

# Hälsoekonomisk bedömning av Opdivo (nivolumab)

Koncentrat till infusionsvätska

## **Utvärderad indikation**

Monoterapi för adjuvant behandling av vuxna med esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarstående mikroskopisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi.

Datum för beslut av underlag: 2022-01-31

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Företag: Bristol-Myers Squibb

Diarienummer: 1583/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Cirka 20-30 procent av alla patienter med cancer i matstrupe (esofagus) eller i övre magmunnen (gastroesofageala övergången) opereras i Sverige. En standardbehandling är att kombinera neoadjuvant<sup>1</sup> kemoradioterapi med kurativt syftande kirurgi. Trots denna strategi uppvisar cirka 75 procent av patienterna tecken på kvarstående mikroskopisk sjukdom efter operation, vilket ökar risken för sjukdomsåterfall. I nuläget tillämpas enbart aktiv uppföljning efter operation.
- Opdivo (nivolumab) är en antikropp som blockerar receptorn ”programmerad celldöd-1” (PD-1) och därigenom ökar immunsystemets förmåga att döda cancerceller.
- Den aktuella hälsoekonomiska utvärderingen av Opdivo i monoterapi avser adjuvant<sup>2</sup> behandling av vuxna med esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarstående mikroskopisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi.
- Liksom företaget bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till adjuvant behandling med nivolumab i monoterapi är aktiv uppföljning.
- Effekten av nivolumab i adjuvantsituation har dokumenterats i studien CheckMate 577. Data från studien visar att det tar 22,4 månader för de nivolumab-behandlade patienterna att få sjukdomen tillbaka eller avlida jämfört med 11,0 månader för patienter som erhöll placebo (= aktiv uppföljning) i samma studie. Data avseende effekt på total överlevnad saknas i nuläget.
- Kostnadseffektiviteten är av det marknadsförande företaget estimerad i en modellanalys där aktiv uppföljning är jämförelsealternativ. Analysen baseras främst på CheckMate 577.
- Priset för Opdivo i analysen motsvarar en läkemedelskostnad om 62 500 kronor per månad. Företagets kostnad per vunnet QALY är med det priset 470 000 kronor. Existerande avtal mellan företag och regionerna som sänker läkemedelskostnaden för Opdivo är inte beaktat.
- Det råder osäkerhet kring flera av företagets antaganden vad gäller främst modellering av effekt för den tid när det inte längre finns uppföljningsdata från CheckMate 577.
- Beroende på vilka antaganden som görs gällande risk för återfall och mortalitet presenterar TLV kostnader per vunnet QALY mellan 400 000 och 700 000 kronor. Inte heller i de analyserna är avtal om återbetalning av en del av kostnaden för Opdivo beaktat. En sänkning av läkemedelskostnaden för Opdivo sänker kostnaden per vunnet QALY i samma proportion.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

---

<sup>1</sup> Syftet med denna behandling inför kirurgin är att underlätta ingreppet samt förbättra utfallet av kirurgin.

<sup>2</sup> Adjuvant behandling är en tilläggsbehandling till operation för att minska risken att sjukdomen kommer tillbaka.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
1.1	Esofaguscancer och cancer i gastroesofageala övergången .....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling .....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	2
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>9</b>
2.1	Effektmått .....	9
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>13</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	13
3.2	TLV:s analyser .....	13
3.3	Budgetpåverkan.....	15
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	15
<b>4</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>16</b>

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Esofaguscancer och cancer i gastroesofageala övergången

År 2017 diagnostiserades cirka 720 personer i Sverige med cancer i esofagus (matstrupe) eller i gastroesofageala övergången (övre magmunnen, kardia). Ungefär tre fjärdedelar av de drabbade är män [1].

Vid esofaguscancer förekommer båda histologiska subtyperna skivepitelcancer och adenokarcinom. Skivepitelcancer förekommer företrädesvis i övre/mellersta delen av esofagus medan adenokarcinom dominerar i den nedre tredjedelen av esofagus. Globalt sett dominerar skivepitelcancer, omfattande över 85 procent av all esofaguscancer. I flera västländer har det rapporterats en stabil eller sjunkande incidens för skivepitelcancer i esofagus under de senaste decennierna medan en dramatiskt ökande incidens för adenokarcinom i esofagus skett under samma tidsperiod<sup>3</sup>. Cancer i gastroesofageala övergången domineras av den histologiska subtypen adenokarcinom. Av de totalt 720 insjuknade fallen år 2017 var 520 klassade som adenokarcinom och 200 klassade som skivepitelcancer [1]. I Sverige utgörs 28 procent av all esofaguscancer av cancer i övre magmunnen [2].

Långtidsprognosen är framför allt beroende av tumörstadium, patientens ålder, tumörlokalisering och typ av behandling. Generellt sett är prognosen dålig<sup>4</sup> och fem år efter diagnosen lever cirka 10-20 procent av patienterna i Sverige. Mellan 20 och 30 procent av patienterna opereras. Av de som opereras lever cirka 30-35 procent efter fem år. Återfall i sjukdomen kommer oftast snabbt, medan sena återfall (efter 5 år) är ovanliga [3]. Den stadiespecifika 5-årsöverlevnaden under senare år har rapporterats vara 71 procent, 32 procent och 11 procent för stadium 0-I, II respektive III [1]. Stadium II och III står för cirka 38 procent av all esofaguscancer i Sverige [2].

## 1.2 Läkemedlet

Opdivo innehåller substansen nivolumab. Indikationen som utvärderats i detta underlag erhöll godkännande från europeiska kommissionen i juli 2021.

### 1.2.1 Indikation

Opdivo som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna med esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarstående mikroskopisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Nivolumab är en antikropp som binder till och blockerar en receptor som kallas ”programmerad celledöd-1” (PD-1) och som uttrycks på immunförsvarets T-celler. Genom denna blockad aktiveras immunförsvarets celler och kan då gå i attack mot tumörceller.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Nivolumab doseras som intravenös infusion. För den aktuella indikationen är godkänd dosering 240 mg nivolumab varannan vecka under 30 minuter eller 480 mg var fjärde vecka under 30 minuter de första 16 veckorna, följt av 480 mg var fjärde vecka under 30 minuter. Vid adjuvant behandling är den maximala behandlingstiden med nivolumab 12 månader.

---

<sup>3</sup> Den exakta orsaken för denna övergång i epidemiologiskt mönster från skivepitelcancer till adenokarcinom i västvärlden är inte helt kartlagd. En förklaring skulle kunna vara ökad förekomst av riskfaktorer för adenokarcinom (gastroesofageal reflux sjukdom och/eller övervikt) och minskad incidens av riskfaktorer för skivepitelcancer (rökning och alkohol).

<sup>4</sup> Globalt sett utgör esofaguscancer den 6:e vanligaste cancerdödsorsaken.

## 1.3 Behandling

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Kirurgisk resektion av tumören<sup>5</sup> och relevanta lymfkörtelstationer är kärnan i kurativt syftande behandling av dessa tumörformer. Kirurgisk resektion ska kombineras med neoadjuvant och/eller adjuvant onkologisk behandling i form av enbart kemoterapi eller kemoradioterapi hos patienter som bedöms klara denna kombinationsbehandling. För patienter som inte bedöms klara av en kombination av kirurgisk och onkologisk behandling är förstahandsval enbart kirurgisk resektion eller enbart kemoradioterapi.

Vanliga tilläggsbehandlingar vid resektabel esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången utgörs av:

- 1- Vid både skivepitelcancer samt adenokarcinom rekommenderas tilläggsbehandling i form av **neoadjuvant kemoradioterapi** med strålning och fem konkomitanta veckodoser paklitaxel + karboplatin.

För merparten av patienterna (ca 75 procent) kommer man dock att inte kunna uppnå patologisk komplett respons (pCR) utan dessa kommer att uppvisa tecken på kvarstående mikroskopisk sjukdom efter neoadjuvant kemoradioterapi. Patienter utan pCR efter kurativt syftande kirurgi löper större risk för sjukdomsåterfall och död.

- 2- Vid adenokarcinom rekommenderas även **perioperativ kemoterapi** bestående av kombinationen fluorouracil + oxaliplatin + docetaxel + folinsyra som ges fyra cykler före och fyra cykler efter kirurgi.

Det regulatoriska godkännandet av nivolumab som adjuvant behandling avser fall där neoadjuvant kemoterapi tillämpats i anslutning till kirurgi. Värdet av adjuvant behandling med nivolumab hos patienter med adekokarcinom som erbjudits perioperativ kemoterapi är inte klarlagt och omfattas inte av denna utvärdering.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Baserat på gängse svenska rekommendationer anger företaget att det inte finns något behandlingsalternativ för patienter som, efter neoadjuvant kemoradioterapi och resektion, uppvisar tecken på kvarstående mikroskopisk sjukdom. För dessa patienter anser därför företaget aktiv uppföljning vara det mest relevanta jämförelsealternativet till adjuvant behandling med nivolumab.

**TLV:s bedömning:** I likhet med företaget bedömer TLV att aktiv uppföljning utgör det relevanta jämförelsealternativet till adjuvant behandling med nivolumab för patienter med esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som uppvisar tecken på kvarstående mikroskopisk sjukdom efter neoadjuvant kemoradioterapi och resektion.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för nivolumab som monoterapi för adjuvant behandling av esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången har utvärderats i CheckMate 577-studien (CM 577) [4].

### Metod

CM 577 är en pågående randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter<sup>6</sup> fas III-studie. Rekrytering av patienterna till studien har skett under perioden juli 2016 – aug 2019.

<sup>5</sup> Främst stadium II och III vilka utgör cirka 38 procent av all esofaguscancer i Sverige.

<sup>6</sup> 170 studiecentra från 29 länder har rekryterat patienter till studien

För inklusion krävdes att patienterna skulle ha stadium II- eller III-sjukdom oavsett histologisubtyp, d.v.s. patienter med både skivepitelcancer och adenokarcinom kunde randomiseras. De inkluderade patienterna hade genomgått neoadjuvant kemoradioterapi följt av kirurgi, men uppvisade tecken på kvarvarande patologisk sjukdom (minst ypT1 eller ypN1 där yp betecknar patologiskt stadium efter neoadjuvant behandling). Patienterna inkluderades oavsett PD-L1-uttryck i tumören. Vidare krävdes att patienterna skulle befinna sig i ECOG funktionsstatus 0 eller 1.

Randomiseringen stratifierades med avseende på:

- tumöruttryck av PD-L1 ( $\geq 1$  procent jämfört med  $< 1$  procent)
- patologisk lymfkörtelstatus (positiv  $\geq$  ypN1 jämfört med negativ ypNo)
- histologi (skivepitelkarcinom jämfört med adenokarcinom).

Exkluderade var patienter med cervikal esofaguscancer, patienter med stadium IV-sjukdom, patienter som inte erhöll kemoradioterapi före operation, patienter med nedsatt allmäntillstånd (ECOG  $\geq 2$ ) och patienter med aktiv autoimmun sjukdom eller tillstånd som krävde systemisk immunosuppressiv behandling.

Totalt randomiserades 794 patienter i 2:1 förhållande till att, inom 4-16 veckor efter kirurgi, antingen få monoterapi med nivolumab (n=532) eller placebo (n=262). Nivolumab administrerades som intravenös infusion 240 mg under 30 minuter varannan vecka i 16 veckor följt av 480 mg under 30 minuter var fjärde vecka. Placebo administrerades som intravenös infusion med samma doseringsintervall som för nivolumab. Behandlingen fortsatte till sjukdomsåterfall, oacceptabel toxicitet, återkallat samtycke eller som längst 1 år.

Studiens **primära** effektmått var sjukdomsfri överlevnad (DFS) utvärderad av prövare och definierad som tiden från randomisering till sjukdomsåterfall (lokalt, regionalt eller distalt från den primära resektionspunkten) eller död oavsett orsak. Studiens **sekundära** effektmått var totalöverlevnad (OS). Studiens **explorativa** effektmått var bl.a. distansmetastasfri överlevnad (DMFS) definierat som tiden från randomisering till sjukdomsåterfall i form av distansmetastaser eller död, patientrapporterade utfallsmått (PRO) och progressionsfriöverlevnad på efterföljande behandlingslinje (PFS2).

## Resultat

Baslinjekarakteristika i CM 577 framgår av tabell 1.

Baslinjekarakteristika i studiens två armar var generellt väl balanserad förutom att något fler patienter i placebogruppen hade stadium II-sjukdom (och något färre med stadium III-sjukdom) jämfört med nivolumab-gruppen. Medianåldern var 62 år och studien inkluderade mycket begränsat antal (42) patienter som var 75 år eller äldre. Cirka 60 procent av alla patienter hade esofaguscancer och 40 procent cancer i gastroesofageala övergången. 71 procent av patienterna hade adenokarcinom och 29 procent skivepitelcancer. Cirka 38 procent av patienterna rekryterades från europeiska länder.



**Tabell 1.** Baslinjekarakteristika i CM 577

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

Studiens första datauttag skedde i maj 2020. Median uppföljningstiden vid denna tidpunkt var då 24,4 månader och median behandlingstiden var 10,1 månader i nivolumab-armen och 9,0 månader i placebogrupper. Median antal administrerade doser vid denna tidpunkt var 15 för nivolumab och 14 för placebo.

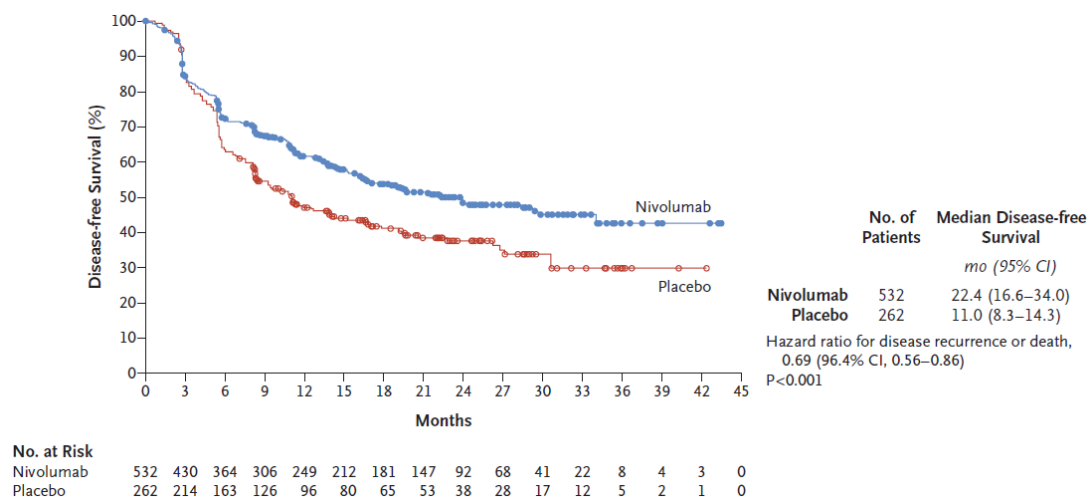
För 94 procent av patienterna i nivolumab-gruppen hade behandlingen avslutats/avbrutits jämfört med 93 procent i placebogrupper. För 43 procent av patienterna i nivolumab-armen var den vanligaste utsättningsorsaken fullgjord behandling och för 28 procent var det sjukdomsprogression. För 11 procent berodde behandlingsutsättningen på biverkningar. Motsvarande siffror i placebogrupper var 38, 43 och 3 procent.

Efterföljande behandling i form av systemisk antitumoral läkemedelsbehandling, radiotepari och/eller kirurgi hade erbjudits till 30 procent av patienterna i nivolumab-gruppen mot 42 procent i placebogrupper. 23 procent av patienterna i nivolumab-gruppen hade fått systemisk antitumoral läkemedelsbehandling mot 34 procent i placebogrupper.

En DFS-händelse konstaterades hos 45,3 procent av patienterna i nivolumab-gruppen jämfört med 59,2 procent i placebogrupper. Median DFS var då 22,4 (95% KI 16,6 – 34) månader i nivolumab-gruppen mot 11,0 (95% KI 8,3 – 14,3) månader i placebogrupper (HR 0,69; 95% KI 0,56 – 0,86;  $p < 0,001$ ).

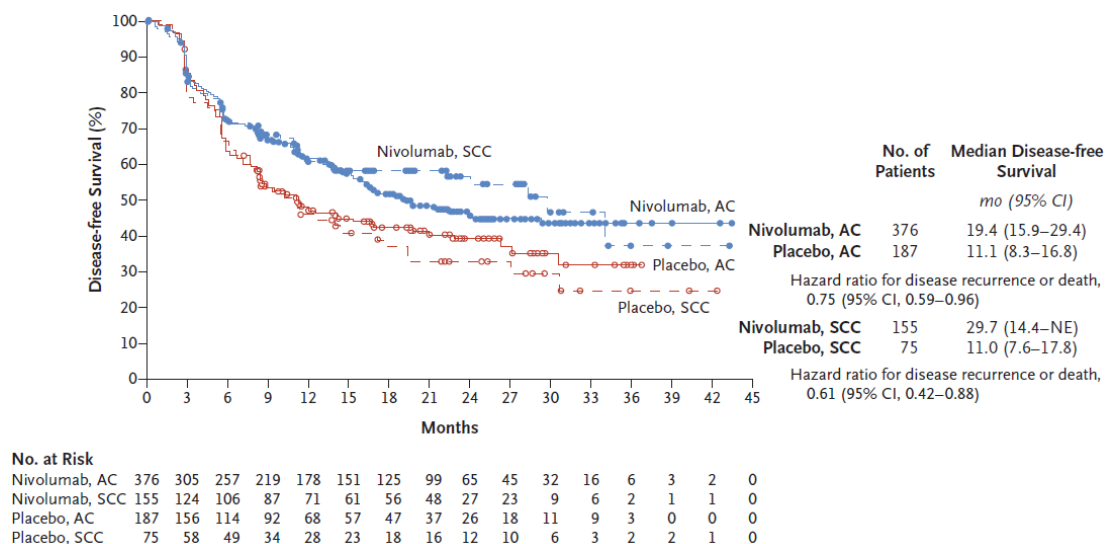
Kaplan–Meier kurva för DFS visas i figur 1.

**Figur 1.** Kaplan–Meier kurva för sjukdomsfriöverlevnad i CM 577



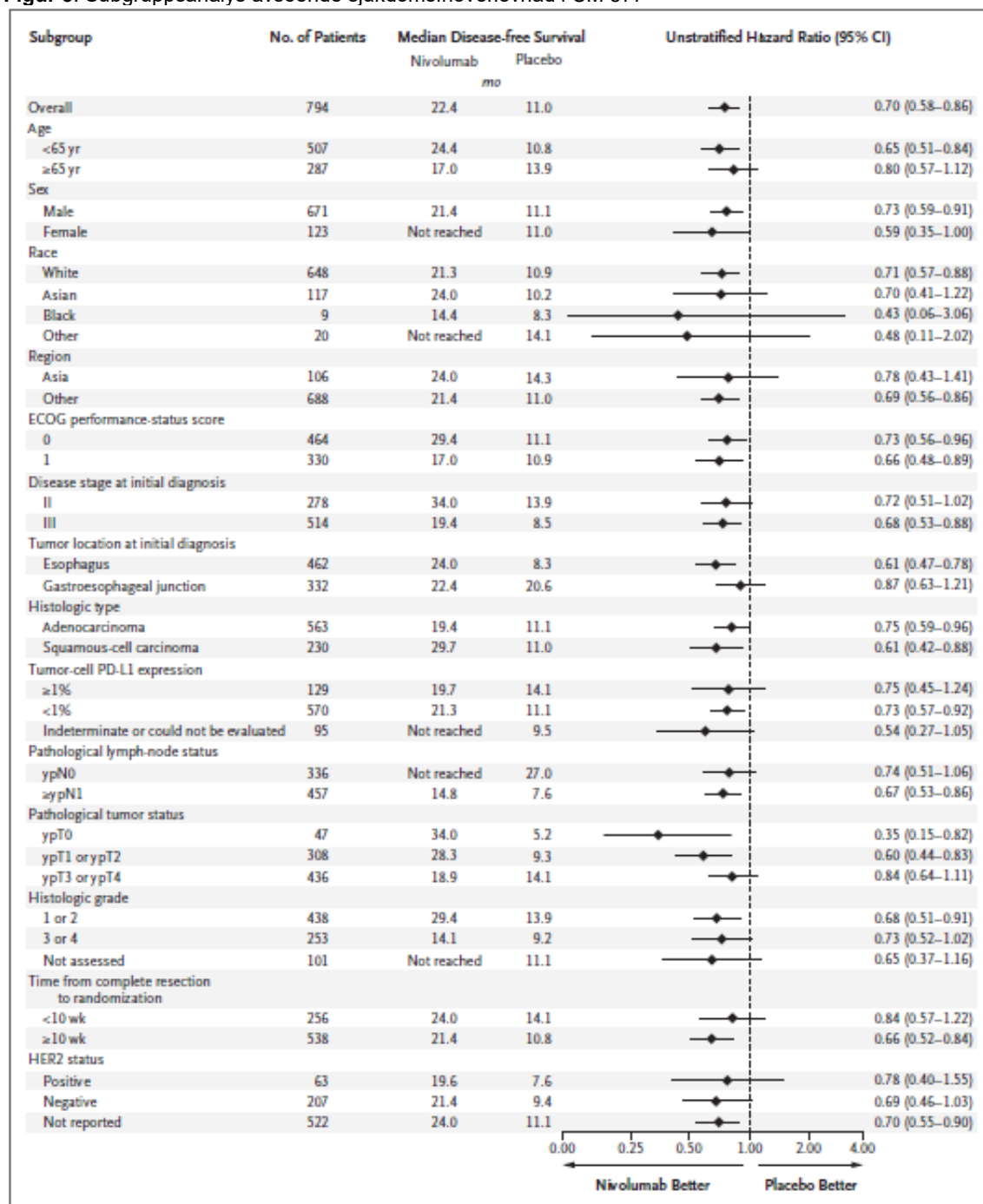
Kaplan–Meier kurva för DFS för de två histologiska subtyperna skivepitelcancer och adenokarcinom visas i figur 2. Behandling med nivolumab resulterade, i numerärt sett, större effekt hos patienter med skivepitelcancer jämfört med adenokarcinom. Gränserna för de 95% konfidensintervallen av HR för DFS är emellertid överlappande.

**Figur 2.** Kaplan–Meier kurva för sjukdomsfriöverlevnad för skivepitelcancer och adenokarcinom i CM 577



Figur 3 visar resultatet av studien avseende DFS i övriga undersökta patientsubgrupper.

**Figur 3.** Subgruppsanalys avseende sjukdomsfriöverlevnad i CM 577



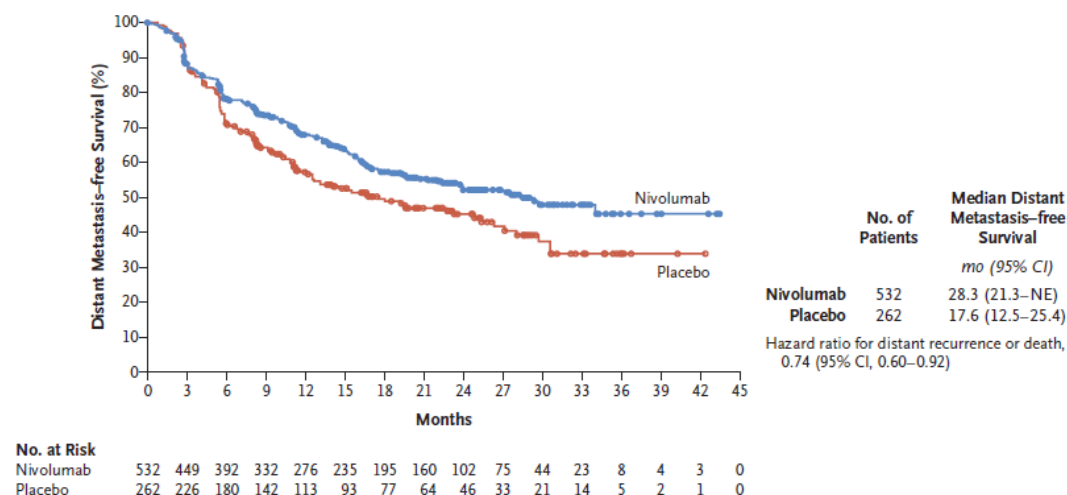
Resultatet av studien visar jämförbar effekt i de två subgrupperna av patienter med PD-L1-uttryck  $\geq 1$  procent respektive  $< 1$  procent. En analys av studiens resultat vid högre cut-off-gränsvärden för PD-L1-uttryck (5 respektive 10 procent) visar dock en numerärt bättre effekt (lägre HR) vid högre grad av PD-L1-uttryck [5].

Vid tidpunkten för första dataanalys hade 228 dödsfall inträffat i studien och OS-data var därmed omogna och inga resultat på totalöverlevnad finns i nuläget rapporterade. Nästa dataanalys avseende OS ska ske när cirka 368 dödshändelser inträffat i studien och en slutgiltig analys när 460 dödshändelser har rapporterats.

Mediantiden för distansmetastasfri överlevnad (DMFS) var 28,3 månader i nivolumab-gruppen mot 17,6 månader i placebogruppen (HR 0,74; 95% KI 0,60 – 0,92).

Kaplan–Meier kurva för DMFS visas i figur 4.

**Figur 4.** Kaplan–Meier kurva för distansmetastastfri överlevnad i CM 577



Det var inga signifikanta skillnader mellan nivolumab och placebo avseende patientrapporterade utfall mätt med olika skattningsinstrument, vilket tyder på bevarad hälsorelaterad livskvalitet under behandling med nivolumab.

En PFS2-händelse konstaterades hos 30,6 procent av patienterna i nivolumab-gruppen mot 38,2 procent i placebogrupper. Mediantiden för PFS2 var inte uppnådd i nivolumab-gruppen (95% KI 34,0 – ej uppnådd) men var 32,07 månader (95% KI 24,15 – ej uppnådd) i placebogrupper (HR 0,77; 95% KI 0,60 – 0,99).

### Datauttag i januari 2021 [5]

Ett senare ”ad hoc” datauttag har genomförts i januari 2021 och resultatet av detta har rapporterats in till EMA. Median uppföljningstid vid denna tidpunkt uppgick till 32,2 månader. Resultat från det senare datauttaget ligger i linje med resultat från det första datauttaget i maj 2020.

Median DFS vid detta senare datauttagstillfälle var 22,4 i nivolumab-gruppen och 10,35 månader i placebogrupper (HR 0,67; 95% KI 0,55 – 0,81).

Median DMFS vid detta senare datauttagstillfälle var 29,37 månader i nivolumab-gruppen mot 16,62 månader i placebogrupper (HR 0,71; 95% KI 0,58 – 0,87).

Mediantiden för PFS2 vid detta senare datauttagstillfälle var ej uppnådd i nivolumab-gruppen (95% KI 36,63 – ej uppnådd) och var 30,72 månader (95% KI 24,15 – ej uppnådd) i placebogrupper (HR 0,77; 95% KI 0,61 – 0,96).

### Biverkningar

Säkerhetsprofilen för nivolumab är känd sedan tidigare och inga ytterligare biverkningar rapporterades i CM 577-studien.

### TLV:s diskussion

EMA bedömer att effektmåttet sjukdomsfri överlevnad är acceptabel i adjuvantsituation förutsatt att behandlingen inte påverkar den totala överlevnaden negativt. Baserat på den relativt korta förväntade överlevnaden efter sjukdomsåterfall samt den kända säkerhetsprofilen av nivolumab bedömer dock EMA att sannolikheten för en ofördelaktig effekt av nivolumab på total överlevnad är mycket låg.

Baserat på PFS2-data och efterföljande behandlingslinjer i studien bedömer EMA att adjuvant behandling med nivolumab inte förväntas försämra effekten av efterföljande behandling i händelse av sjukdomsåterfall. Vid tolkningen av data på PFS2 bör dock betänkas att endast 27 procent av alla patienter hade erhållit efterföljande antitumoral läkemedelsbehandling, vilket indikerar kort uppföljningstid.

Det ultimata målet vid adjuvant behandling är att öka "cure rate" anser EMA. För att stödja en eventuell ökad fraktion av botade patienter behövs dock i regel DFS-data med längre uppföljning (längre än 36 månader), anser myndigheten.

Studien inkluderade ett mycket begränsat antal patienter över 75 år. Risk-nyttabalansen hos denna patientpopulation är därför i nuläget inte kartlagd, enligt EMA.

**TLV:s bedömning:** Adjuvant nivolumab-behandling av patienter med esofagus-cancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarvarande patologisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi resulterar i en statistiskt signifikant och kliniskt relevant förlängning av sjukdomsfri överlevnad. Data avseende effekt på total överlevnad saknas i nuläget.

## 2 Hälsoekonomi

En modell med tre hälsotillstånd utgör grund för den hälsoekonomiska analysen. Patienterna har inledningsvis genomgått resektion och är återfallsfria. Många får under modellens lopp återfall och samtliga avlider. Detta är modellens tre tillstånd.

Patienternas ålder, kön och kroppsbyggnad framgår av nedanstående tabell. Kliniska experter tillfrågades om detta av företaget. Genomsnittet av dessa svar används i modellen.

**Tabell 2.** Patientkaraktistika i den hälsoekonomiska modellen jämfört med i CM 577

Patient population characteristics	CheckMate 577*	Used in Model
Median age, years	62.0	64.5
Proportion male, %	84.5	82
Mean weight, kg	72.3	80
Body surface area, m <sup>2</sup>	NR	1.97

Note: \* Source: CSR, primary analysis, total population  
Abbreviations: NR: not reported

### 2.1 Effektmått

#### 2.1.1 Klinisk effekt

##### Övergångssannolikhet från återfallsfri till återfall

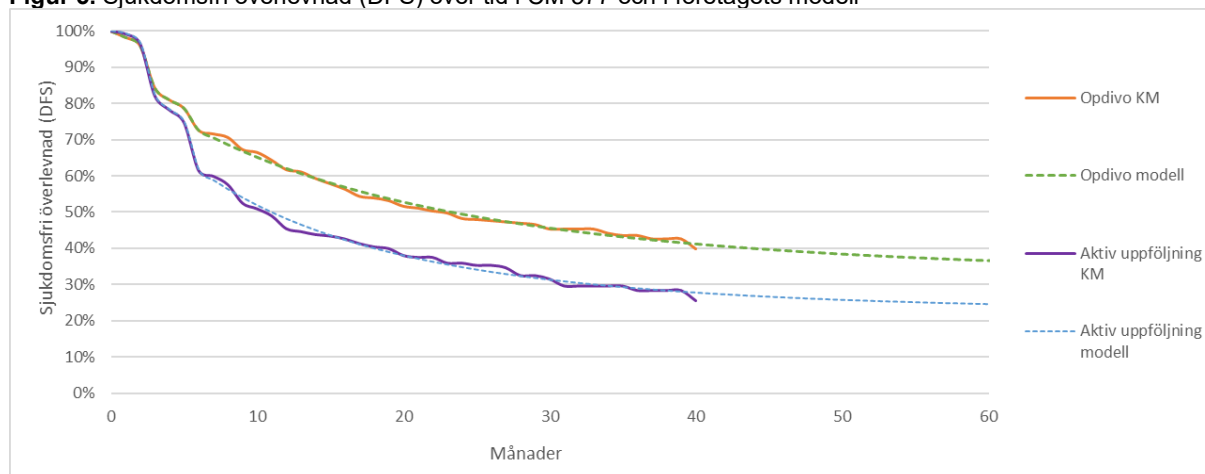
Sjukdomsfri överlevnad (DFS) enligt senaste datauttag (januari 2021) från CM 577 utgör grunden för effektmodelleringen. Både vanliga parametriska extrapoleringar och mer avancerade parametriska extrapoleringar testas. Bäst statistisk passform till Kaplan-Meier-estimat har den modell som bygger på 6 månaders piecewise-estimering. Det innebär att överlevnadskurvorna är uppdelade i två segment. Den ena estimeringen avser de sex första månaderna då KM-kurvor används och den andra resten av tiden där extrapolering sker parametriskt utifrån data från 6 månaders uppföljning.

Företagets kliniska experter uppskattade DFS i jämförelsearmen till att vara 30 procent vid år 5. Vid behandling med Opdivo uppskattade de att motsvarande uppgift var 40 procent.

Företaget antar, utifrån samtal med kliniska experter, att patienter som fortfarande är sjukdomsfria efter fem år även fortsatt inte kommer att råka ut för ett återfall.

Med dessa antaganden estimerar företaget nedanstående utveckling av DFS.

**Figur 5.** Sjukdomsfri överlevnad (DFS) över tid i CM 577 och i företagets modell



### Övergångssannolikhet från återfallsfri till död

Avlidna patienter utgör en subgrupp i DFS-data. Under de första tre åren används den datan för att modellera övergångssannolikhet från återfallsfri till död. Därefter antas att övergångssannolikheten från det återfallsfria tillståndet till död är i nivå med mortaliteten för normalbefolkningen.

### Övergångssannolikhet efter återfall till död

Företaget har inte använt någon data från CM 577 efter återfall på grund av kort uppföljningstid. Enligt de kliniska experter företaget har kontaktat är det rimligt att anta att överlevnad efter återfall inte påverkas av om Opdivo har givits före återfall eller ej. Därmed är det i modellen ingen skillnad mellan behandlingsarmarna i överlevnad efter progression. Risken baseras på ett nederländskt register som har matchats mot patienternas bakgrundskaraktistika i CM 577 avseende tumörstadium, tidigare behandling, kirurgiskt utfall och kvarvarande patologisk sjukdom.

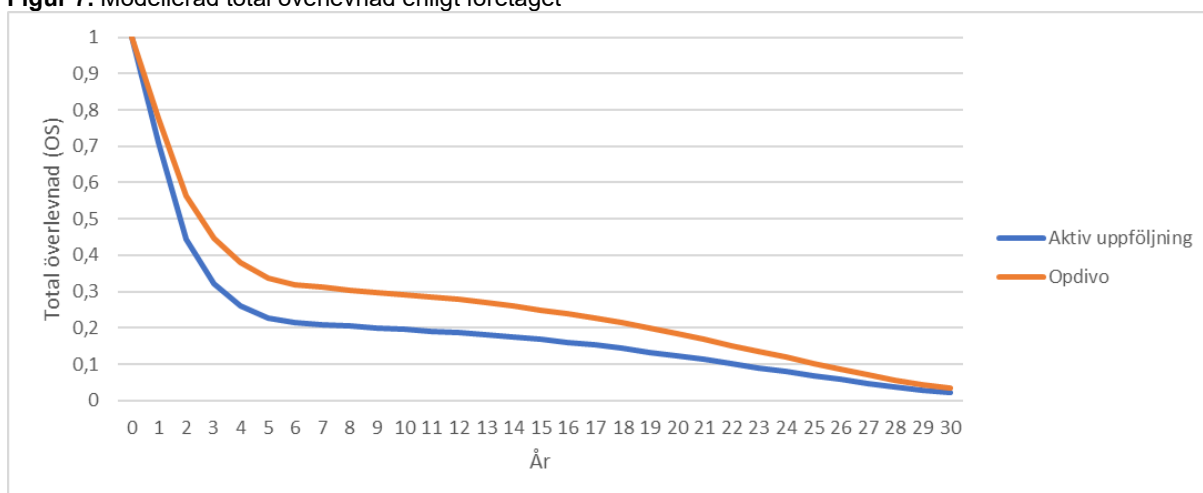
I en känslighetsanalys beräknar företaget överlevnad efter återfall enligt en poolning av två kliniska studier vid avancerad icke-resektabel eller metastatisk esofagus-cancer [6][ 7]. Det leder till liknande resultat.

**Figur 6.** Överlevnad efter återfall i företagets modell som är lika i båda behandlingsarmarna

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Sammantaget skapar det nedanstående modellerade totala överlevnadskurvor.

Figur 7. Modellerad total överlevnad enligt företaget



### TLV:s bedömning:

TLV finner det lämpligare att använda data över TTR (time to recurrence) för att modellera övergångssannolikhet till progression. Anledningen till det är att DFS även innefattar död, vilket modelleras i särskild ordning. Därmed blir det en dubbelräkning av död i progressionsfritt stadium vid användning av DFS.

Vanlig parametrisk extrapolering av återfallsdata ger i de flesta fall precis som företaget framhåller resultat som inte stämmer överens med Kaplan-Meier-estimaterna. Även TLV bedömer att piecewisemetoden är lämpligast för modellering av resultaten gällande återfall. Det gör inte stor skillnad vilka statistiska fördelningar som används.

Det är utifrån CM 577 tydligt att hasarden för återfall i båda behandlingsarmarna är avtagande efter cirka sex månader. Utifrån underlaget går det inte att dra slutsatsen att det inte sker någon progression efter några år. Det finns inte heller något underlag som visar att överlevnaden före progression efter tre år är i nivå med normalbefolkningens.

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Data över hälsorelaterad livskvalitet inhämtades i CM 577 med EQ-5D-3L både före och efter återfall med resultaten 0,83 respektive 0,76. Ingen skillnad kunde märkas mellan behandlingsarmarna.

Därutöver minskade den hälsorelaterade livskvaliteten vid biverkningar.

**TLV:s bedömning:** Nyttovikterna förefaller höga, trots att det är patienter som genomgått kurativt syftande kirurgi som avses.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I modellen administreras Opdivo som 240 mg under 30 minuter varannan vecka de första 16 veckorna. Därefter sker administrering med 480 mg under 30 minuter var fjärde vecka. Läkemedelskostnaden vid företagspris blir i båda fallen 62 563 kronor per fyra veckorsperiod. Då är dock inte hänsyn tagen till de gemensamma avtal som slutits mellan regionerna och företaget. Avtalen innebär att regionerna får en del av kostnaden för Opdivo återbetald.



Omfattningen av återbetalningen är konfidentiell. Därmed överdrivs kostnaden för Opdivo i en utsträckning som är okänd.

I CM 577 hade hälften av patienterna successivt avslutat behandling med Opdivo under det första året. Resterande patienter avslutade behandling i slutet av år 1 i enlighet med indikationen.

### **2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande**

Administreringskostnaden estimeras av företaget till 6 278 kronor per tillfälle [8].

Palliativ kemoterapi är den efterföljande behandling som är aktuell vid återfall. Enligt företagets kliniska experter är 80 procent av patienterna lämpade för den behandlingen. I CM 577 och i modellen var den genomsnittliga tiden för efterföljande behandling 6,4 månader.

Besök hos onkolog och thoraxkirurg är de kostnader utöver läkemedel som företaget har identifierat som mest betydelsefulla i samband med och efter behandling med Opdivo. Omfattningen av dessa är estimerade av företagets kliniska experter. Kostnaden för läkarbesöken eller olika antaganden om omfattningen påverkar dock inte kostnadseffektivitetsresultaten i nämnd utsträckning.

## 3 Resultat

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- KM-estimat över Disease-free survival (DFS) används i modellen de första sex månaderna. Därefter modelleras resten av tiden där extrapolering sker parametriskt utifrån data som endast tar hänsyn till perioden efter 6 månaders uppföljning.
- Patienter som är sjukdomsfria efter fem år får inte återfall.
- Efter tre år är sannolikheten att avlida för patienter som inte har fått återfall motsvarande den för normalbefolkningen.
- Efter återfall är risken att avlida vid varje tillfälle lika stor i de två behandlingsarmarna.
- Data över hälsorelaterad livskvalitet från CM 577. Ingen skillnad mellan behandlingsarmarna.

#### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 3. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat om inte annat uppges

	Opdivo	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad Opdivo	623 921	0	623 921
Övriga sjukvårdskostnader	162 145	163 816	-1 671
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>786 067</b>	<b>163 816</b>	<b>622 251</b>
Levnadsår utan återfall (odiskonterat)	7,42	5,20	2,22
Levnadsår (odiskonterat)	7,86	5,73	2,14
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>5,06</b>	<b>3,75</b>	<b>1,31</b>
Kostnad per vunnet levnadsår			397 128
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>473 623</b>

### 3.2 TLV:s analyser

I TLV:s analyser baseras återfallen på data över TTR (time to recurrence) från CM 577 istället för DFS. Anledningen är att DFS även innefattar de som avlider, vilket är modellerat i särskild ordning. Därmed blir det dubbelräkning att modellera återfall utifrån DFS. Skillnaden mellan TTR och DFS är större för Opdivo än för aktiv uppföljning. Att använda TTR i stället för DFS gynnar därför Opdivo. I nedanstående tabell utgår samtliga beräkningar från TTR.

Tabell 4. TLV:s analyser

	Känslighetsanalyser (företagets grundantagande inom parentes)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
1	Källa för modellering av återfall (DFS)	TTR (time to recurrence)	615 813	1,51	407 961
	<b>Samtliga nedanstående känslighetsanalyser utgår från TTR istället för DFS vid modellering av återfall</b>				
2 a	Risk för återfall är noll efter visst år (År 5)	År 3	611 807	1,66	369 031
b		År 10	610 614	1,39	437 797
c		Aldrig	598 997	1,38	432 841

3 a	DFS extrapolering (Piecewise 6 mån, Gompertz)	Piecewise 6 mån, log-normal	614 776	1,53	402 015
b		Piecewise 6 mån, log-logistisk	616 332	1,49	412 721
c		Piecewise 6 mån, Weibull	615 655	1,53	402 614
d		Piecewise 6 mån, generaliserad gamma	615 339	1,56	395 087
4	Mortalitet efter återfall (enligt nederländskt register)	Enligt poolad analys av två kliniska studier i första linjens avancerad eller metastastisk esofaguscancer	613 955	1,45	423 080
5	Överlevnad före återfall (Enligt CM 577 de tre första åren. Därefter enligt normalbefolkningen)	Enligt relationen mellan CM 577 och normalbefolkningen hela tidshorisonten.	617 764	1,05	585 823
6	Åldersjusterade nyttovikter (nej)	Ja	615 813	1,48	417 103
7	Nyttovikter (enligt CM 577)	Tio procentenheter lägre	615 813	1,33	463 205
<b>Kombination av känslighetsanalyser</b>					
	1+2b+3b+4+5+6		615 190	0,87	703 522
	1+2b+3b+4+6		613 818	1,19	515 117
	1+3d+6		615 339	1,52	404 033

Att risken för återfall inte finns efter år fem har varierats i känslighetsanalys ovan (2). Att kostnad per vunnet QALY inte förändras nämnvärt då denna variabel ändras unilateralt beror på att den antagna extrapoleringsfördelningen för modellering av återfall (Gompertz) är i det närmaste horisontell efter några år, det vill säga innebär en mycket liten risk.

Extrapoleringen av återfall är inte lämplig att göra med enkla parametriska fördelningar. Splinemetoder tillför heller ingenting utan ger ett utfall som stämmer sämre mot data från CM 577 än vad piecewisemodelleringar gör.

Vad avser mortalitet efter återfall är det för TLV omöjligt att avgöra om det är mest lämpligt att använda det nederländska registret enligt företagets grundantagande eller poolningen av kliniska studier. Skillnaden i resultat vad avser kostnad per vunnet QALY är liten (4).

TLV har varierat företagets antagande om att överlevnaden före progression efter tre år är i nivå med normalbefolkningens. I en alternativ analys (5) antas att överlevnaden före progression är högre än för normalbefolkningen under tio år i samma utsträckning som under uppföljningstiden för CM 577.

Vid en förändring av företagets grundscenario med de mest negativa antagandena ovan vad gäller upphörande av risk för återfall (2), val av extrapolering av risk för återfall (3), mortalitet före (5) och efter återfall (4) samt åldersjustering av nyttovikter (6) blir kostnad per vunnet QALY drygt 700 000 kronor. Det ska tydliggöras att detta är baserat på ett högre pris än det avtalade priset för Opdivo.

Beräkningen i föregående stycke innefattar dock antagandet att mortaliteten före återfall jämfört med normalbefolkningen är som i CM 577 under hela tidshorisonten. Ett antagande om att överdödligheten jämfört med normalbefolkningen före progression bara varar i tre år leder till en kostnad per vunnet QALY om 500 000 kronor. Att till detta anta att inga återfall sker efter år fem (2) i kombination med de mer positiva antagandena vad gäller extrapolering av risk för återfall (3) och mortalitet efter återfall (4) innebär att kostnaden per vunnet QALY beräknas till 400 000.

Därutöver innebär en sänkning av läkemedelskostnaden för Opdivo att kostnaden per vunnet QALY sjunker i samma proportion.

### **3.2.1 Osäkerhet i resultaten**

Osäkerheten i estimaten är hög. Främst beror det på att data över total överlevnad inte finns redovisad. Analysen måste därför vara av modellkaraktär i högre utsträckning än vad som är vanligt i utvärdering av onkologiläkemedel.

### **3.3 Budgetpåverkan**

Enligt företagets bedömning tillkommer [----] patienter per år. Med tanke på behandlingens längd bedömer de att det innebär en fullskalig försäljning om drygt [-] miljoner kronor för indikationen.

### **3.4 Samlad bedömning av resultaten**

TLV har utrett Opdivo som monoterapi för adjuvant behandling av vuxna med esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarstående mikroskopisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi.

Relevant jämförelsealternativ utgörs av aktiv uppföljning. Beroende på vilka antaganden som görs gällande risk för återfall och mortalitet presenterar TLV kostnader per vunnet QALY mellan 400 000 och 700 000 kronor.

Ingen subgruppsanalys är gjord vad gäller kostnadseffektiviteten. Resultaten skulle kunna vara bättre för skivepitelcancer jämfört med adenocarcinom beroende på, numerärt sett, större fördel i DFS vid subtypen skivepitelcancer. Dock har ingen analys av interaktion mellan histologisk subtyp och utfall gjorts i CM 577.

## 4 Referenser

---

- [1] Matstrups- och magsäckscancer. Nationellt vårdprogram 2019-11-21 Version: 3.0
- [2] NREV (2020). "Esofagus- och ventrikelcancer Nationell kvalitetsrapport för diagnosår 2019 från nationella registret för esofagus- och ventrikelcancer (NREV)." Retrieved March 18, 2021.
- [3] <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/cancersjukdomar/matstrupsancer>
- [4] Kelly, R. J., Ajani, J. A., Kuzdzal, J., Zander, T., Van Cutsem, E., et al. (2021). Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 384(13): 1191–1203.
- [5] Assessment report. Opdivo. 24 June 2021 EMA/CHMP/395647/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- [6] Jong-Mu Sun, Lin Shen, Manish A Shah et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):759-771
- [7] Yelena Y Janjigian, Kohei Shitara, Markus Moehler et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40
- [8] Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2021