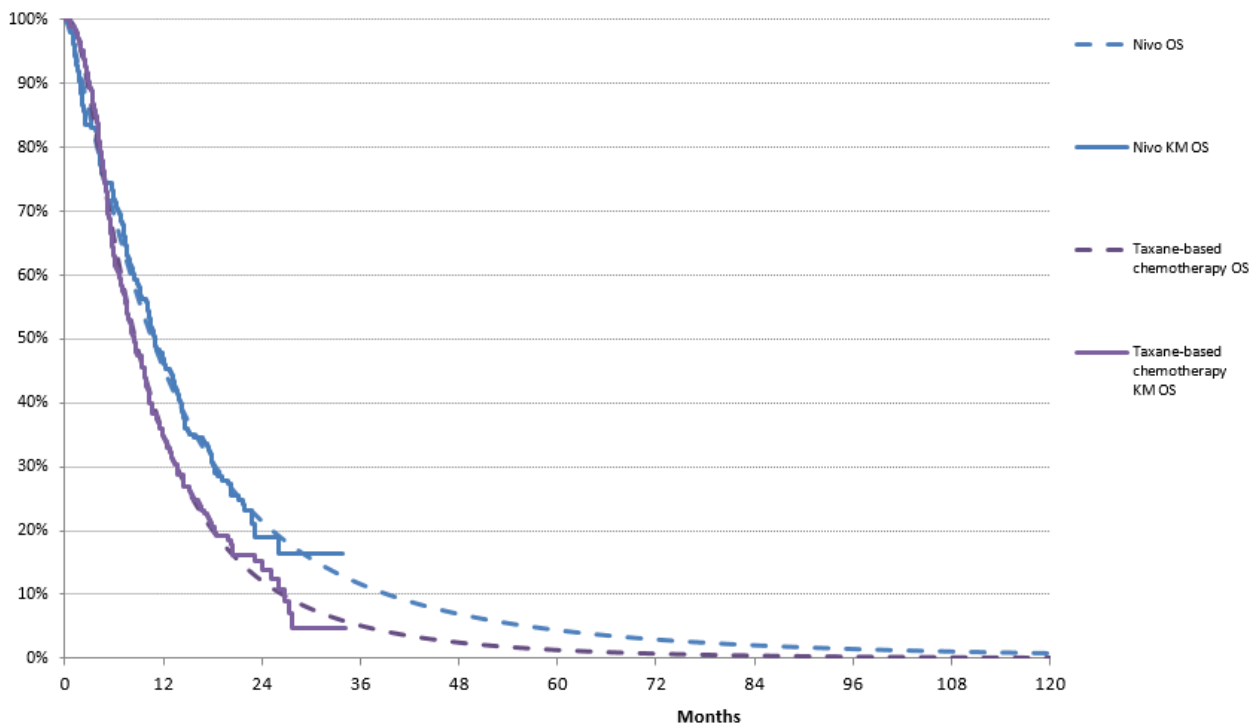
^aRandomly assigned patients who had target lesion measurements at baseline. ^bPercentages may not add up to 100% due to rounding. ^cOne patient with a complete response and six patients with a partial response. ^dTwo patients with a complete response.

Innsendt helseøkonomisk modell

Innsendt modell er basert på data fra første datakutt (18 måneder etter randomisering) og overlevelsesdata er ekstrapolert. BMS har inkludert standard parametriske funksjoner så vel som mer fleksible spline-funksjoner. For alle valg tilpasses kurvene KM-data fra dag 0. Spline-funksjonene er tilpasset med R-pakken *flexsurv*; programmets standardvalg for plassering av knutepunkter er brukt (jevnt fordelt etter kvantil avhengig av antall knutepunkter i funksjonen). BMS argumenterer med at spline-modellene gir bedre kurvetilpasning da de bedre fanger opp det bratte fallet tidlig i KM-kurvene og plataet mot slutten av kurvene. På spørsmål fra Legemiddelverket ettersendte BMS plott av hasardfunksjonene for OS sammen med de ulike parametriske funksjonene.

Totaloverlevelse

Log-kumulative hasardplott og Schoenfeld residualplott (se Appendiks 3: plott, figurer og tabeller) antyder at proporsjonal hasard (PH) antagelsen ikke er oppfylt (Therneau-Grambsch test $p < 0,05$), og BMS tilpasser derfor parametriseringskurvene uavhengig av hverandre. Valg av framskrivingsfunksjon er tatt med utgangspunkt i AIC-rangeringer, og BMS har valgt spline normal 1 knute-funksjon for nivolumab-armen og lognormal-funksjon for kjemoterapi-armen (se figur 6). For nivolumab-armen skiller mindre enn 4 poeng AIC-verdiene for samtlige parametriske funksjoner, og kurvene kan sies å være like godt tilpasset KM-kurvene. BIC straffer mer komplekse funksjoner og spline-funksjonene kommer dårligere ut; standard funksjonene ligger innenfor 4 poeng fra hverandre. For kjemoterapi-armen er det større variasjon i både AIC og BIC, der standardfunksjonene Weibull, Gompertz og eksponentiell kommer dårligst ut. De andre funksjonene har tilnærmet like god tilpasning (AIC). Se Appendiks 3: plott, figurer og tabeller for AIC/BIC verdier for OS i begge behandlingsarmene.



Figur 6 Ekstrapolering av OS fra ATTRACTION-3 i BMS sin base case. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

BMS har vurdert den kliniske plausibiliteten av de åtte beste framskrivingsfunksjonene og undersøkt om det er vesentlige forskjeller i OS-estimerer mellom de beste åtte parametriseringskurvene (basert på AIC-rangering) (se tabell 12). For nivolumab-armen ligger totaloverlevelsen ved 10 år mellom 0,0 og 2,8 %. For kjemoterapi er totaloverlevelsen ved 10 år mellom 0,0 og 1,0 %. Det fins ingen gode observasjonsstudier og registerdata for sammenlignbar pasientpopulasjon og BMS har fått kliniske eksperter til å vurdere plausibilitet.

Tabell 12 Forskjeller i OS-estimerer mellom de beste åtte parametriseringskurvene (basert på AIC-rangering). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Curve	Proportion in OS							Median (months)	Mean (months)
		6-month (%)	1-year (%)	2-year (%)	3-year (%)	4-year (%)	5-year (%)	10-year (%)		
Nivolumab	ATTRACTION-3	71.9	46.9	19.1	--	--	--	--	10.91	--
	Spline normal 1 knot	69.7	45.8	21.7	11.8	7.0	4.5	0.8	10.58	17.14
	Gamma	71.3	47.7	20.4	8.5	3.5	1.4	0.0	11.27	15.15
	Spline normal 2 knots	69.4	47.5	20.8	10.0	5.4	3.1	0.4	11.04	16.15
	Generalized gamma	69.6	46.0	21.6	11.0	5.9	3.4	0.3	10.58	16.35
	Weibull	71.2	48.0	20.4	8.3	3.2	1.2	0.0	11.27	15.05
	Spline hazards 1 knot	70.0	46.6	21.2	9.8	4.5	2.1	0.0	10.81	15.55
	Log-logistic	69.6	45.3	23.1	14.2	9.8	7.3	2.8	10.35	19.51
	Exponential	68.4	46.8	21.9	10.3	4.8	2.3	0.1	10.81	15.64
Taxane-based chemotherapy	ATTRACTION-3	63.0	34.4	15.1	--	--	--	--	8.38	--
	Log-normal	66.3	35.6	12.3	5.2	2.5	1.4	0.1	8.51	12.53
	Spline hazards 1 knot	66.1	34.7	12.8	5.4	2.4	1.1	0.0	8.28	12.38
	Log-logistic	67.2	34.4	11.9	5.7	3.3	2.2	0.6	8.51	12.97
	Spline odds 1 knot	66.2	34.1	13.4	7.2	4.5	3.1	1.0	8.28	13.86
	Spline normal 1 knot	66.1	35.5	12.5	5.4	2.7	1.5	0.2	8.51	12.63
	Generalized gamma	66.1	35.4	12.2	5.2	2.5	1.4	0.1	8.51	12.49
	Spline hazards 2 knots	65.6	35.1	12.7	5.1	2.1	0.9	0.0	8.28	12.27
	Spline odds 2 knots	65.8	34.8	13.0	6.6	4.0	2.7	0.8	8.28	13.52

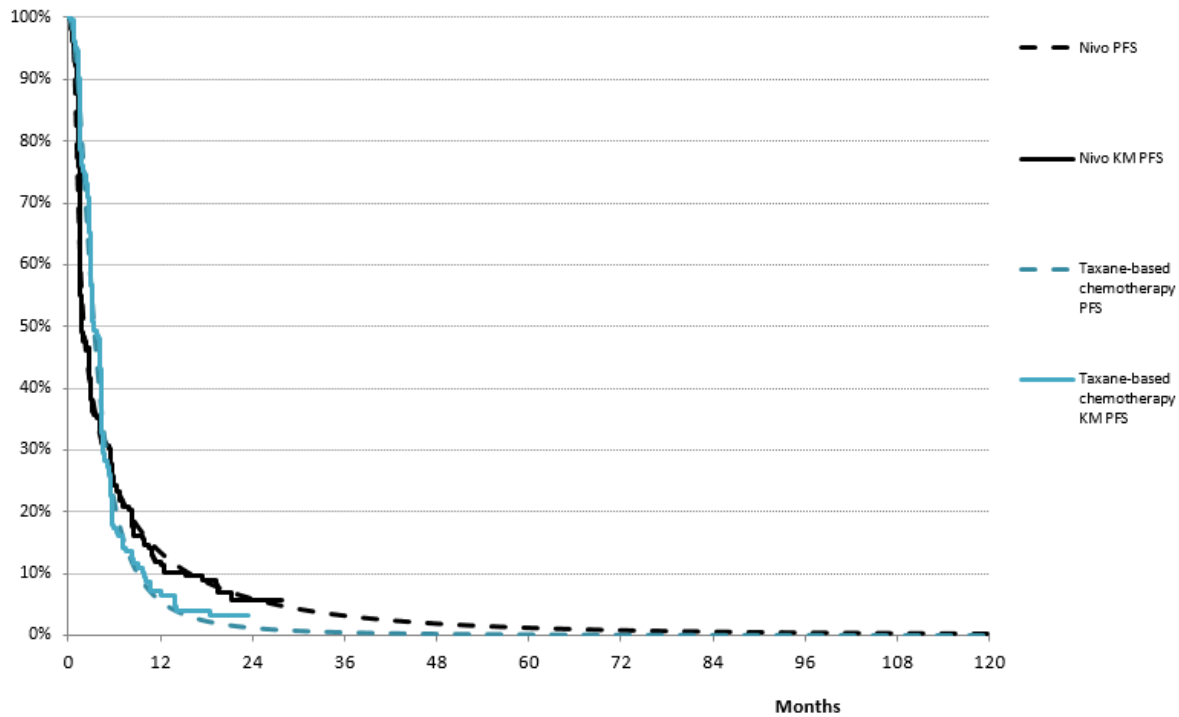
Legemiddelverkets vurdering – totaloverlevelse

Legemiddelverket er enig i vurderingen at proporsjonal hasard ikke er oppfylt, og de ulike virkningsmekanismene støtter opp under denne vurderingen. Legemiddelverket fikk tilsendt plott av hasardfunksjonen i KM-dataene; for begge armene viser hasardfunksjonen først økende og deretter avtakende hasard, men kurven er betydelig flatere for kjemoterapiarmen. Ikke-monotone funksjoner kan

derfor være best egnet ved fullparametrisering av dataene. Statistisk tilpasning (AIC/BIC; se Appendiks 3: plott, figurer og tabeller) er omtrent like god for alle de parametriske funksjonene, og vi har derfor lagt stor vekt på klinisk plausibilitet i valg av framskrivningskurver og overlapp med data fra siste datakutt. De kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med beskriver langtidsoverlevelse med standard kjemoterapi i andrelinje som usannsynlig, men viser til erfaring med immunterapi i beslektede felt og mener en mereffekt av nivolumab kan holde seg og gi en liten hale med langtidsoverlevende. I lys av disse tilbakemeldingene, mener Legemiddelverket at BMS' valg av parametriseringsfunksjoner er fornuftige for framskrivning av OS. Det er utfra innsendt dokumentasjon vanskelig å vurdere om *flexsurv*-programmets standardvalg for plassering av knutepunkt faktisk representerer de vendepunkter som finnes i den observerte hasarden for nivolumab. Ettersom den visuelle tilpasningen er så god og dataenes modenhet tillater stor vektlegging av statistisk tilpasning, velger Legemiddelverket likevel å beholde spline normal 1 knute-funksjon for nivolumab-armen. Vi godtar også lognormal-funksjon for kjemoterapi-armen. Med to ulike funksjoner og til dels umodne data, er det usikkerhet knyttet til om resultatene etter framskrivning er en konsekvens av funksjonenes egenskaper eller av reelle behandlingsforskjeller, selv om de samsvarer bra med resultatene fra siste datakutt. Legemiddelverket har derfor i en scenarioanalyse valgt å framskrive med lik funksjon (generalisert gamma) for begge armer. Generalisert gamma har like god statistisk og visuell tilpasning som spline normal 1 knute-funksjonen, men gir noe lavere overlevelsesestimater og fanger kanskje bedre opp tilnærmelsen mellom kurvene som de oppdaterte KM-dataene antyder (Figur 4). Overlevelsesestimaterne i komparatorarmen endrer seg ikke fra hovedanalysen (log-normal) (se tabell 12). Resultater fra scenarioanalysen er presentert i kapittel 4.2.3.

Progresjonsfri overlevelse

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var et sekundært endepunkt i ATTRACTION-3 og det ble ikke observert noen forskjell i PFS i studiens to armer; median PFS er numerisk bedre for kjemoterapi. Log-kumulativ hasardplott og Schoenfeld residualplott (se Appendiks 3: plott, figurer og tabeller) antyder at PH antagelsen ikke er oppfylt (Therneau-Gramsbsch test $p < 0,001$), og BMS har tilpasset parametriseringskurvene uavhengig av hverandre. Valg av framskrivningsfunksjon er tatt med utgangspunkt i AIC-rangeringer, og BMS har valgt spline hasard 2 knuter-funksjon for nivolumab-armen og log-logistisk-funksjon for kjemoterapi-armen. Se Appendiks 3: plott, figurer og tabeller for AIC/BIC verdier for PFS i begge behandlingsarmene.



Figur 7 Ekstrapolering av PFS fra ATTRACTION-3 i BMS sin base case. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

For PFS var det heller ikke mulig å validere plausibiliteten for framskrivningen. BMS mener at «landmark survival analysis» for PFS viser at det ikke var noen vesentlige forskjeller i langvarig PFS mellom de beste åtte parametriseringskurvene, basert på AIC-rangering (se tabell 13).

Tabell 13 Forskjeller i PFS-estimer mellom de beste åtte parametriseringskurvene (basert på AIC-rangering). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Curve	Proportion in PS							Median (months)	Mean (months)
		6-month (%)	1-year (%)	2-year (%)	3-year (%)	4-year (%)	5-year (%)	10-year (%)		
Nivolumab	ATTRACTION-3	24.2	11.9	5.6	--	--	--	--	1.68	--
	Spline hazards 2 knots	25.0	13.5	5.9	3.1	1.8	1.1	0.2	2.07	6.35
	Spline odds 2 knots	24.6	13.2	6.7	4.4	3.3	2.6	0.8	2.07	7.57
	Spline odds 1 knot	20.1	11.8	7.5	5.7	4.7	4.1	0.8	2.07	7.97
	Spline normal 1 knot	22.2	12.4	6.9	4.7	3.5	2.8	0.8	2.30	7.56
	Spline normal 2 knots	22.8	12.6	6.7	4.5	3.3	2.6	0.8	2.30	7.43
	Spline hazards 1 knot	20.8	11.5	7.0	5.1	4.0	3.3	0.8	2.30	7.71
	Generalized gamma	23.3	11.7	5.6	3.7	2.7	2.1	0.8	2.30	6.94
	Log-normal	25.1	9.5	2.5	1.0	0.5	0.3	0.0	2.76	5.06
Taxane-based chemotherapy	ATTRACTION-3	17.2	7.2	3.2	--	--	--	--	3.35	--
	Log-logistic	22.2	5.7	1.2	0.5	0.3	0.2	0.0	3.22	4.71
	Spline odds 1 knot	22.6	6.5	1.7	0.7	0.4	0.3	0.1	3.22	4.94
	Spline hazards 2 knots	21.3	7.0	2.4	1.1	0.6	0.3	0.0	3.22	5.10
	Spline normal 2 knots	22.0	7.2	2.1	0.9	0.4	0.3	0.0	3.22	5.02
	Spline hazards 1 knot	22.8	7.2	1.7	0.5	0.2	0.1	0.0	3.22	4.85
	Spline odds 2 knots	22.2	6.9	2.0	1.0	0.6	0.4	0.1	3.22	5.09
	Log-normal	24.4	5.8	0.7	0.2	0.0	0.0	0.0	3.45	4.61
	Generalized gamma	24.3	6.3	1.0	0.3	0.1	0.0	0.0	3.22	4.69

Legemiddelverkets vurdering – progresjonsfri overlevelse

BMS har ikke sendt inn plott av glattet hasardfunksjon for PFS og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert og brukt formen på denne i valg av parametriseringsfunksjon og framskriving. KM-kurvene for PFS

krysser ved ca 4,4 måneder og har overlappende konfidensintervall i hele oppfølgingsperioden. De fleste pasientene progredierer tidlig i studien (ca 70 % progrediert etter 4,5 måneder), og KM-kurvene bærer preg av at PFS er vurdert hver 6. uke med billeddiagnostikk. Legemiddelverket mener at selv om det ikke antas proporsjonal hasard bør PFS framskrives med funksjoner som gjenspeiler at PFS-kurvene følger hverandre.

Log-logistisk har statistisk best tilpasning i kjemoterapiarmen, men samtlige fleksible funksjoner samt log-normal og generalisert gamma har tilnærmet like god visuell og statistisk tilpasning (både AIC og BIC; se Appendiks 3: plott, figurer og tabeller). Spline hasard-funksjonen med 2 knutepunkt gir 2 års PFS nærmest punkttestimatet fra ATTRACTION, men alle funksjonene gir estimat godt innenfor konfidensintervallet. I nivolumab-armen er det noe større variasjon i funksjonenes visuelle og statistiske tilpasning; også her er det funksjoner som tar hensyn til endring i hasarden som har best tilpasning. Legemiddelverket støtter bruken av en mer fleksibel parametriseringsfunksjon, men som for OS er det vanskelig å vurdere om *flexsurv*-programmets standardvalg for plassering av knutepunkt faktisk representerer de vendepunkter som finnes i den observerte hasarden. Flere segment/knutepunkt i funksjonen, gir bedre tilpasning til KM-kurven. BMS påpeker og diskuterer selv risikoen for overtilpasning. Den lave andelen av progresjonsfrie pasienter ved datakutt (33 i kjemoterapiarmen og 23 i nivolumab-armen sensurert ved 18 måneders datakutt) sammen med relativt like langtids PFS-estimat generert av både standard parametriske funksjoner og spline-funksjoner, gir valg av parametriseringsfunksjon liten betydning for resultatene. Legemiddelverket bruker BMS' valg av parametriseringsfunksjon, spline hasard med 2 knutepunkt, i begge armene, og illustrerer i en scenarioanalyse effekten av å bruke standard parametriske log-normal-funksjon (se kap. 4.2.3).

Oppsummering av Legemiddelverkets vurderinger

Legemiddelverket godtar BMS' framskrivning av OS, spline normal 1 knute for nivolumab-armen og log-normal for kjemoterapiarmen. Vi har gjort følgende endringer i tråd med vurderingene over:

- Framskrivning av DoT er endret fra *spline normal 1 knute* til *gamma* for begge armer.
- Framskrivning av PFS er endret fra *spline hasard 2 knuter-funksjon* for nivolumab-armen og *log-logistisk-funksjon* for kjemoterapi-armen til *spline hasard 2 knuter-funksjon* i begge armene.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetspopulasjonen i ATTRACTION-3 besto av 209 og 208 pasienter i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen som hadde mottatt minst en dose studiebehandling. Median behandlingsvarighet var 2,6 måneder for begge behandlingene. Median relativ doseintensitet var 100 % (IQR: 92 – 100 %) for nivolumab, og 81 % (IQR: 68 – 96 %) for kjemoterapi. Forekomsten av behandlingsrelaterte bivirkninger som førte til seponering var 13,9 % i nivolumab-armen og 15,9 % i kjemoterapi-armen (6).

Tabell 14 Behandlingsrelaterte bivirkninger som oppsto hos pasienter som hadde mottatt minst en dose studiebehandling. Datakutt 12. november 2018. Kilde: (6).

	Nivolumab group (n=209)*				Chemotherapy group (n=208)*			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
All events	99 (47%)	33 (16%)	5 (2%)	0	65 (31%)	85 (41%)	46 (22%)	2 (1%)
Serious events	13 (6%)	16 (8%)	4 (2%)†	0	6 (3%)	31 (15%)	8 (4%)	2 (1%)
Events leading to discontinuation	10 (5%)	8 (4%)	0	0	6 (3%)	9 (4%)	3 (1%)	1 (<1%)
Events leading to death‡	0	2 (1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	2 (1%)
Events in 10% or more of treated patients in either group								
Rash	22 (11%)	1 (<1%)	0	0	29 (14%)	2 (1%)	0	0
Diarrhoea	20 (10%)	2 (1%)	0	0	18 (9%)	2 (1%)	0	0
Decreased appetite	14 (7%)	2 (1%)	0	0	46 (22%)	10 (5%)	0	0
Fatigue	14 (7%)	1 (<1%)	0	0	34 (16%)	9 (4%)	0	0
Malaise	9 (4%)	0	0	0	45 (22%)	0	0	0
Stomatitis	4 (2%)	1 (<1%)	0	0	24 (12%)	1 (<1%)	0	0
Nausea	4 (2%)	0	0	0	33 (16%)	1 (<1%)	0	0
Alopecia	3 (1%)	0	0	0	98 (47%)	0	0	0
Arthralgia	3 (1%)	0	0	0	20 (10%)	1 (<1%)	0	0
Neutrophil count decreased	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	17 (8%)	29 (14%)	30 (14%)	0
Anaemia	1 (<1%)	4 (2%)	0	0	30 (14%)	19 (9%)	0	0
White blood cell count decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	26 (13%)	32 (15%)	14 (7%)	0
Neutropenia	1 (<1%)	0	0	0	11 (5%)	18 (9%)	11 (5%)	0
Peripheral sensory neuropathy	1 (<1%)	0	0	0	46 (22%)	1 (<1%)	0	0
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	18 (9%)	4 (2%)	0
Neuropathy peripheral	0	0	0	0	21 (10%)	1 (<1%)	0	0

Data are n (%). *Patients who received at least one dose of the assigned treatment. †One case of grade 4 diabetic ketoacidosis was not reported before the data cutoff and therefore not captured here. ‡The deaths in the nivolumab group were due to interstitial lung disease and pneumonitis; the deaths in the chemotherapy group were due to pneumonia, spinal cord abscess, and interstitial lung disease. Some patient had adverse events lower than grade 5 that subsequently led to death.

Table 3: Summary of treatment-related adverse events

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene var utslett, diaré og nedsatt appetitt for nivolumab, og alopeci, redusert nøytrofiltall og redusert antall hvite blodceller for kjemoterapi (6). Grad 3-4 bivirkninger forekom hos 18 % og 63 % av pasientene for henholdsvis nivolumab og kjemoterapi. For grad 5 bivirkninger var dette henholdsvis 0 % og 1 % av pasientene (6).

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen inngår alle behandlingsrelaterte bivirkninger grad ≥ 3 med en insidens ≥ 5 % i minst en av armene. Hvordan bivirkningene forholder seg til behandlingsregime gjengis i tabell 15.

Tabell 15 Bivirkningsprofil ved alvorlighetsgrad ≥ 3 . Basert på dokumentasjon fra BMS.

	Bivirkninger av grad ≥ 3						
	Anemi	Nedsatt appetitt	Febrilt nøytropeni	Leukopeni	Nedsatt antall lymfocytter	Nøytropeni	Nedsatt antall hvite blodceller
Nivolumab	■	■	■	■	■	■	■
Kjemoterapi	■	■	■	■	■	■	■

Tap av helse relatert livskvalitet (nyttetap) og kostnader for behandling av bivirkninger er inkludert i modellen (se kapittel 3.4.3 og 4.1.2).

Legemiddelverkets vurdering

At taksanbasert kjemoterapi gir betydelig mer bivirkninger enn nivolumab monoterapi er velkjent. Frekvensen av bivirkninger samsvarer med det som er observert ved bruk i andre indikasjoner, og ingen nye bivirkninger ble observert ved bruk i denne indikasjonen. Legemiddelverket godtar innsendt modellering av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I ATTRACTION-3 ble pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) målt med EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D-3L, generisk instrument). EQ-5D-3L var et prespesifisert eksplorativt utfallsmål. Pasientene besvarte dette spørreskjemaet ved baseline, hver 6. uke mens behandlingen pågikk, og hver 12. uke etter behandlingsslutt.

HRQoL data ble samlet inn fra 374 pasienter som besvarte EQ-5D-3L ved baseline og minst én gang post-baseline (nivolumab, n = 186; kjemoterapi, n = 188). Svarprosenten var gjennomgående høy i begge behandlingsarmene mens pasientene var på behandling ($\geq 85\%$ mellom uke 1-42), men den ble lavere etter pasientene hadde avsluttet behandling.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen fra BMS er det brukt nyttevekter for helsetilstanden PFS og PD fra pasienter som besvarte EQ-5D-3L i ATTRACTION-3. En «mixed model approach» ble anvendt, og svarene er konvertert til nyttevekter ved hjelp av den befolkningsbaserte britiske tariffen fra Dolan et al. (9). I modellen er det lagt til grunn følgende nyttevekter i de ulike helsetilstandene:

Tabell 16 Nyttevekter i firmaet sitt base case. Kilde: (innsendt modell).

Progression-free		Progressed disease	
Utility	SE	Utility	SE
■	■	■	■

SE: standard feil.

I en scenarioanalyse er armspesifikke nyttevekter brukt i helsetilstanden PFS, mens en gjennomsnittsvekt er brukt i begge behandlingsarmene i helsetilstanden PD:

Tabell 17 Nyttvekter i en scenarioanalyse basert på armspesifikke nyttevekter i helsetilstanden PFS. Kilde: (innsendt modell).

	Progression-free		Progressed disease	
	Utility	SE	Utility	SE
Nivolumab	■	■	■	■
Taxane-based	■	■	■	■

SE: standard feil.

Nyttevektene er aldersjustert i modellen.

Det legges inn nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger i modellen. Bivirkninger av grad >3 som ble rapportert hos $\geq 5\%$ av pasientene i minst en av armene i ATTRACTION-3 er inkludert. Nyttetapsverdiene, som vist i tabell 18, er multiplisert med observert frekvens fra studien. Det antas at nyttetap knyttet til bivirkninger inntreffer kun i første syklus. Det totale nyttetapet som følge av bivirkninger er 0,004 og 0,068 for henholdsvis nivolumab og kjemoterapi.

Tabell 18 Nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger. Kilde: (innsendt modell).

Adverse Event	Utility decrement	SE	References
Anemia	0,125	0,01	Lloyd 2008
Decreased appetite			Assumed no decrement
Febrile neutropenia	0,131	0,01	Tam VC et al., 2013
Leukopenia			Assumption that if change on lab test and no symptoms - no decrement is observed.
Lymphocyte count decreased	0,09	0,01	Assumption, same as neutropenia, Nafees et al., 2008
Neutropenia/Neutrophil count decreased	0,090	0,01	Nafees et al., 2008
White blood cell count decreased			Assumption that if change on lab test and no symptoms - no decrement is observed.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er hentet direkte fra ATTRACTION-3, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D med britiske tariffer og justering for alder er også i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (10).

Legemiddelverket støtter at de samme nyttevektene blir brukt for begge behandlingsarmene i modellen, og Legemiddelverket godtar hensynyttevektene i BMS sin base case. En endring til armspesifikke nyttevekter for PFS har liten innvirkning på modellens resultat.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes nivolumab med taksanbasert kjemoterapi. Den aktuelle behandlingslinjen i analysen er andrelinjebehandling av inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Den innsendte helseøkonomiske analysen er en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en modell av typen «partitioned survival model». Modellen har en sykluslengde på 7 dager (1 uke). Modellen (se figur 8) består av tre gjensidig ekskluderende helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom:

- Progresjonsfri overlevelse (PFS). I dette stadiet har pasienten stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon. Alle pasientene starter i dette stadiet ved oppstart av modellen (år 0).
- Progresjon (PD). I dette stadiet har pasienten opplevd progresjon i sin sykdom.
- Død. Et absorberende stadium.



Figur 8 Illustrasjon over modellstruktur. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Pasientene må oppholde seg i et av de tre stadiene (helsetilstandene) til enhver tid, og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme stadium eller forflytte seg til et annet stadium. Dette gjelder ikke død som er et absorberende stadium (dvs. det er ikke mulig å forlate stadiet). Siden modellen er en «partitioned survival» modell, er andelen pasienter som til enhver tid er i hvert sykdomsstadium beregnet med hjelp av PFS- og OS-kurvene (se kapittel 3.4.1). Det er benyttet ekstrapolering av disse effektdata for å modellere hele modellens tidshorisont. DoT er modellert uavhengig av PFS. Dette er gjort for å ta hensyn til ulike tidspunkt for seponering av behandlingen. Behandling utover innledende utprøvervurdert progresjon var tillatt hos pasienter som fikk nivolumab uten rask progresjon, utprøvervurdert nytte, toleranse for behandling, stabil ytelsesstatus, og der behandling etter progresjon ikke ville forsinke en umiddelbar intervensjon for å forhindre alvorlige komplikasjoner assosiert med

sykdomsprogresjon (f.eks. hjernemetastase). Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand og summeres per behandlingsarm for en tidshorisont på 10 år. Helsenytt er modellert til å være knyttet til stadiene PFS og PD, mens behandlingkostnadene er knyttet til behandlingsvarighet (DoT). Hendelser som inntreffer er modellert til å skje halvveis ut i hver syklus.

Legemiddelverkets vurdering

Modelltypen er vanlig å benytte til å modellere langtkommen kreftsykdom. Modellen er relativt oversiktlig, men effekten av en endring fra uavhengig til avhengig (PH)-modellering kunne ikke undersøkes da denne forutsetningen ikke lot seg endre.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Modellen har en tidshorisont på 10 år. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten følger Legemiddelverkets retningslinjer (10). I tillegg er tidshorisonten på 10 år er rimelig, tatt i betraktning den aktuelle pasientpopulasjonens prognose.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader (input data)

- Legemiddelkostnader

Innsendt modell

Legemiddelprisene i firmaets base case er hentet fra Legemiddelverkets nettsider (11), og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maks. AUP) uten mva.:

Tabell 19 Legemiddelpriser (maks. AUP uten mva) for intervensjon og komparator i modellen.

Virkestoff	Styrke	Pakning	Kostnad per hetteglass (maks AUP uten mva) (NOK)
Nivolumab	10 mg/ml	1x4 ml	4 312
		1x10 ml	10 732
Docetaksel	20 mg/ml	1x1 ml	1 177
	80 mg/4 ml	1x4 ml	4 223
Paklitaksel	6 mg/ml	1x5 ml	1 046
		1x16,7 ml	3 427

Dosering av nivolumab, docetaksel og paklitaksel er i henhold til ATTRACTION-3 og preparatomtalene. I base case modellen er kroppsoverflate satt til 1,77 m². I en scenarioanalyse har BMS basert doseringene på høyde og vekt som observert i ATTRACTION-3. BMS har benyttet relativ doseintensitet, som observert i

ATTRACTION-3, for beregningene av legemiddelkostnadene til nivolumab, docetaxsel og paklitaxsel. Den relative doseintensiteten i modellen er 95 %, 85 % og 78 % for henholdsvis nivolumab, docetaxsel og paklitaxsel. Behandlingsvarighet er basert på DoT-data fra ATTRACTION-3 (se kapittel 3.4.1 for mer informasjon og framskrivning av disse dataene). Legemiddelkostnadene for nivolumab og docetaxsel inkluderes som en kostnad henholdsvis hver andre og tredje syklus (uke) i modellen. For paklitaxsel inkluderes disse hver syklus, med en pause i 1 uke etter hver 6. behandlingssyklus. Størrelsen på populasjonen i starten av hver syklus i modellen brukes til å beregne legemiddelkostnadene.

Det antas ingen deling av hetteglass (100 % svinn). Ifølge BMS er hetteglasskombinasjoner satt i modellen slik at det fører til den laveste kostnaden per behandlingssyklus. For nivolumab betyr dette at kostnaden per behandlingssyklus er basert på to 10-ml-hetteglass, og ett 4-ml-hetteglass. For docetaxsel og paklitaxsel er dette henholdsvis to 4-ml-hetteglass, og to 16,7-ml-hetteglass per behandlingssyklus. Tabell 20 viser behandlingskostnader per behandlingssyklus for intervensjon og komparator i modellen.

Tabell 20 Legemiddelkostnader per behandlingssyklus. Basert på dokumentasjon fra BMS oppgitt i NOK med maks AUP priser uten mva.

Virkestoff/behandlingsarm	Kostnad per behandlingssyklus per pasient (NOK)	Behandlingsvarighet i modellen
Nivolumab	25 777	DoT
Nivolumab	25 776	
Docetaxsel	8 446	DoT
Paklitaxsel	6 854	DoT
Kjemoterapi	7 349*	

* Basert på at 31 % av pasientene får docetaxsel og 69 % av pasientene får paklitaxsel i komparatorarmen.

DoT: duration on treatment; behandlingsvarighet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener beregningen av legemiddelkostnadene i modellen er rimelig. Vi mener det er en styrke at behandlingsvarigheten i modellen er basert på DoT data fra ATTRACTION-3 siden DoT tar hensyn til at behandling utover innledende utprøvervurdert progresjon var tillatt i motsetning til PFS. Forventet maksimal behandlingsslengde i norsk klinisk praksis er to år, og noe behandling utover progresjon, som observert i ATTRACTION-3, forventes. Studiens faktiske behandlingsslengde legges til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse for best å reflektere det faktiske forholdet i kostnad-effekt-brøken, men det legges 2 års maksimal behandlingsslengde til grunn i budsjettanalysene. Legemiddelverket baserer dessuten kostnadene for nivolumab per behandlingssyklus på ett 24-ml-hetteglass i stedet for to 10-ml-hetteglass, og ett 4-ml-hetteglass fordi 24-ml-hetteglass markedsføres i Norge. Dette fører til litt lavere kostnader for nivolumab (- 60 NOK per behandlingssyklus).

- **Administrasjonskostnader**

Innsendt modell

Det er inkludert administrasjonskostnader knyttet til infusjon av nivolumab, docetaxsel og paklitaxsel. I modellen er det lagt inn en administrasjonskostnad på 3 267 NOK per behandlingssyklus for intervensjons- og komparatorarmen. Denne enhetskostnaden inkluderer en kostnad knyttet til infusjon,

samt kostnader knyttet til tapt fritid for pasienten og en omsorgsperson. Det antas ingen forskjeller i tapt fritid mellom armene. Størrelsen på populasjonen i starten av hver syklus i modellen brukes til å beregne administrasjonskostnadene.

Legemiddelverkets vurdering

Siden det ikke antas forskjeller i tidsbruk for pasienter og pårørende mellom behandlingsarmene, legger Legemiddelverket en administrasjonskostnad på 3 039 NOK til grunn i sine egne analyser for å sikre konsistens med andre metodevurderinger. Ifølge Legemiddelverkets retningslinjer skal det i tilfeller der intervensjon og komparator medfører ulik behandlingstid og/eller reisetid, dokumenteres og eventuelle forskjeller i tidsbruk (for pasienter og ev. pårørende) kan estimeres og inkluderes i analysen (10).

Administrasjonskostnaden Legemiddelverket legger til grunn er basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (12).

- **Kostnader knyttet til helsestadiene**

Innsendt modell

Ressursbruk forbundet med oppfølging av pasientene og sykdommen er antatt å være lik mellom pasienter som får nivolumab og kjemoterapi (se tabell 21). Ressursbruken er imidlertid avhengig av om pasientene befinner seg i helsetilstanden PFS eller PD. Kostnadene knyttet til helsestadiene er halvsykluskorrigert. Basert på uttalelser fra kliniske eksperter har BMS estimert kostnader forbundet med sykdomsoppfølging til å være henholdsvis 399 NOK og 482 NOK per uke i helsetilstanden PFS og PD.

Tabell 21 Kostnader knyttet til helsestadiene «PFS» og «PD», per uke. Basert på dokumentasjon fra BMS.

	Ukentlig ressursbruk		Kostnad (NOK)	Kilde
	PFS	PD		
Legebesøk – spesialist	0,125	0,125	708	Normaltariff for fastleger 2017-2018, justert til 2020-pris
CT-undersøkelse	0,125	0,125	2 240	Aleris prislister 2020
Blodprøve	0,125	0,125	246	Normaltariff for fastleger 2019-2020
Strålebehandling	0	0,05	1 649	Innsatsstyrt finansiering 2020, DRG 851F
Totale kostnader knyttet til helsestadiene, per uke (NOK)				
PFS	399			
PD	482			

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at den ukentlige ressursbruken som beskrevet i tabellen over ligner det som ses i klinisk praksis per i dag, basert på uttalelser fra kliniske eksperter vi har kontaktet.

Tilbakemeldingene tilsier at det heller ikke vil være forskjeller mellom behandlingsarmene når det gjelder ressursbruk. Ved progresjon og avslutning av tumorrettet behandling henvises pasienter til palliativ oppfølging, og ressursbruken øker på grunn av hyppigere legebesøk og innleggelser. Legemiddelverket vurderer at disse kostnadene er inkludert som kostnader ved livets slutfase, som beskrevet under.

Enhetskostnadene betyr forholdsvis lite for resultatene av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en inngående vurdering av disse kostnadsestimatene.

- **Kostnader ved monitorering av behandling**

Innsendt modell

BMS har inkludert kostnader ved monitorering av behandling med nivolumab og kjemoterapi, som er presentert i tabellen under. Monitoreringskostnadene er halvsykluskorrigert. Dette betyr at kostnadene er beregnet på andelen pasienter som er i aktuelt stadium midt i syklusen, fremfor ved syklusstart.

Tabell 22 Kostnader ved monitorering, per uke. Basert på dokumentasjon fra BMS.

	Ukentlig ressursbruk		Kostnad (NOK)	Kilde
	Nivolumab	Kjemoterapi		
Legebesøk – spesialist	0,25	0,79	708	Normaltariff for fastleger 2017-2018, justert til 2020-pris
CT-undersøkelse	0,125	0,125	2 240	Aleris prisliste 2020
Leverfunksjonstest	0,25	0,79	174	Normaltariff for fastleger 2019-2020
Nyrefunksjonstest	0,25	0,79	174	Normaltariff for fastleger 2019-2020
Blodprøve	0,25	0,79	246	Normaltariff for fastleger 2019-2020
Totale kostnader ved monitorering, per uke (NOK)				
Nivolumab	325			
Kjemoterapi	1 032			

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at en inkludering av ressursbruk knyttet til legebesøk, CT-undersøkelse og blodprøve ved både monitorering av behandling og ved helsestadiene fører til dobbelttelling. Videre er det ikke plausibelt at pasienter som får kjemoterapi har > 3 ganger mer ressursbruk knyttet til monitorering av behandling enn pasienter som får nivolumab. Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter vi har kontaktet tilsier at oppfølging og ressursbruk er nokså lik selv om det tas noen ekstra blodprøver ved immunterapi. Eventuell ekstra ressursbruk knyttet til kjemoterapi blir dessuten tatt hensyn til i administrasjonskostnadene, og økt ressursbruk som følge av monitorering av komplikasjoner (bivirkninger) ved kjemoterapi sammenlignet med nivolumab blir tatt hensyn til i bivirkningskostnadene.

Legemiddelverket velger å ekskludere kostnader knyttet til monitorering av behandling.

- **Kostnader ved behandling av bivirkninger**

Innsendt modell

Det er inkludert kostnader til behandling av bivirkninger basert på forekomsten av grad ≥ 3 bivirkninger, som ble rapportert hos ≥ 5 % av pasientene i minst en av armene i ATTRACTION-3. Den modellerte frekvensen av hver enkelt bivirkning er basert på observerte data fra ATTRACTION-3. Takster fra

Innsatsstyrt finansiering er brukt som proxy for kostnadene relatert til de forskjellige bivirkningene, og ressursbruk knyttet til behandling er basert på uttalelser fra kliniske eksperter.

Tabell 23 Kostnader ved behandling av bivirkninger. Basert på dokumentasjon fra BMS.

Bivirkning	Kostnad per bivirkning (NOK)	Kilde
Anemi	3 939	Helsedirektoratet 2020. Innsatsstyrt finansiering, 2020: 816R transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer (interview with Norway KOL 2020)
Nedsatt appetitt	0	Antagelse: ingen kostnad
Febrilt nøytropeni	7 513	Helsedirektoratet 2020, DRG 980F ÖH (weight 0.164*45808 NOK)
Leukopeni	0	Antagelse: ingen kostnad
Nedsatt antall lymfocytter	3 315	Innsatsstyrt finansiering, 2017: DRG 916O poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse; + Normaltariff for fastleger 2019-2020, 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium (60 NOK). 706f Hematologisk analyse med celleteller (trombocytmåling, differensialtelling og MCV) (63 NOK)
Nøytropeni	7 513	Helsedirektoratet 2020, DRG 980F ÖH (weight 0.164*45808 NOK)
Nedsatt antall hvite blodceller	1 970	Innsatsstyrt finansiering, 2017: DRG 916O poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse)

Kostnaden ved behandling av bivirkninger, som er på 152 NOK og 4 960 NOK for henholdsvis nivolumab og kjemoterapi, inntreffer i første syklus. Kostnaden på 4 960 inkluderer også når pasienten forflytter seg fra PFS til PD.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar BMS sine kostnadsestimatene ved behandling av bivirkninger. Disse kostnadene har totalt sett liten betydning for resultatet i denne analysen, og estimatene er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket.

- **Kostnader etter progresjon**

Innsendt modell

I ATTRACTION-3 fikk 56,7 % av pasientene i nivolumab-armen og 55 % i taksan-armen etterfølgende behandling, inkludert kirurgi og radioterapi. Rundt halvparten av pasientene fikk en eller flere linjer medikamentell kreftbehandling etter progresjon. I nivolumab-armen fikk 47,6 % taksaner og 11,4 % fluoropyrimidin-basert kjemoterapi. Tilsvarende fikk 20,6 % i kjemoterapiarmen ytterligere taksanbehandling, 18,7 % fluoropyrimidin-basert kjemoterapi og 6,2 % fikk immunterapi. Ettersom de fleste pasienter fikk behandling med taksanbaserte regimer (docetaxel og paklitaxel), ble bare disse to behandlingsregimene inkludert i modellen (se tabell 24).

Tabell 24 Andel pasienter (i %) som får behandling med docetaxsel og paklitaxsel etter progresjon i begge behandlingsarmene i modellen. Basert på dokumentasjon fra BMS.

Fra	Til	Docetaxsel	Paklitaxsel
Nivolumab		19,7 %	33,6 %
Kjemoterapi		16,2 %	31,2 %

Kostnadene for medikamentell kreftbehandling etter progresjon består av legemiddelkostnader, administrasjonskostnader, kostnader ved monitorering, og kostnader ved behandling av bivirkninger, som beskrevet over. Behandlingsvarighet er basert på ATTRACTION-3, og er 2,92 og 3,51 måneder for henholdsvis docetaxsel og paklitaxsel. De totale kostnadene er 72 135 NOK og 65 750 NOK per pasient for henholdsvis nivolumab og kjemoterapi, og er modellert som en engangskostnad ved overgangen fra helsestadiet PFS til PD.

Legemiddelverkets vurdering

Klinikere har bekreftet at det er nesten ingen pasienter som får tredjelinjebehandling i dag, men at en innføring av nivolumab i andrelinje vil gi mulighet for å bruke docetaxsel eller paklitaxsel i tredjelinje.

- **Kostnader ved livets slutfase**

Innsendt modell

En engangskostnad på 57 959 NOK er lagt inn ved overgang til helsestadiet død. Kostnaden er basert på kostnadsestimatet benyttet i en tidligere metodevurdering av nivolumab (Opdivo) ved behandling av residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom (13), som er prisjustert til 2020. Denne engangskostnaden betyr lite for modellens resultat.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vil påpeke at Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase har blitt revidert i juni 2020, og at det estimeres at kostnaden for livets slutfase er 59 001 NOK. Legemiddelverket endrer engangskostnaden fra 57 959 til 59 001 NOK.

- **Oppsummering**

Legemiddelverket godtar de fleste kostnadsestimatene, men har gjort følgende endringer i tråd med vurderingene over:

- Kostnaden for nivolumab per behandlingssyklus baseres på ett 24-ml-hetteglass i stedet for to 10-ml-hetteglass, og ett 4-ml-hetteglass.
- Administrasjonskostnaden endres fra 3 267 til 3 039 NOK i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.
- Kostnader ved monitorering av behandling ekskluderes på grunn av mulig dobbelttelling.
- Kostnaden knyttet til behandling i livets slutfase endres fra 57 959 til 59 001 NOK i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra BMS' base case er vist i tabellen under. BMS har benyttet dagens maksimalpris (maks. AUP, ekskl. mva.) for alle legemidlene i analysen.

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

	Nivolumab	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	489 883	276 785	213 098
Totale QALYs	0,80	0,54	0,27
Totale leveår	1,37	1,03	0,35
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			805 014
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			617 647

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

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

- Framskrivning av DoT er endret fra *spline normal 1 knute* til *gamma* for begge armer
- Framskrivning av PFS er endret fra *spline hasard 2 knuter-funksjon* for nivolumab-armen og *log-logistisk-funksjon* for kjemoterapi-armen til *spline hasard 2 knuter-funksjon* i begge armene
- Nivolumabs kostnader per behandlingssyklus baseres på ett 24-ml-hetteglass i stedet for to 10-ml-hetteglass, og ett 4-ml-hetteglass.
- Administrasjonskostnaden er endret fra 3 267 til 3 039 NOK.
- Kostnader ved monitorering av behandling ekskluderes.
- Kostnaden knyttet til behandling i livets slutfase er endret fra 57 959 til 59 001 NOK.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i BMS sin basecase analyse.

Tabell 26 Endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i BMS sin basecase analyse.

Forutsetning	BMS' base case analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	IKER (kostnad per QALY) i NOK	Endring i IKER i NOK
Base case BMS	-	-	805 014	-
Framskrivning av DoT	Spline normal 1 knute i begge armer	Gamma i begge armer	794 889	- ca. 10 000
Framskrivning av PFS	Nivolumab: spline hasard 2 knuter Kjemoterapi: log-logistisk	Spline hasard 2 knuter i begge armer	818 325	+ ca. 23 000
Nivolumab kostnader per behandlingssyklus	2 x 10-ml-hetteglass + 1 x 4-ml-hetteglass	1 x 24-ml-hetteglass	815 737	- ca. 2 600
Administrasjonskostnad	3 267 NOK	3 039 NOK	815 052	- ca. 700
Kostnad ved monitorering av behandling	Inkluderes	Ekkluderes	843 936	+ ca. 29 000
Kostnad ved livets slutfase	57 959 NOK	59 001 NOK	843 854	- ca. 80
SLVs hovedanalyse (basert på maks AUP)	-	-	843 854	-

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maks. AUP uten mva.) for alle legemidlene i analysen.

Tabell 27 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Nivolumab	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	470 209	253 026	217 183
Totale QALYs	0,80	0,54	0,26
Totale leveår	1,37	1,03	0,35
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			843 854
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			629 488

I hovedanalysen er merkostnad for behandling med Opdivo (nivolumab) sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi ved å bruke maksimalpriser (maks AUP eks. mva):

- 844 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 629 000 NOK per vunnet leveår.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

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

- Legemiddelkostnad for nivolumab
- Legemiddelkostnad paklitaksel
- Administrasjonskostnad
- Diskonteringsrate for nytte

Scenarioanalyser

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

Tabell 28 Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse tall i NOK, basert på maks AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Hovedanalyse SLV	Endring	IKER (maks AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
Hovedanalyse SLV basert på maks AUP			843 854	████████
Framskrivning for OS	Nivolumab: spline normal 1 knute Kjemoterapi: lognormal	Generalisert gamma i begge armene	928 059 (+ ca. 84 000)	████████ (+ ca. ██████████)
Framskrivning for PFS	Spline hasard med 2 knuter for begge armene	Lognormal i begge armene	895 956 (+ ca. 52 000)	████████ (+ ca. ██████████)

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for behandling med Opdivo (nivolumab) sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi ved å bruke maksimalpriser (maks AUP eks. mva):

- 844 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 629 000 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Opdivo (nivolumab) sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi:

- ██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- ██████████ NOK per vunnet leveår.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 4,2 millioner NOK inkl. mva i det året med størst budsjettkonsekvens.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 5,1 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

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

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 OPPSUMMERING

Avansert eller tilbakevendende spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom behandles i dag kun palliativt med ulike former symptomlindring og/eller kjemoterapi til de pasientene som kan tåle det; det medisinske behovet for effektive behandlingsalternativer er stort. Immunterapi er et nytt behandlingsprinsipp i en sykdom med dårlig prognose og kort overlevelse, og nivolumab er den første godkjente andrelinjebehandlingen for denne typen spiserørskreft i Europa.

Legemiddelverket har vurdert nytte: Pasientene som fikk nivolumab hadde en liten overlevelsesgevinst (median 2,5 måneder) sammenlignet med pasientene som fikk kjemoterapi. Fordi prognosen er så dårlig, er dette resultatet vurdert som klinisk relevant. Resultater fra subgruppeanalysene gikk alle i favør av nivolumab, dog ikke alle var statistisk signifikante. Det var ingen gevinst sammenlignet med kjemoterapi for progresjonsfri overlevelse eller klinisk respons, men en numerisk høyre responsvarighet. Forekomsten av bivirkninger var noe lavere for nivolumab enn kjemoterapi; for grad 3-4 bivirkninger var forekomsten nesten dobbelt så høy i kjemoterapiarmen. EMA har, med støtte i data fra andre studier, konkludert med at effekten som i hovedstudien er målt i asiatiske pasienter, høyst sannsynlig også vil sees i europeiske pasienter. I hvilken størrelsesorden er ennå uvisst, og kan gi utslag i begge retninger på kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk: I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER om lag 844 000 NOK (maks. AUP uten mva). IKER basert på gjeldende LIS priser er [REDACTED] NOK. Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med nivolumab sammenlignet med dagens standardbehandling (taksanbasert kjemoterapi). Med listepriis for nivolumab (maks. AUP eks. mva) er merkostnad for legemiddel per pasient om lag 210 000 NOK. Det er få pasienter som er aktuelle for tredje linjebehandling i dag, men klinikere tror at taksanbasert kjemoterapi kan flyttes til tredje linje ved innføring av nivolumab i andre linje.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet: OSCC er en alvorlig sykdom, og siden OSCC oftest blir diagnostisert sent i forløpet når kurativ reseksjon ikke er mulig, er prognosen dårlig. Tall fra Kreftregisteret viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter med fjernmetastaser var under 5 % i perioden 2013-2017. Legemiddelverket har beregnet at alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 14 - 16 QALY avhengig av hvilken gjennomsnittsalder man legger til grunn.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet: De to viktigste usikkerhetsmomentene i analysene våre er overførbarhet av resultater fra en asiatisk pasientpopulasjon til en norsk pasientpopulasjon, og modenhet av OS-data. Legemiddelverket har fått validert øvrige demografiske parametre og pasientpopulasjonen anses å være representativ for norsk klinisk praksis. EMA poengterer i sin utredning at en søknad om en tilsvarende indikasjon utvidelse for en annen PD-1-hemmer ble trukket fordi effektdata for en mer europeisk populasjon ikke var gode nok. Det er derfor vanskelig å anslå hvordan relative effektestimater kan påvirkes av overførbarhetsutfordringen. OS-data er relativt modne, og usikkerheten knyttet til framskriving er forsøkt illustrert med et utvalg scenarioanalyser. Legemiddelverket konkluderer med at

utslagene er små og usikkerheten relativt liten. Differansen i IKER mellom scenariene vi anser som mest sannsynlige er ca. 84 000 NOK.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger: Med utgangspunkt i at det vil være cirka 15 pasienter årlig som er aktuelle for behandling med nivolumab har Legemiddelverket estimert en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 5,1 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret basert på maks AUP. Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 12-02-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Tove Ragna Reksten
Kristie van Lieshout

REFERANSER

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2020.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft 2020 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserorskreft-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20pasienter%20med%20spiser%C3%B8rskreft.pdf/_attachment/inline/0818e970-6fc3-4db7-b512-43eabcf3a81d:517cd6f931bc02720bf162a9d26b3e8e90f98aed/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20pasienter%20med%20spiser%C3%B8rskreft.pdf].
3. European Medicines Agency. Preparatomtale Opdivo 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf].
4. European Medicines Agency. Preparatomtale Paclitaxel Accord 2020 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-6092.pdf>].
5. European Medicines Agency. Preparatomtale Docetaxel Accord 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_no.pdf].
6. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. 2019;20(11):1506-17.
7. Pelosof L, Saung MT, Donoghue M, Casak S, Mushti S, Cheng J, et al. Benefit-Risk Summary of Nivolumab for the Treatment of Patients with Unresectable Advanced, Recurrent, or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Prior Fluoropyrimidine- and Platinum-Based Chemotherapy. The oncologist. 2020.
8. European Medicines Agency. Assessment report. Opdivo. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
9. Dolan PJMc. Modeling valuations for EuroQol health states. 1997:1095-108.
10. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2005.2020.pdf>].
11. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk 2020 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>].
12. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
13. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Nivolumab ved behandling av residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom 2017 [Available from:

<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab%20Hodgkin%20hurtig%20metodevurdering%20sladdet.pdf>.

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

15. Kreftregisteret. Kreft i spiserør og magesekk 2020 [Available from:

<https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/kreft-i-spiseror-og-magesekk/>.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med taksanbasert kjemoterapi.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunkt for pasienter med metastatisk/utbredt OSCC i Norge er ca. 70 år, basert på uttalelser fra norske kliniske eksperter. Om lag 43 % av pasientene i ATTRACTION-3 var mellom 65-75 år, og cirka 10 % av pasientene var ≥ 75 år. I den helseøkonomiske modellen er alderen 64 år benyttet i tråd med gjennomsnittsalderen i studien. Legemiddelverket vurderer at gjennomsnittsalder fra studien og modellen samsvarer med alder for de pasientene som er aktuelle for andrelinjebehandling i Norge i dag, siden pasientene som tåler kjemoterapi er noe yngre enn gjennomsnittet. Legemiddelverket antar imidlertid også at det er aktuelt å gi nivolumab til pasienter som i dag er uaktuelle for andrelinjebehandling på grunn av høyere alder eller dårligere allmenntilstand. Legemiddelverket velger derfor å bruke alderen 64 år i den helseøkonomiske modellen, men velger å beregne absolutt prognosetap (APT) for et intervall med alderen 64-68 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre³. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁴. Tabell 2 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

³ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁴ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 1 Beregnet alvorlighetsgrad.

Alder	A	64 - 68
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	14,2 - 17,0
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	0,6
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,6 - 16,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 14 - 16 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁵ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁶ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem *et al*⁷. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁸, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁹.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (14), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁰ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹¹ av rådata fra Stavem *et al*¹². For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹³. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁵ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁶ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

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

⁸ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁰ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹¹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹² Stavem- personlig kommunikasjon

¹³ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Tabell 2 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning.

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

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

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

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

6.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Legemiddelverket anslår at antallet pasienter som vil være aktuelle for behandling med nivolumab etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi er rundt 15 pasienter årlig (se tabell 1).

Tabell 1 Antatt pasientstørrelse relevant for behandling med nivolumab (Opdivo) etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi

		Antall pasienter	Kilde
[1]	Antall pasienter diagnostisert med spiserørskreft (årlig)	313	Antall nye tilfeller av spiserørskreft i 2019 ifølge Kreftregisteret (15)
[2]	Antall pasienter med OSCC	78	25 % av [1] ifølge Handlingsprogrammet (2)
[3]	Antall pasienter med OSCC i avansert stadium (metastatisk og utbredt sykdom) ved diagnositidspunkt	20	25 % av [2] ifølge kliniske eksperter
[4]	Antall pasienter som er aktuelle for førstelinjebehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi	14	70 % ^A av [3] ifølge kliniske eksperter
[5]	Antall pasienter som er aktuelle for andrelinjebehandling med dagens standardbehandling	12	60 % ^A av [4]. I tillegg er det noen pasienter med residiv etter førstelinjebehandling (tilbakevendt OSCC) hvert år.
[5b]	- Antall pasienter med metastatisk/utbredt OSCC som vil være aktuelle for andrelinjebehandling med nivolumab	11	Nesten alle vil være aktuelle for behandling med nivolumab ifølge kliniske eksperter
[6]	Antall pasienter som er uaktuelle for andrelinjebehandling med dagens standardbehandling	6	40 % av [4] ifølge kliniske eksperter
[6b]	- Antall pasienter som ikke tåler andrelinjebehandling i dag, men vil være aktuelle for andrelinjebehandling med nivolumab	4	65 % ^A av [6] ifølge kliniske eksperter
Totalt antall pasienter som er aktuelle for nivolumab		15	[5b] + [6b]

A: for andelene klinikerne har anslått forskjellig, har Legemiddelverket brukt et gjennomsnitt: [4] 50-90 %, [5] 50-70 %, og [6b] 50-80 %.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Opdivo (nivolumab) og konkurrerende legemidler i de første fem årene er presentert i tabell 2. Dette gjelder for situasjonen der Opdivo (nivolumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 3. År

1 er første fulle kalenderår etter innføring. Legemiddelverket har antatt likt antall pasienter hvert år. Dette er en forenkling.

Tabell 2 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Opdivo og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Opdivo tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	15	15	15	15	15
Kjemoterapi	1	1	1	1	1

Tabell 3 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Opdivo og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Opdivo IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab)	0	0	0	0	0
Kjemoterapi	12	12	12	12	12

6.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger som følge av:

- Kun legemiddelkostnader av Opdivo, docetaxel og paklitaxel etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi (spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett)
- legemiddelkostnader før og etter sykdomsprogresjon, administrasjonskostnader, oppfølging og monitorering av sykdommen, behandling av bivirkninger, og kostnader ved livets slutfase (spesialisthelsetjenestens totale budsjett).

Kostnadene per pasient er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse, bortsett fra at det legges 2 års maksimal behandlingstid til grunn for nivolumab. Klinikere Legemiddelverket har konferert med mener at retningslinjer om maksimalt to års behandling med immunterapi også vil gjelde for denne indikasjonen. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert.

Tabell 4 viser legemiddelkostnadene per pasient per år når Opdivo (nivolumab) blir tatt i bruk, mens tabell 5 viser legemiddelkostnadene dersom metoden ikke blir tatt i bruk. Legemiddelkostnadene inkluderer kun kostnader av Opdivo, docetaxel og paklitaxel etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi (dvs. kostnader før sykdomsprogresjon).

Tabell 4 Legemiddelutgifter (i NOK Maks AUP inkl. mva) per pasient per år – dersom Opdivo (nivolumab) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	314 565	38 004	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		314 565	38 004	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			314 565	38 004	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				314 565	38 004
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					314 565

Tabell 5 Legemiddelutgifter (i NOK maks AUP inkl. mva) per pasient per år – dersom Opdivo (nivolumab) IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	94 082	1 675	26	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		94 082	1 675	26	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			94 082	1 675	26
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				94 082	1 675
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					94 082

6.3 BUDSJETTVERKNING

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for Opdivo, docetaksel og paklitaksel før sykdomsprogresjon (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) vises i tabell 6.

Tabell 6 Legemiddelkostnader (NOK) før sykdomsprogresjon. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) får refusjon	4 812 559	5 384 287	5 384 314	5 384 314	5 384 314
Opdivo (nivolumab) ikke refundert	1 128 982	1 149 087	1 149 405	1 149 410	1 149 410
Budsjettvirkning av anbefaling	3 683 577	4 235 200	4 234 909	4 234 904	4 234 904

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 4,2 millioner NOK inkl. mva i det året med størst budsjettkonsekvens.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

De estimerte samlede budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader før og etter sykdomsprogresjon, administrasjonskostnader, oppfølging og monitorering av sykdommen, behandling av bivirkninger, og kostnader ved livets slutfase er presentert i tabellen under.

Tabell 7 Forventet samlet budsjettvirkning av Opdivo (nivolumab) ved aktuell indikasjon. Oppgitt i NOK, Maks AUP inkl. mva, uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Opdivo (nivolumab) får refusjon	7 085 631	8 148 613	8 339 811	8 432 954	8 484 866
Opdivo (nivolumab) ikke refundert	2 960 443	3 255 054	3 340 310	3 374 382	3 390 240
Budsjettvirkning av anbefaling	4 125 188	4 893 559	4 999 502	5 058 572	5 094 627

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 5,1 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

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

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

APPENDIKS 3: PLOTT, FIGURER OG TABELLER BRUKT I VURDERING AV PARAMETRISKE FUNKSJONER

Tabell 1 AIC/BIC verdier for OS – nivolumab-armen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Distribution	AIC	BIC
Spline normal 1 knot	1,202.80	+4.96
Gamma (2)	+0.55	+2.16
Spline normal 2 knots	+0.56	+8.87
Generalized gamma	+0.72	+5.68
Weibull (3)	+1.30	+2.92
Spline hazards 1 knot	+1.62	+6.58
Log-logistic (4)	+1.71	+3.33
Exponential (1)	+1.73	1207.88
Lognormal (5)	+1.97	+3.58
Spline odds 2 knots	+2.20	+10.50
Spline odds 1 knot	+2.67	+7.64
Gompertz	+3.32	+4.94
Spline hazards 2 knots	+3.43	+11.74

Abbreviations: AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; OS: Overall survival

Tabell 2 AIC/BIC verdier for OS – kjemoterapi-armen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Distribution	AIC	BIC
Lognormal (1)	1,181.52	1,188.21
Spline hazards 1 knot (3)	+0.52	+3.86
Log-logistic (2)	+1.66	+1.66
Spline odds 1 knot (4)	+1.77	+5.11
Spline normal 1 knot (5)	+1.95	+5.29
Generalized gamma	+2.00	+5.34
Spline hazards 2 knots	+2.45	+9.14
Spline odds 2 knots	+3.40	+10.09
Spline normal 2 knots	+3.50	+10.18
Gamma	+3.60	+10.29
Weibull	+11.65	+11.65
Gompertz	+18.42	+18.42
Exponential	+33.00	+33.00

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; OS: Overall survival

Tabell 3 AIC/BIC verdier for PFS – nivolumab-armen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

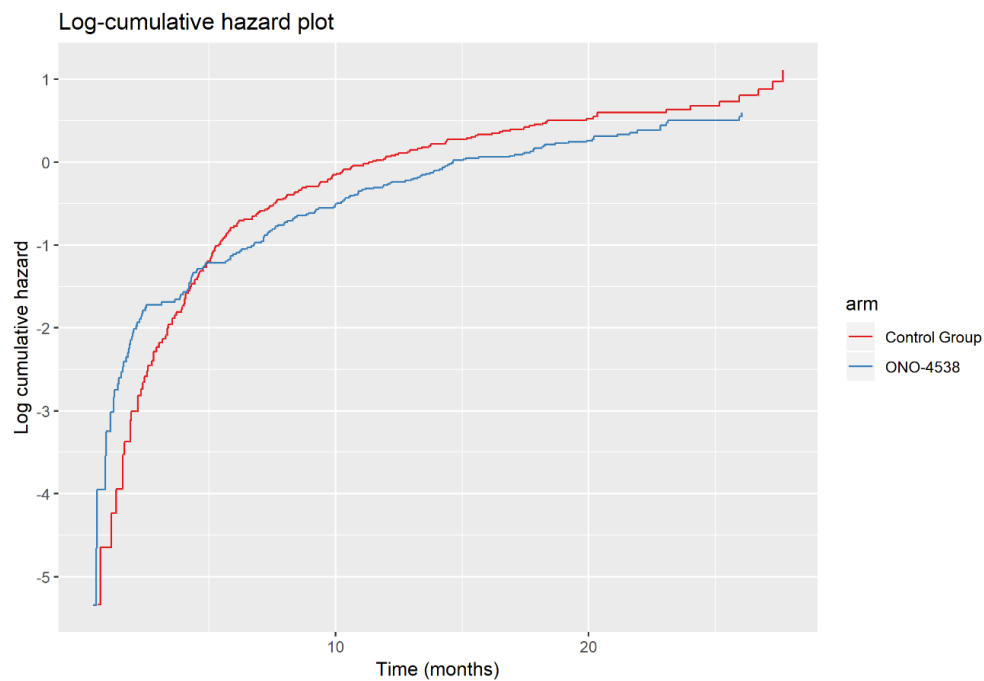
Distribution	AIC	BIC
Spline hazards 2 knots (1)	874.82	888.20
Spline odds 2 knots (2)	+5.36	+5.36
Spline odds 1 knot (3)	+16.39	+13.04
Spline normal 1 knot (4)	+19.15	+15.80
Spline normal 2 knots	+21.77	+21.77
Spline hazards 1 knot (5)	+24.71	+21.37
Generalized gamma	+27.64	+24.29
Lognormal	+53.89	+47.19
Log-logistic	+53.91	+47.22
Gompertz	+86.01	+79.31
Weibull	+115.55	+108.85
Exponential	+118.32	+108.28
Gamma	+120.07	+113.38

Abbreviations: AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; PFS: Progression-free survival

Tabell 4 AIC/BIC verdier for PFS – kjemoterapi-armen. Kilde: (innsendt dokumentasjon)

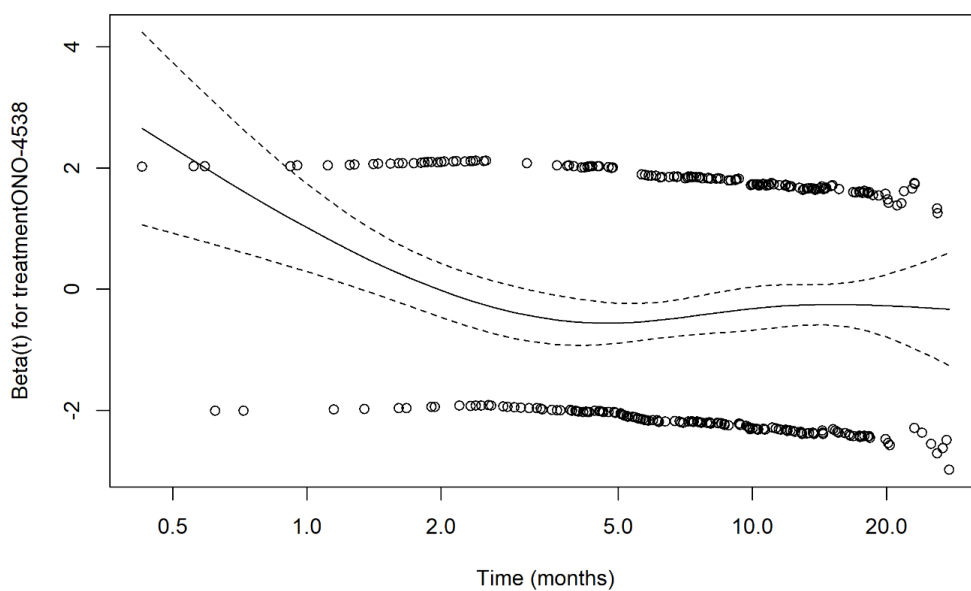
Distribution	AIC	BIC
Log-logistic (1)	849.27	855.95
Spline odds 1 knot (3)	+1.27	+4.61
Spline hazards 2 knots (5)	+1.71	+8.40
Spline normal 2 knots	+2.43	+9.12
Spline hazards 1 knot (4)	+2.44	+5.78
Spline odds 2 knots	+3.00	+9.69
Lognormal (2)	+3.60	+3.60
Generalized gamma	+5.08	+8.42
Spline normal 1 knot	+5.25	+8.59
Gamma	+27.42	+27.42
Weibull	+41.48	+41.48
Exponential	+59.31	+55.96
Gompertz	+60.99	+60.99

Abbreviations: AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; PFS: Progression-free survival



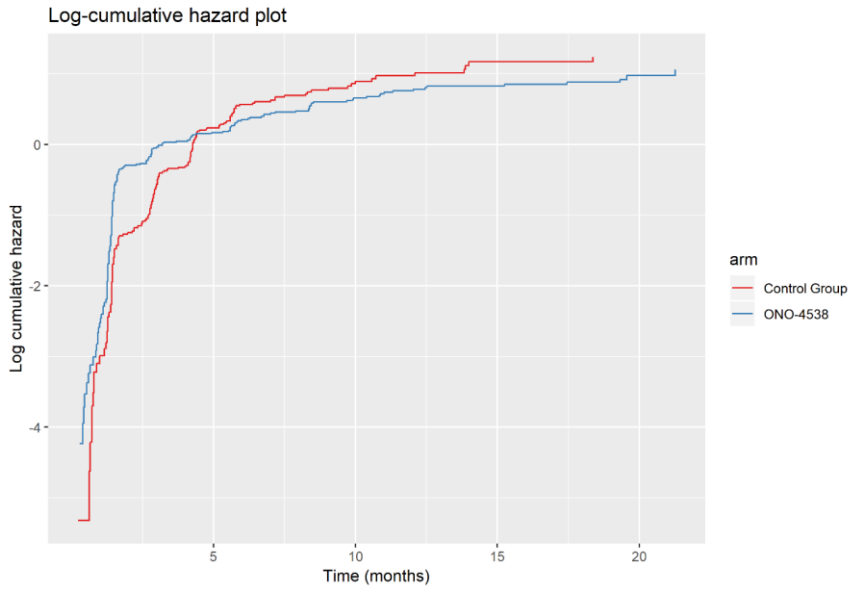
Figur 1 Logkumulativ hasardplott for OS fra ATTRACTION-3 (ITT-populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Abbreviations: ITT: Intention-to-treat; OS: Overall survival



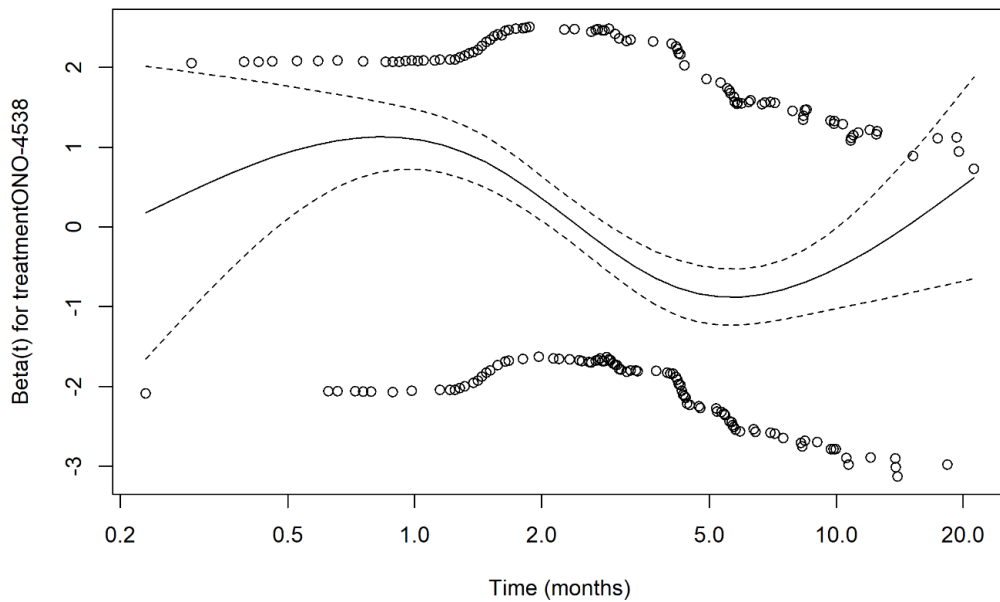
Figur 2 Plot basert på Schoenfeld residualer for OS fra ATTRACTION-3 (ITT-populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Abbreviations: ITT: Intention-to-treat; OS: Overall survival



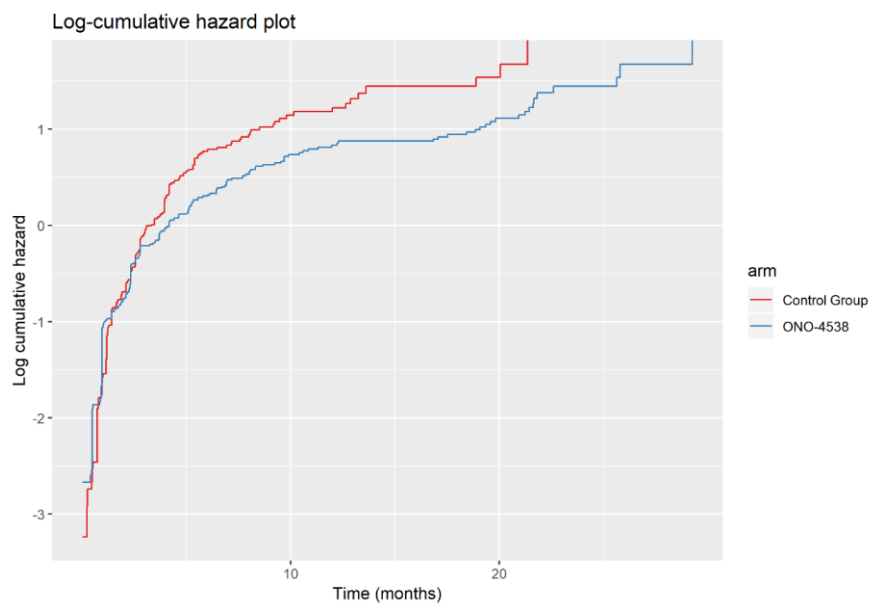
Figur 3 Logkumulativ hasardplott for PFS fra ATTRACTION-3 (ITT-populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Abbreviations: ITT: Intention-to-treat; PFS: Progression-free survival



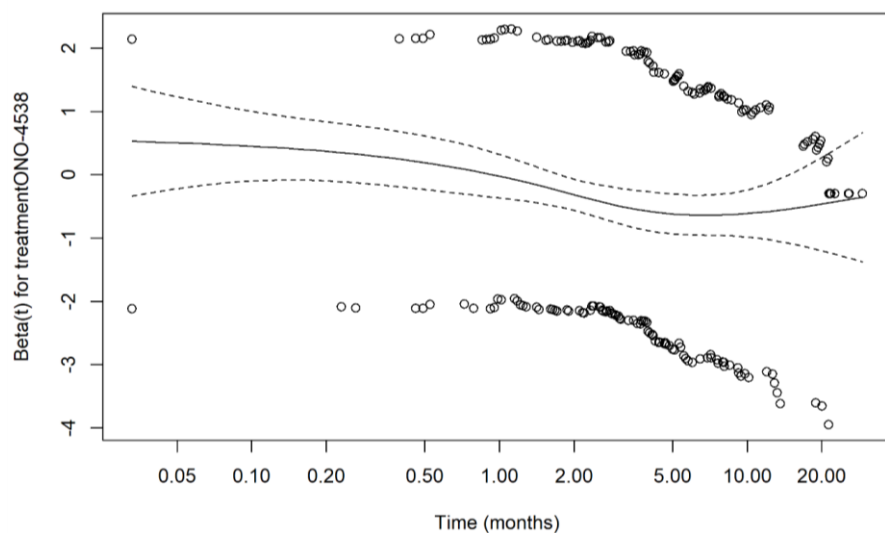
Figur 4 Plot basert på Schoenfeld residualer for PFS fra ATTRACTION-3 (ITT-populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Abbreviations: ITT: Intention-to-treat; PFS: Progression-free survival



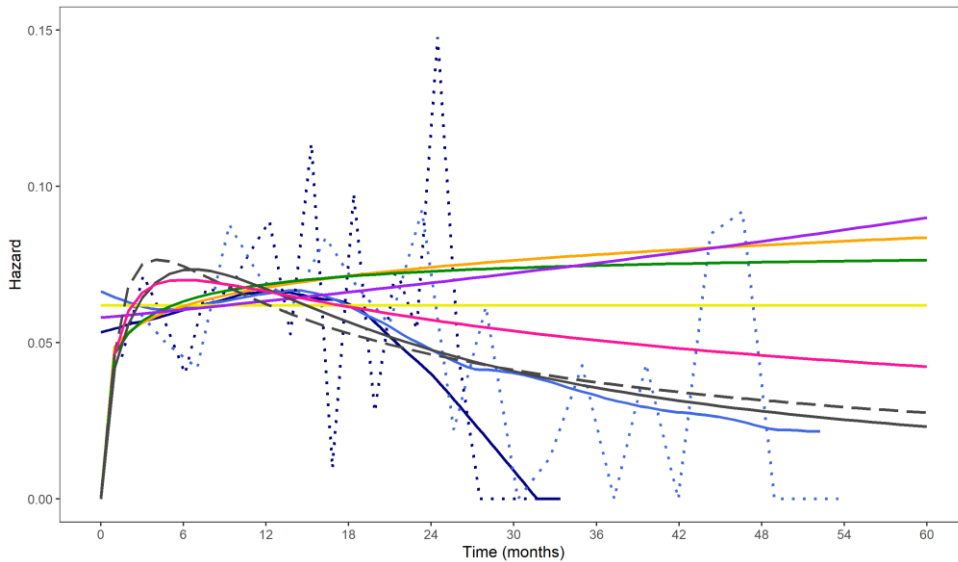
Figur 5 Logkumulativ hasardplott for DoT fra ATTRACTION-3 (ITT-populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

DoT: Duration of therapy; ITT: Intention-to-treat



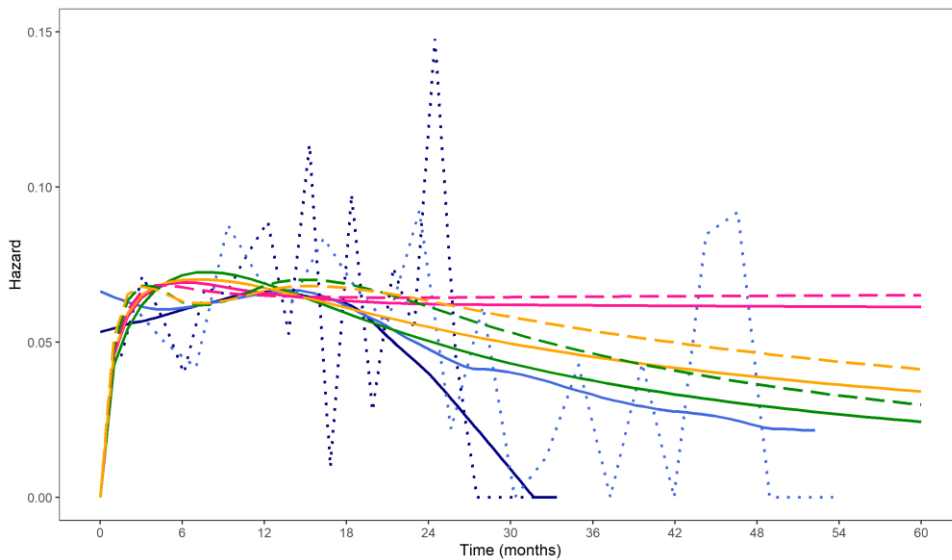
Figur 6 Plot basert på Schoenfeld residualer for DoT fra ATTRACTION-3 (ITT-populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Abbreviations: DoT: Duration of therapy; ITT: Intention-to-treat



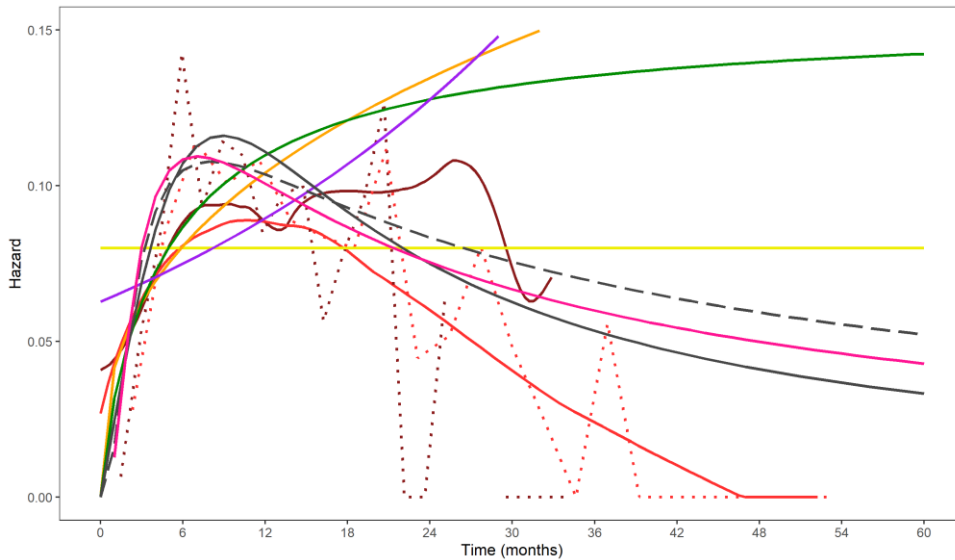
Figur 7 Nivolumab glattet hasardplott for **totaloverlevelse - standard funksjoner** (Standard Parametric Models; SPM). Glattet hasard for studiedataene er basert på tidsperioden til maksimal oppfølging (follow-up). Alle ekstrapoleringene er basert på 18-måneders mFU datakutt. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

— smooth hazard - nivolumab 18m unsmooth hazard - nivolumab 18m
 — smooth hazard - nivolumab 36m unsmooth hazard - nivolumab 36m
 — Exp — Weibull — Gamma — Gompertz — Log-logistic - - - Log-normal — Gen-gamma



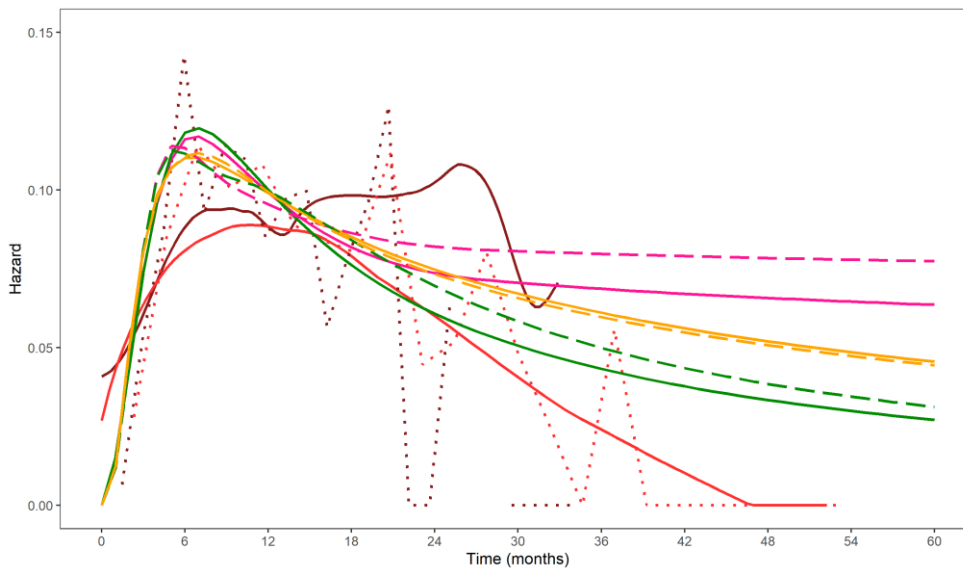
Figur 8 Nivolumab glattet hasardplott for **totaloverlevelse - spline funksjoner**. Glattet hasard for studiedataene er basert på tidsperioden til maksimal oppfølging (follow-up). Alle ekstrapoleringene er basert på 18-måneders mFU datakutt. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

— smooth hazard - nivolumab 18m unsmooth hazard - nivolumab 18m — Spline hazard 1 knot — Spline odds 1 knot — Spline normal 1 knot
 — smooth hazard - nivolumab 36m unsmooth hazard - nivolumab 36m - - - Spline hazard 2 knot - - - Spline odds 2 knot - - - Spline normal 2 knot



Figur 9 Kjemoterapi glattet hasardplott for **totaloverlevelse - standard funksjoner** (Standard Parametric Models; SPM). Smoothed hasard for studiedataene er basert på tidsperioden til maksimal oppfølging (follow-up). Alle ekstrapoleringer er basert på 18-måneders mFU datakutt. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

— smooth hazard - chemo 18m unsmooth hazard - chemo 18m — Exp — Weibull — Gamma — Gompertz — Log-logistic — Log-normal — Gen-gamma
 — smooth hazard - chemo 36m unsmooth hazard - chemo 36m



Figur 9 Kjemoterapi glattet hasardplott for **totaloverlevelse – spline funksjoner**. Smoothed hasard for studiedataene er basert på tidsperioden til maksimal oppfølging (follow-up). Alle ekstrapoleringer er basert på 18-måneders mFU datakutt. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

— smooth hazard - chemo 18m unsmooth hazard - chemo 18m — Spline hazard 1 knot — Spline odds 1 knot — Spline normal 1 knot
 — smooth hazard - chemo 36m unsmooth hazard - chemo 36m — Spline hazard 2 knot — Spline odds 2 knot — Spline normal 2 knot

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Lysaker 02.02.2021

Kommentar til ID2020_026 Nivolumab til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Bristol Myers Squibb (BMS) ønsker å takke Legemiddelverket for godt samarbeid og rask saksbehandling, som sørger for at en pasientgruppe med stort medisinsk behov potensielt kan få tilgang til viktig behandling. Pasientpopulasjonen som er aktuelle for behandlingen er relativt liten, men med et stort udekket behov.

Legemiddelverket påpeker i metodevurderingen usikkerhet knyttet til umodne OS-data (18 mnd. etter randomisering). BMS viser i denne sammenheng til nytt datakutt med 36 mnd. minimum oppfølging presentert på ASCO GI januar 2021, som bekrefter den relative effekten over tid. Datakuttet er oversendt Legemiddelverket før publisering av metodevurderingen.

Videre velger Legemiddelverket å ekskludere monitoreringskostnader, da man mener det fører til en dobbelttelling. Kostnadene for monitorering for pasienter som behandles med nivolumab vil skille seg fra kostnader ved monitorering for kjemoterapi. Dette er det etter BMS sitt syn viktig å inkludere i den helseøkonomiske modellen, slik at man får et mest mulig realistisk estimat av kostnadene ved de ulike behandlingsoalternativene.

I tråd med gjeldende praksis for flere andre indikasjoner, mener klinikere Legemiddelverket har konferert med at retningslinjer om maksimalt to års behandling med immunterapi også vil gjelde for denne indikasjonen. Legemiddelverket velger å legge til grunn behandlingsvarighet og dosering fra studien (opptil 29 mnd.) i modellen, og dermed ikke inkludere en 2 års stoppregel. Legemiddelverket legger imidlertid 2 års maksimal behandlingstid til grunn i budsjettanalysene. Som Legemiddelverket påpeker, var det kun 1,4% av pasientene i studien som fikk behandling i over 2 år. BMS ønsker allikevel å påpeke at en inklusjon av en 2 års stoppregel, slik det er gjort for flere andre indikasjoner, vil redusere IKER sammenlignet med Legemiddelverkets base case. Dette ville, sammen med en ytterligere reduksjon av IKER ved å inkludere monitoreringskostnader, etter BMS sitt syn gitt et mer realistisk bilde av gjeldende praksis og faktiske kostnader.