

# **Nivolumabi ruokatorvisyövän tai ruokatorvi- mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa**

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
1/2022

# Nivolumabi ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 1/2022

Julkaisuajankohta tammikuu/2022  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-  
ja kehittämiskeskus  
Fimea 2022

Julkaisija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
www.fimea.fi

Jakelutiedot  
www.fimea.fi/tietoa\_fimeasta/julkaisut  
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-30-2  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## Arviointiryhmä

### Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM, lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

### Vivi Mauno (8.11.2021 asti)

MSc, korkeakouluharjoittelija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

### Essi Wikman

Proviisori, lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

## Kliiniset asiantuntijat

### Eetu Heervä

LT, EL, kliininen opettaja  
TYKS Syöpäkliniikka  
*Sidonnaisuudet: luentopalkkiot  
(Roche), kongressimatkat (Roche,  
Sanofi, Servier, Eisai), konsultointi-  
tai asiantuntijapalkkiot (Roche,  
Amgen, Bayer, MSD, Merck, Sanofi,  
Astra Zeneca ja Pierre Fabre). Ei  
arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia*

*Kliininen asiantuntija osallistuu  
arvioinnin suunnitteluun ja  
arviointiaiheen rajaukseen sekä  
kommentoi arviointiryhmän  
tuottamaa materiaalia, mutta ei  
osallistu arviointiraportin  
kirjoittamiseen. Arviointiryhmä  
huomioi kliinisen asiantuntijan  
kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi  
katsomassaan laajuudessa.  
Arviointiraportin lopullisesta  
sisällöstä vastaa  
kokonaisuudessaan arviointiryhmä.*

# Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé .....	6
Abstract .....	7
Lyhenteet .....	9
<b>1. Arvioinnin tavoite.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Arvioitava hoito ja terveysongelma .....</b>	<b>11</b>
2.1. Ruokatorvisyöpä ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä.....	11
2.2. Hoitovaihtoehdot ruokatorvisyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa .....	11
2.3. Nivolumabi .....	12
2.4. Muiden maiden suositukset ja menossa olevat HTA-arvioinnit .....	13
<b>3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus .....</b>	<b>14</b>
3.1. Nivolumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	14
3.1.1. CheckMate 577 -tutkimus .....	14
3.2. Nivolumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin .....	16
3.2.1. Tautivapaa elossaoloaika (DFS) .....	16
3.2.2. Elossaoloaika (OS) ja elossaolo-osuudet (OS rate) .....	17
3.2.3. Eksploratiiviset lopputulosmuuttujat .....	17
3.3. Alaryhmäanalyysit.....	20
3.4. Turvallisuus.....	20
3.4.1. Vakavat haittatapahtumat (SAE) .....	22
3.4.2. Hoidon viivästymiseen tai lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat .....	22
3.4.3. Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	22
3.4.4. Erytymisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat.....	22
3.5. Meneillään olevat tutkimukset .....	22
3.6. Pohdinta.....	23
<b>4. Kustannusvaikuttavuus.....</b>	<b>25</b>
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	25
4.1.1. Mallin rakenne .....	26
4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto .....	26
4.1.3. Hoidon kesto.....	28
4.1.4. Mallissa huomioitavat haittatapahtumat .....	28
4.1.5. Terveysteen liittyvä elämänlaatu.....	28
4.1.6. Resurssien käyttö ja kustannukset.....	28
4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....	30
4.2.1. Perusanalyysin tulokset .....	30
4.2.2. Herkkyyss- ja skenaarioanalyysit .....	31
4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista	
32	
4.3.1. Kuolleisuus tautivapaassa tilassa.....	32
4.3.2. Kuolleisuus uusiutumisen jälkeen .....	32
4.3.3. Taudin uusiutuminen.....	33

4.3.4. Yhteenveto myyntiluvan haltijan analyysistä .....	33
4.4. Fimean skenaarioanalyysit.....	34
4.4.1. Fimean skenaarioanalyysien tulokset .....	34
4.5. Pohdinta.....	36
<b>5. Kustannukset ja budjettivaikutus .....</b>	<b>38</b>
5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	38
5.2. Potilasmääräarvio .....	38
5.3. Potilaskohtaiset kustannukset.....	40
5.4. Budjettivaikutus.....	40
5.5. Pohdinta.....	40
<b>6. Johtopäätökset .....</b>	<b>41</b>
<b>Lähteet .....</b>	<b>42</b>
<b>Liitteet .....</b>	<b>44</b>

# Tiivistelmä

**Kotajärvi J, Mauno V, Wikman E. Nivolumabi ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1/2022. 67 s. ISBN 978-952-7299-30-2.**

**Avainsanat:** Nivolumabi, ruokatorvisyöpä, ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä, levyepiteelikarsinooma, adenokarsinooma

Nivolumabi on tarkoitettu monoterapiana aikuisten ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoitoon, kun potilaalla on patologista jäännöstautia aiemman neoadjuvantin kemosädehoidon jälkeen. Nivolumabi-liitännäishoidon vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on tutkittu yhdessä faasin III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa CheckMate 577. Tutkimuksessa 794 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan nivolumabia tai lumetta enintään yhden vuoden ajan.

CheckMate 577 -tutkimuksessa tautivapaan elossaoloajan mediaaniaika oli 12,1 kuukautta pidempi nivolumabi-liitännäishoidolla verrattuna lumeeseen (HR 0,67; 95 %:n LV 0,55–0,81) päivitetystä analyysistä. Tuloksia elossaoloajasta eikä ensimmäisen vuoden elossaolo-osuuksia ole toistaiseksi raportoitu.

Terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) mitattiin CheckMate 577 -tutkimuksessa FACT E- ja EQ-5D-3L-mittareilla. Tarkastelluilla mittareilla ja niiden valituilla osa-alueilla elämänlaatu oli pääosin korkeampi hoidon aikana kuin lähtötilanteessa kummassakin haarassa, eikä eroa haarojen välillä ollut. Tulokset on esitetty ainoastaan kuvailevasti, joten niistä ei voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia ilmeni CheckMate 577 -tutkimuksessa lähes yhtä paljon kummassakin hoitohaarassa. Yleisimmät haittatapahtumat molemmissa hoitohaaroissa olivat ripuli, uupumus ja pahoinvointi. Tutkimuksesta ei noussut esille uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huomioita aiemmin tiedettyihin nivolumabin turvallisuustietoihin.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysissä nivolumabi-liitännäishoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) seurantaan verrattuna on noin 65 000 €/QALY. Mallinnuksen perusteella nivolumabi-liitännäishoidolla saavutettaisiin yksi laatupainotettu lisäelinvuosi ja 1,2 lisäelinvuotta. Fimean arviointiryhmän mukaan mallinnukseen liittyy merkittävää epävarmuutta. Erityisesti uusiutumisen riskin katkaisuaikankohta ja kuolleisuuden todennäköisyys tautivapaassa tilassa aiheuttavat epävarmuutta mallinnukseen. Tästä johtuen myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta voidaan pitää korkeintaan suuntaa-antavana.

Myyntiluvan haltijan mukaan nivolumabi-liitännäishoitoa voisi saada vuosittain 15–17 potilasta. Fimean arvion mukaan nivolumabi-liitännäishoitoa voisi saada 25 potilasta vuosittain. Tälle potilasmäärälle (25 potilasta) laskettu budjettivaikutus olisi 1,5 miljoonaa euroa, kun hoidon kesto on 7,6 kuukautta. Hoidon keskimääräinen kesto (7,6 kk) on raportoitu ainoastaan primäärianalyysijankohdasta eikä päivitetystä analyysistä, joten optimaalista hoidon kestoa ei tiedetä.

# Resumé

**Kotajärvi J, Mauno V, Wikman E. Nivolumab i den adjuvanta behandlingen av esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 1/2022. 67 s. ISBN 978-952-7299-30-2.**

**Nyckelord:** Nivolumab, esofaguscancer, cancer i gastroesofageala övergången, skivepitelkarinom, adenokarcinom

Nivolumab är avsett som monoterapi vid adjuvant behandling av vuxna med esofaguscancer (mat-strupscancer) eller cancer i gastroesofageala övergången, då patienten har en patologisk residual-sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi. Effekterna av adjuvant behandling med nivolumab i den här indikationen har undersökts i den randomiserade, dubbelblinda fas III-studien CheckMate 577. I studien randomiserades 794 patienter (2:1) till att få nivolumab eller placebo under högst ett år.

I CheckMate 577-studien var den sjukdomsfria mediana överlevnaden 12,1 månader längre för dem som fått adjuvant behandling med nivolumab än jämfört med dem som fått placebo (HR 0,67; 95 % konfidensintervall 0,55–0,81) i den uppdaterade analysen. Tillsvidare har det inte rapporterats resultat om överlevnadstiden eller om överlevnadsandelar under det första året.

Livskvaliteten (HRQoL) i anslutning till hälsan mättes i CheckMate 577-studien med FACT E- och EQ 5D-3L-mätare. Med granskade mätare och inom valda delområden var livskvaliteten i huvudsak bättre under behandlingen än jämfört med utgångsläget i båda studiegrenarna, och det förekom inte några skillnader mellan grenarna. Resultaten har endast presenterats beskrivande, vilket innebär att det inte kan dras några tillförlitliga slutledningar av dem.

Biverkningar av olika grader och allvarliga biverkningar förekom i CheckMate 577-studien nästan lika mycket i båda studiegrenarna. De vanligaste biverkningarna i båda studiegrenarna var diarré, utmattning och illamående. Studien visade inte några nya betydande iakttagelser jämfört med tidigare känd säkerhetsinformation om nivolumab.

Enligt basanalysen i den kostnadseffektivitetsanalys som innehavaren av försäljningstillstånd gjort är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) för adjuvant behandling med nivolumab jämfört med uppföljningen ungefär 65 000 euro/QALY. Utifrån modellen skulle man med adjuvant behandling med nivolumab uppnå ett kvalitetsjusterat extra levnadsår och 1,2 fler levnadsår. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är resultatet förknippat med betydande osäkerhet. Särskilt återfallsriskens brytpunkt (cut-off) och den sannolika dödligheten vid sjukdomsfritt tillstånd medför osäkerhet i modellen. På grund av det kan resultatet av försäljningstillståndsinnehavarens kostnadseffektivitetsanalys endast betraktas som riktgivande.

Enligt innehavaren av försäljningstillstånd kan adjuvant behandling med nivolumab ges 15–17 patienter varje år. Enligt Fimeas bedömning kan adjuvant behandling med nivolumab ges 25 patienter varje år. För detta patientantal (25 patienter) har budgeteffekten räknats vara 1,5 miljoner euro, då behandlingen räcker 7,6 månader. Behandlingens genomsnittliga längd (7,6 månader) har endast rapporterats från tidpunkten för den primära analysen och inte från den uppdaterade analysen, vilket innebär att man inte känner till den optimala behandlingens längd.

# Abstract

**Kotajärvi J, Mauno V, Wikman E. Nivolumab in the adjuvant treatment of oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 1/2022. 67 p. ISBN 978-952-7299-30-2.**

**Keywords:** Nivolumab, oesophageal cancer, gastro-oesophageal junction cancer, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma

Nivolumab is indicated as monotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer who have residual pathologic disease following prior neoadjuvant chemoradiotherapy. The effects of nivolumab adjuvant treatment in this indication have been studied in one phase III randomised, double-blind study, CheckMate 577. In the study, 794 patients were randomised (2:1) to receive nivolumab or placebo for a maximum of one year.

In the CheckMate 577 study, the median disease-free survival was 12.1 months longer with nivolumab adjuvant treatment compared to placebo (HR 0.67; 95% CI 0.55–0.81) in the updated analysis. No overall survival results or survival rates at one year have yet been reported.

In the CheckMate 577 study, health-related quality of life (HRQoL) was measured using the FACT-E and EQ 5D-3L questionnaires. Quality of life was mainly higher during treatment than at baseline in both arms, and there was no difference between the study arms when measured with the chosen indicators or selected sections thereof. The results have only been presented descriptively, so no reliable conclusions can be drawn from them.

In the CheckMate 577 study, nearly as many adverse events of any grade and serious adverse events occurred in both treatment arms. The most common adverse events in both treatment arms were diarrhoea, fatigue, and nausea. The study did not raise any significant new safety-related concerns compared to the previously known safety data on nivolumab.

In the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis base case, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of nivolumab adjuvant treatment as compared to the follow-up measure was around €65,000/QALY. Based on the modelling, nivolumab adjuvant treatment would yield one additional quality-adjusted life year and 1.2 additional life-years. According to Fimea's assessment team, the modelling involves considerable uncertainty. In particular, the cut-off time point for the risk of recurrence and the probability of mortality in a disease-free state cause uncertainty in the modelling. Therefore, the result of the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis can only be considered as indicative at most.

According to the marketing authorisation holder, there could be 15 to 17 patients annually who would receive nivolumab adjuvant treatment. According to Fimea's estimate, 25 patients could receive nivolumab adjuvant treatment annually. The budget impact calculated for this number of patients (25 patients) is EUR 1.5 million when the duration of treatment is 7.6 months. The mean duration of treatment (7.6 months) has only been reported for the primary time of analysis, not for the updated analysis, so the optimal duration of treatment remains unknown.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.



# Lyhenteet

AC	Adenokarsinooma (adenocarcinoma)
AIC	Akaiken informaatiokriteeri
DFS	Tautivapaa elossaoloaika (disease free survival)
DMFS	Etäpesäkevapaa elossaoloaika (distant metastasis free survival)
EMA	Euroopan lääkevirasto
ESMO	Euroopan onkologiyhdistys (European Society for Medical Oncology)
FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy - Esophageal
FACT-G7	Functional Assessment of Cancer Therapy - General 7-item version
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost effectiveness ratio)
IKNL	Alankomaalainen syöpäjärjestö (Integraal Kankercentrum Nederland)
IMAEs	Immunologiset haittavaikutukset (immune-mediated adverse events)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuodet (life years)
LYG	Elinvuosien erotus; lisäelinvuodet (life years gained)
NCCN	Yhdysvaltalainen syöpäyhdistys (National Comprehensive Cancer Network)
OESI	Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat (other events of special interest)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD-L1	Kasvainsolun pinnalla oleva ligandi (Programmed death ligand 1)
PFS2	Tautivapaa elossaoloaika seuraavan lääkehoidon jälkeen (progression-free survival after subsequent systemic therapy)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SCC	Levyepiteelikarsinooma (squamous cell carcinoma)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)
TTR	Aika uusiutumiseen (time to recurrence)
VSSHPI	Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

# 1. Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää nivolumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Ruokatorvisyöpää tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavat aikuispotilaat, kun potilaalla on patologista jäännöstitä preoperatiivisen kemoterapian jälkeen
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Nivolumabi-liitännäishoito
<b>Vertailuhoito</b>	Seuranta
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaiselossaoloaika (OS) Tautivapaa elossaoloaika (DFS) Etäpesäkevapaa elossaoloaika (DMFS) Tautivapaa elossaoloaika seuraavan lääkehoidon jälkeen (PFS2) Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

## 2. Arvioitava hoito ja terveysongelma

### 2.1. Ruokatorvisyöpä ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä

Ruokatorvisyöpä jaotellaan histologisesti kahteen alatyypin: levyepiteelikarsinoomaan (SCC, squamous cell carcinoma) ja adenokarsinoomaan (AC, adenocarcinoma) (1,2). Maailmanlaajuisesti levyepiteelikarsinooma on yleisempi vaikkakin adenokarsinooma on yleistynyt viimevuosikymmeninä erityisesti Euroopassa, Pohjois-Amerikassa ja Australiassa. Levyepiteelikarsinooma on liitetty usein tupakointiin, kun puolestaan ylipaino on yleisempää adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla.

Nimensä mukaisesti, ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä liittyy anatomisesti näiden kahden elimen yhtymäkohtaan. Ne luokittelevaan primäärikasvaimen paikan mukaan Siewertin kolmiportaisen asteikon avulla<sup>1</sup> (3). ICD-10-koodistossa ne kirjataan Suomessa usein mahasyöpien alakategoriaan, mahansuun alueen syövät<sup>2</sup> (4).

Syöpärekisterin mukaan vuonna 2019 Suomessa todettiin 368 uutta ruokatorvisyöpää<sup>3</sup> (ICD C15) ja 274 ruokatorvisyöpien aiheuttamaa kuolemaa. Miesten osuus uusista syövästä oli noin 70 %. Ikävakioitu suhteellinen elossaololuku (2017–2019) oli ensimmäisenä vuonna 41,14 ja viidentenä vuonna 17,30. Suhteellinen elossaololuku 5 vuoden kohdalla on kasvanut viimeisien vuosien aikana ja se on naisilla suurempi (22,12) kuin miehillä (15,72). (5)

### 2.2. Hoitovaihtoehdot ruokatorvisyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa

Ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidosta ei ole laadittu suomalaista Käypä hoito -suositusta. Ruokatorvisyövän hoitoa ja hoitokäytäntöjä on käsitelty tuoreessa 2020 julkaistussa aikakausikirja Duodecimin katsausartikkelissa sekä aiemmassa 2014 julkaistussa katsausartikkelissa (6,7).

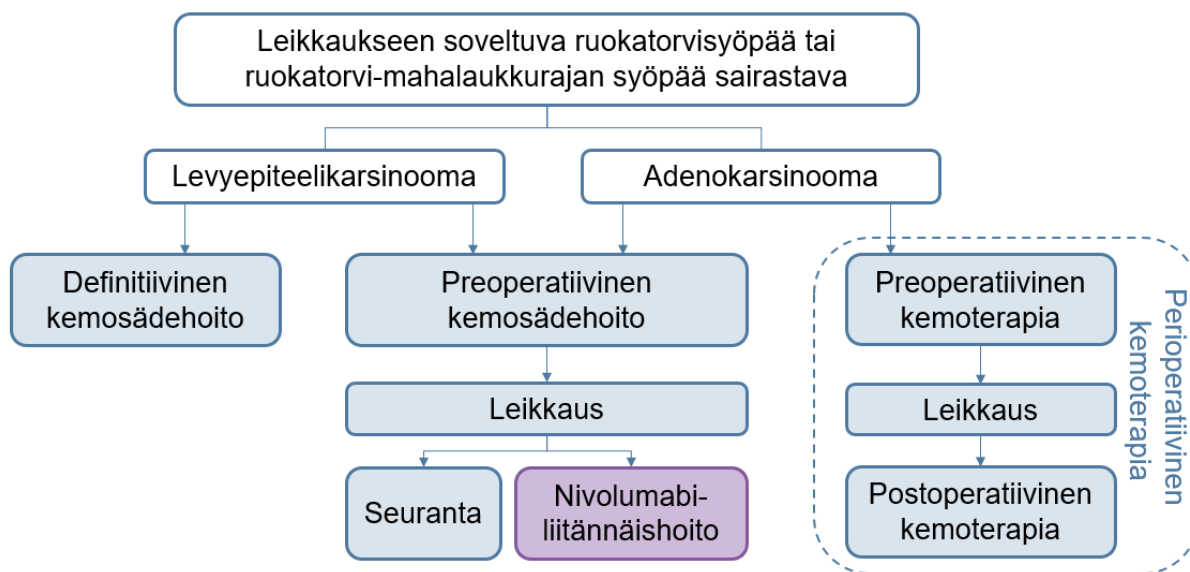
Kansainvälisistä hoitosuosituksista Euroopan onkologiyhdistyksen ESMOn suositus on päivitetty vuonna 2016 ja yhdysvaltalaisen NCCN:n suositus vuonna 2021 (8,9). Hoitosuosituksissa hoitovaihtoehdot jakautuvat syövän histologian mukaisesti (**kuvio 1**). Leikkaukseen soveltuvilla potilailla hoitovaihtoehtona levyepiteelikarsinoomassa on definitiivinen eli ilman leikkausta annettava kemosädehoito tai leikkaukseen yhdistetty preoperatiivinen eli ennen leikkausta annettava kemosädehoito. Adenokarsinoomassa vaihtoehtoina ovat leikkaukseen yhdistetyt preoperatiivinen kemosädehoito tai perioperatiivinen eli ennen ja jälkeen leikkauksen annettava kemoterapia. Yhdysvaltain päivitettyyn suositukseen on lisäksi lisätty arvioinnin kohteena oleva adjuvantti-, eli liitännäishoito nivolumabilla.

---

<sup>1</sup> Luokan I kasvaimen keskus sijaitsee 1-5 cm ruokatorvi-mahalaukkurajan yläpuolella. Kasvaimet, joiden keskusta on 1 cm rajan yläpuolella tai 2 cm sen alapuolella ovat luokan II kasvaimia. Luokan III kasvaimet sijaitsevat 2-5 cm rajan alapuolella.

<sup>2</sup> ICD10: Mahansuun alueen syöpä (C16.0)

<sup>3</sup> ICD10: Ruokatorvisyöpä (C15)



**Kuvio 1.** Nivolumabi-liitännäishoito ruokatorvisyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Suomessa ei ruokatorvisyövän kokonaisvaltaisessa hoidossa suoraan seurata mitään yksittäistä hoitosuosituksia. Hoitokäytännöt pohjautuvat kuitenkin samoihin kansainvälisissä hoitosuosituksissa käytettyihin tutkittuihin tietoihin ja uudet yksittäiset tutkimukset voivat sitä muokata. Ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpiä hoidetaan Suomessa usein mahalaukkusyövän periaatteiden mukaisesti perioperatiivisella kemoterapialla<sup>4</sup>. Ruokatorven levyepiteelikarsinoomassa hoitovaihtoehtona on definitiivinen kemosädehoito tai leikkaukseen yhdistetty preoperatiivinen kemosädehoito. Ruokatorven adenokarsinoomien hoidossa valitaan usein perioperatiivinen kemoterapia preoperatiivisen kemosädehoidon sijasta, mutta kemosädehoidon käyttö on mahdollisesti yleistymässä sädehoitolaitekehityksen myötä.

Tällä hetkellä ei ole olemassa näyttöä siitä, että perioperatiivinen kemoterapia olisi teholtaan parempi tai huonompi kuin leikkausta edeltävä kemosädehoito. Suomalaisista hoitokäytännöistä johtuen nivolumabi-liitännäishoito voisi olla hoitovaihtoehto erityisesti levyepiteelikarsinoomaa sairastaville, sillä nivolumabi-liitännäishoitoa ei ole hyväksytty käytettäväksi yhdessä perioperatiiviseen kemoterapiaan kanssa.

### 2.3. Nivolumabi

Nivolumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1-reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto lisää T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja. (10)

Tämä arviointi käsittelee nivolumabia monoterapiana aikuisten ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa, kun potilaalla on patologista jäännöstautia aiemman neoadjuvantin, eli preoperatiivisen, kemosädehoidon jälkeen. Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan tälle nivolumabin käyttöaiheen laajenukselle

<sup>4</sup> Esimerkiksi: fluorourasiili, leukovoriini, oksaliplatiini ja dosetakseli (FLOT), epirubisiini, oksaliplatiini ja kapesitabiini (EOX), oksaliplatiini ja 5-fluorourasiili (FOLFOX) tai oksaliplatiini ja kapesitabiini (CAPOX eli XELOX).

heinäkuussa 2021 (11). Nivolumabilla on lisäksi käyttöaihe seuraavien syöpien hoidossa monoterapiana tai yhdistelmähoitona (10):

- Ruokatorven levyepiteelikarsinooma
- Mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinooma
- Melanooma
- Melanooman liitännäishoito
- Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä
- Keuhkopussin pahanlaatuisen mesotelioma
- Munuaiskarsinooma
- Klassisen Hodgkinin lymfooma
- Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä
- Uroteelikarsinooma
- Kolorektaalisyöpä

Nivolumabin suositeltu annos ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa on 240 mg kahden viikon välein tai 480 mg neljän viikon välein ensimmäisten 16 viikon ajan, minkä jälkeen 480 mg neljän viikon välein. Liitännäishoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä, kuitenkin korkeintaan 12 kuukautta. (10)

#### **2.4. Muiden maiden suositukset ja menossa olevat HTA-arvioinnit**

**Liitteessä 1** on esitelty yhteenveto muiden maiden meneillään olevista nivolumabi-liitännäishoidon hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinneista ja suosituksista.

Englannissa on annettu puoltava suositus nivolumabin käytöstä, edellyttäen sovittua hinnanalennusta. Tuo päätös ja siinä raportoidut kustannusvaikuttavuuden tulokset pohjautuvat erilaiseen malliin kuin tässä arvioinnissa ja raportin **luvussa 4** on kuvattu. Mallinnusten pohjana olevat tiedot ovat tutkimuksen eri aikapisteistä ja ekstrapolaatiomenetelmät eroavat toisistaan. Samoin kuolleisuuden todennäköisyyksien pohjana on käytetty eri aineistoa ja mallien sykli rakenne poikkeaa toisistaan.

Kanadassa on julkaistu luonnos puoltavasta suosituksesta, edellyttäen hinnan alennusta. Arvion mukaan nivolumabin hinnasta tulisi saada vähintään 36 % alennus, jotta ICER saavuttaisi 50 000 CAD/QALY arvon. Arvioidun mallin rakennetta ei ole julkaistussa luonnoksessa avattu niin yksityiskohtaisesti, että sen mahdollisia eroavaisuuksia Englannissa ja tässä arvioinnissa käytettyyn voitaisiin eritellä.

Myös Ruotsissa, Tanskassa, Norjassa sekä Skotlannissa on päätetty aloittaa tai jo aloitettu suosituksen tai arvioinnin tekeminen nivolumabin tämän arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa.

# 3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

## 3.1. Nivolumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Nivolumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>5</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (2) ja myyntiluvan haltijan edustajan toimittamasta materiaalista. Näyttö nivolumabin tehosta ja turvallisuudesta arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen faasin III tutkimukseen (CheckMate 577).

### 3.1.1. CheckMate 577 -tutkimus

Yhteenveto CheckMate 577 -tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

**Taulukko 2.** Yhteenveto CheckMate 577 -tutkimuksesta.

	CheckMate 577
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT02743494 EudraCT Number: 2015-005556-10 Sponsor Protocol Number: CA209-577
Potilaat	Edennyttä ruokatorvi- tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavat aikuispotilaat, joilla on patologista jäännöstitä aiemman preoperatiivisen kemosädehoidon ja leikkauksen jälkeen.
Interventio	Nivolumabi (n = 532)
Vertailuhoito	Lume (n = 262)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Tautivapaa elossaoloaika (DFS)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaolo-osuus (OS rate) Etäpesäkevapaa elossaoloaika (DMFS) Tautivapaa elossaoloaika seuraavan lääkehoidon jälkeen (PFS2)
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	<ul style="list-style-type: none"><li>Primäärianalyysi 12.05.2020: 24,4 kk (6,5–44,9 kk)</li><li>Päivitetty analyysi 04.01.2021: 32,2 kk (14,0–52,7 kk)</li></ul>
Lähteet	Primäärianalyysi, data cut-off 12.5.2020: <ul style="list-style-type: none"><li>EPAR (2)</li><li>Kelly, 2021 (12)</li><li>Kelly, 2021 (13)</li></ul> Päivitetty analyysi, data cut-off 4.1.2021: <ul style="list-style-type: none"><li>EPAR (2)</li><li>Moehler, 2021 (14)</li></ul>

<sup>5</sup> Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (6.10.2021) hakutermein (Nivolumab OR Opdivo OR MDX 1106) AND (Adjuvant OR Resected) AND (Esophageal OR (Gastroesophageal AND Junction)) AND Cancer. Hakutuloksia 23, joista tunnistettiin yksi artikkeli (12), joka kuvasi käyttöaiheen mukaista tutkimusta.

CheckMate 577 -tutkimuksessa 794 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan nivolumabia tai lumetta enintään yhden vuoden ajan (2). Satunnaistaminen stratifioitiin PD-L1-statuksen (1 % vs. < 1 % tai määrittelemätön), patologisen imusolmukestatuksen (positiivinen vs. negatiivinen) ja taudin histologian (levyepiteelikarsinooma vs. adenokarsinooma) mukaan. Yksityiskohtainen kuvaus tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2**.

### Potilaat

CheckMate 577 -tutkimuksessa 532 potilasta sai nivolumabia ja 262 potilasta lumetta (2). Tutkimukseen osallistuvien potilaiden mediaani-ikä oli 62,0 vuotta ja miesten osuus oli 84,5 %. Potilaista 38,2 % oli Euroopasta. Adenokarsinoomaa sairastavia oli enemmän (70,9 %) kuin levyepiteelikarsinoomaa sairastavia (29,0 %). Potilaista 71,8 %:lla PD-L1-ilmentymistaso oli < 1 %. Potilaiden ominaispiirteet on esitetty tarkemmin **liitteessä 3**.

### Interventio ja vertailuhoito

Tutkimuksessa potilaille annosteltiin nivolumabia laskimoinfuusiona:

- Ensimmäiset 16 viikkoa: 240 mg kahden viikon välein
- Viikosta 17 eteenpäin: 480 mg annoksella neljän viikon välein

Lumehaarassa potilaille annosteltiin lumetta samalla annosteluajataululla kuin nivolumabia. Lääkkeet annosteltiin 30 minuutin laskimoinfuusioina. Hoitoa jatkettiin yhden vuoden ajan, kunnes tauti uusiutui tai ilmaantui ei-hyväksyttävissä olevia toksisia vaikutuksia. (2)

### Hoidon kesto

Primäärianalyysissä (data cut-off 12.5.2020) hoidon keston mediaani nivolumabihaarassa oli 10,1 kuukautta ja lumehaarassa 9,0 kuukautta. Vastaavasti hoidon keskimääräinen kesto oli molemmissa haaroissa 7,6 kuukautta. Potilaista 229 (43 %) nivolumabihaarassa ja 99 (38,1 %) lumehaarassa oli saanut hoitoa maksimajan eli yhden vuoden. Nivolumabihaarassa 149 (28,0 %) potilasta ja lumehaarassa 113 (43,5 %) potilasta oli keskeyttänyt hoidon taudin etenemisen vuoksi ja 50 potilasta sai vielä hoitoa. (2)

Päivitetystä analyysistä (data cut-off 4.1.2021) hoidon kestojen keskiarvoja ei ole julkisesti raportoitu. Päivitetystä analyysissä kaikki potilaat olivat päättäneet hoidon ja sitä seuranneen 100 päivän pituisen seuranta-ajan. (2)

### Jatkohoidot

Primäärianalyysissä (data cut-off 12.5.2020) 28 potilasta (5,3 %) nivolumabihaarassa ja 20 potilasta (7,6 %) lumehaarassa oli saanut jatkohoitoa leikkaushoitoa. Sädehoitoa oli saanut nivolumabihaarassa 43 potilasta (8,1 %) ja lumehaarassa 41 potilasta (15,6 %). Systeemistä hoitoa oli nivolumabihaarassa annettu 125 potilaalle (23,5 %), lumehaarassa vastaava luku oli 89 potilasta (34,0 %).

Päivitetystä analyysissä (data cut-off 4.1.2021) tietoa jatkohoidoista oli raportoitu systeemisen hoidon osalta. 154 potilasta nivolumabihaarassa (28,9 %) ja 101 potilasta lumehaarassa (38,5 %) oli saanut systeemistä jatkohoitoa. Näistä potilaista 33 (4,2 %) oli saanut immunoterapiaa, 37 (4,7 %) kohdennettua hoitoa ja 248 (31,2 %) kemoterapiaa tai muuta systeemistä hoitoa. (2)

### Lopputulosmuuttajat

CheckMate 577 -tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttaja oli tautivapaa elossaoloaika (DFS) tutkijan arvioimana. Toissijaisia lopputulosmuuttajia olivat kokonaiselossaoloaika (OS)

sekä elossaolo-osuus (OS rate). OS testattiin hierarkkisessa järjestyksessä, eli ensisijaisen tulomuuttujan (DFS) tuli olla tilastollisesti merkitsevä, jotta tarkastelu eteni.

Eksploratiivisia lopputulosmuuttujia olivat muun muassa tutkijan arvioimana etäpesäkevapaa elossaoloaika (DMFS) ja tautivapaa elossaoloaika seuraavan lääkehoidon jälkeen (PFS2), turvallisuus sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu. Tarkempi listaus kaikista lopputulosmuuttujista sekä niiden määritelmät löytyvät **liitteestä 4**.

### 3.2. Nivolumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto CheckMate 577 -tutkimuksen tuloksista on **taulukossa 3**. Ellei toisin mainita, tässä yhteydessä raportoidaan tuloksia päivitetystä analyysistä 4.1.2021, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 32,2 kuukautta (vaihteluväli 14,0–52,7 kuukautta).

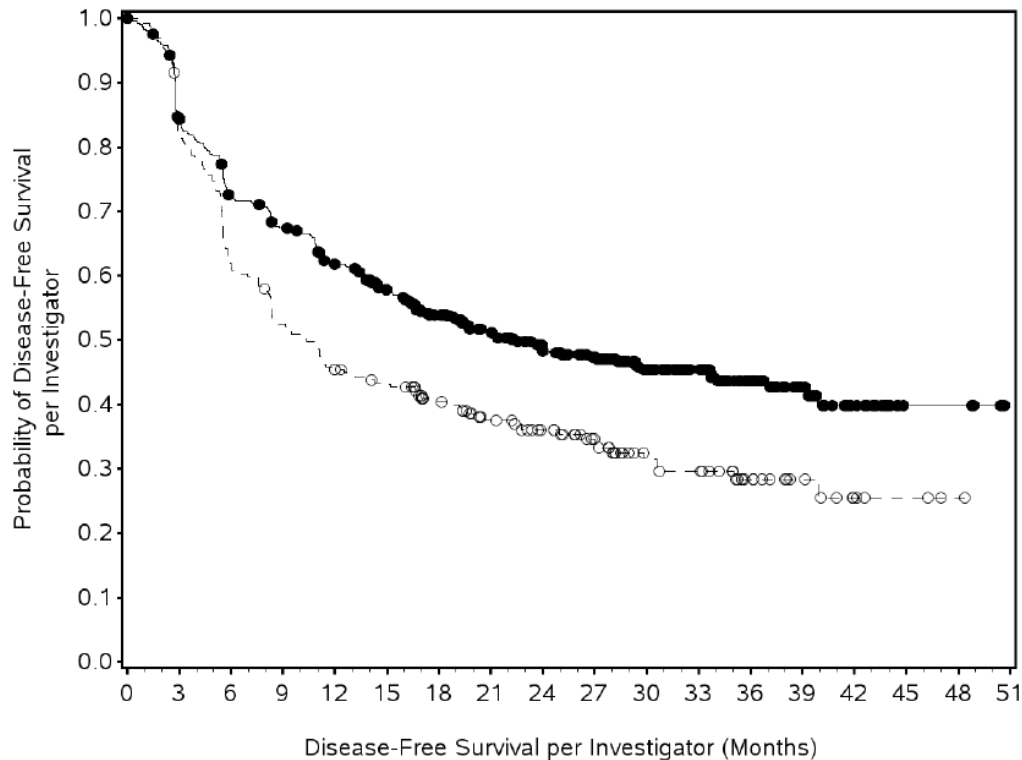
**Taulukko 3.** Yhteenveto keskeisistä CheckMate 577 -tutkimuksen tuloksista päivitetystä analyysistä (data cut-off 4.1.2021) (2).

	Nivolumabi (n = 532)	Lume (n = 262)	HR (95 %:n LV)
<b>Tautivapaa elossaoloaika (DFS)</b>			
DFS-tapahtumia, n (%)	268 (50,4)	171 (65,3)	–
DFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	22,4 (17,0–33,6)	10,4 (8,3–13,9)	0,67 (0,55–0,81)
6 kuukauden DFS-osuus, (LV 95 %)	72,6 (68,5–76,3)	61,5 (55,3–67,1)	–
12 kuukauden DFS-osuus, (LV 95 %)	61,8 (57,4–65,8)	45,5 (39,3–51,4)	–
<b>Elossaoloaika (OS)</b>			
Kuolleiden määrä, n (%)	Ei raportoitu	Ei raportoitu	–
OS-mediaani, kuukautta	Ei raportoitu	Ei raportoitu	–
12 kuukauden elossaolo-osuus, n (%)	Ei raportoitu	Ei raportoitu	–
<b>Etäpesäkevapaa elossaoloaika (DMFS)</b>			
DMFS-tapahtumia, n (%)	253 (47,6)	154 (58,8)	–
DMFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	29,4 (23,7–36,6)	16,6 (11,4–24,9)	0,71 (0,58–0,87)
12 kuukauden DMFS-osuus (vaihteluväli)	68,4 (64,1–72,2)	55,8 (49,5–61,7)	–
<b>Tautivapaa elossaoloaika seuraavan lääkehoidon jälkeen (PFS2)</b>			
PFS2-tapahtumia	203 (38,2)	120 (45,8)	–
PFS2-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	Ei saavutettu (36,6–ei saavutettu)	30,72 (24,2–ei saavutettu)	0,77 (0,61–0,96)
12 kuukauden PFS2-osuus (vaihteluväli)	82,7 (79,1–85,6)	79,7 (74,2–84,1)	–

#### 3.2.1. Tautivapaa elossaoloaika (DFS)

Päivitetystä analyysijankohdassa (data cut-off 4.1.2021) nivolumabihaarassa tautivapaan elossaoloajan mediaaniaika oli 12,1 kuukautta pidempi kuin lumehaarassa (HR 0,67; 95 %:n LV 0,55–0,81) (**kuvio 2**).





Number of Subjects at Risk

Nivolumab

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

Placebo

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

—●— Nivolumab (events: 268/532), median and 95% CI: 22.41 (16.95, 33.64)

-○- Placebo (events: 171/262), median and 95% CI: 10.35 (8.31, 13.93)

Nivolumab vs. Placebo - hazard ratio and 95% CI: 0.67 (0.55, 0.81)

**Kuvio 2.** CheckMate 577 -tutkimuksen tautivapaata elossaoloaikaa (DFS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä (data cut-off 4.1.2021) (2, kuvio 23).

### 3.2.2. Elossaoloaika (OS) ja elossaolo-osuudet (OS rate)

Elossaoloajan tuloksia ei toistaiseksi ole raportoitu CheckMate 577 -tutkimuksesta, sillä elossaoloajan aineiston ei katsottu yltäneen vaadittuihin kriteereihin ( $p$ -arvo = 0,003 ja 65 % tapahtumista havaittu) kumpanakaan analyysiajankohtana. Ensimmäiset elossaoloaikaan liittyvät tulokset CheckMate 577 -tutkimuksesta ovat odotettavissa, kun kuolemia on ilmennyt 299 (nyt 228). Lopulliset elossaoloajan tulokset raportoidaan, kun tapahtumia on ilmennyt 460.

Myöskään ensimmäisen vuoden elossaolo-osuuksia ei ole raportoitu, huolimatta siitä, että päivitettyssä analyysissä minimi seuranta-aika on 14 kuukautta. Ei ole toistaiseksi julkisesti tiedossa millä aikavälillä tietoja elossaolo-osuuksista ollaan raportoimassa.

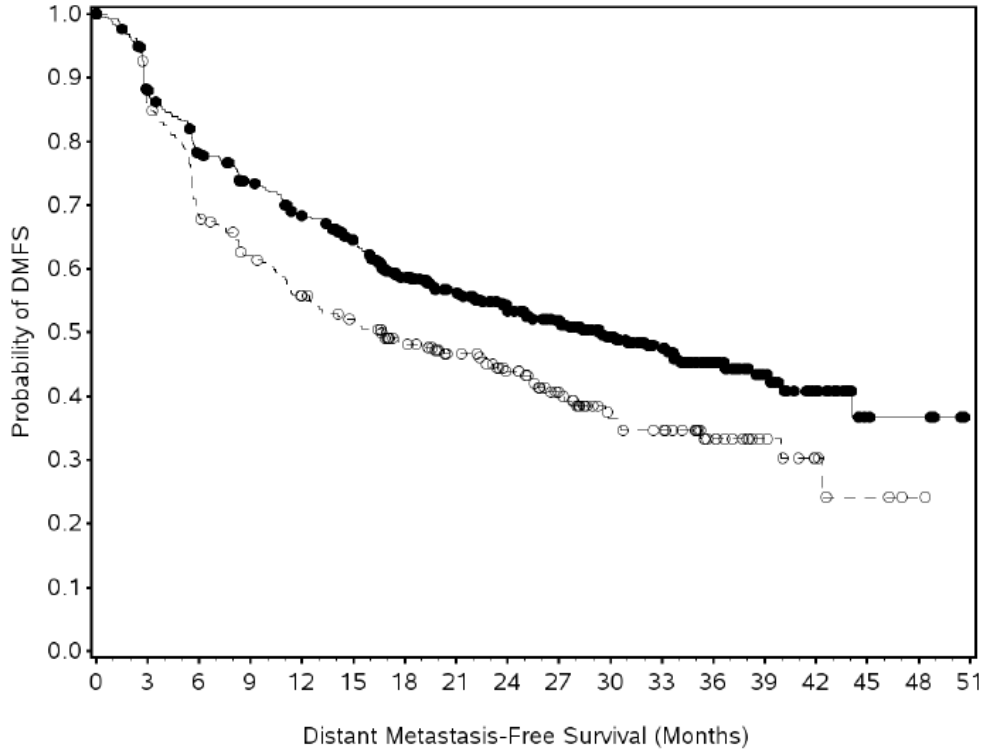
### 3.2.3. Eksploratiiviset lopputulosmuuttujat

Koska ensi- ja toissijaiset lopputulosmuuttujat oli asetettu hierarkkiseen järjestykseen, tulosten tilastollinen tarkastelu kattoi vain DFS ja OS-muuttujat. (2)

Eksploratiivisten muuttujien (**liite 4**) tulokset esitetään lähinnä kuvailevassa tarkoituksessa, eikä niiden tilastollisesta merkitsevyydestä ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä.

### Etäpesäkevapaa elossaoloaika (DMFS)

Päivitetystä analyysissä (data cut-off 4.1.2021) nivolumabihaarassa etäpesäkevapaan elossaoloajan mediaani oli 12,8 kuukautta pidempi kuin lumehaarassa (HR 0,71; 95 %:n LV 0,58–0,87) (**kuvio 3**).



Number of Subjects at Risk

Nivolumab

532 453 400 369 339 307 252 219 181 157 123 93 61 38 22 6 5 0

Placebo

262 222 175 156 136 124 102 88 74 58 38 34 21 12 6 3 1 0

—●— Nivolumab (events: 253/532), median and 95% CI: 29.37 (23.66, 36.63)

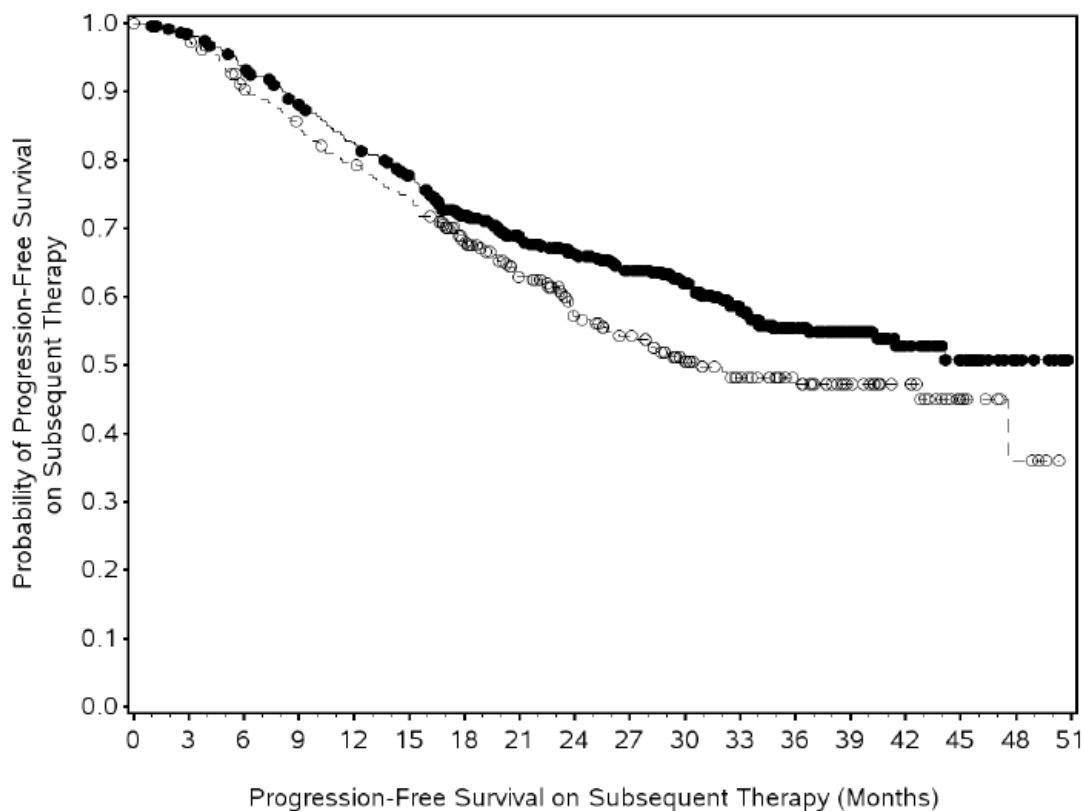
-○- Placebo (events: 154/262), median and 95% CI: 16.62 (11.37, 24.87)

Nivolumab vs. Placebo - hazard ratio and 95% CI: 0.71 (0.58, 0.87)

**Kuvio 3.** CheckMate 577 -tutkimuksen etäpesäkevapaata elossaoloaika (DMFS) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä (data cut-off 4.1.2021) (2, kuvio 24).

### Tautivapaa elossaoloaika seuraavan lääkehoidon jälkeen (PFS2)

Päivitetystä analyysissä (data cut-off 4.1.2021) PFS2-mediaaniaikaa eli aikaa taudin etenemiseen seuraavan hoitolinjan jälkeen ei saavutettu nivolumabihaarassa. Lumehaarassa PFS2-mediaaniaika oli 32 kuukautta (HR 0,77; 95 %:n LV 0,60–0,99) (**kuvio 4**).



Number of Subjects at Risk

Nivolumab

532 517 488 453 424 391 335 276 248 222 180 145 102 72 45 23 10 0

Placebo

262 255 231 215 201 188 157 131 104 92 73 59 46 34 25 11 4 0

—●— Nivolumab (events: 203/532), median and 95% CI: N.A. (36.63, N.A.)

-○- Placebo (events: 120/262), median and 95% CI: 30.72 (24.15, N.A.)

Nivolumab vs. Placebo - hazard ratio and 95% CI: 0.77 (0.61, 0.96)

**Kuvio 4.** CheckMate 577 -tutkimuksen tautivapaata elossaoloaika seuraavan lääkehoidon jälkeen (PFS2) kuvaava Kaplan-Meier-käyrä, data cut-off 4.1.2021 (2, kuvio 25).

#### Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) mitattiin CheckMate 577 -tutkimuksessa FACT-E<sup>6</sup>- ja EQ-5D-3L-mittareilla. Potilaat vastasivat FACT-E- ja EQ-5D-3L-kyselyihin tutkimuksen alussa sekä neljän viikon välein koko hoidon ajan (12 kuukautta). Hoidon jälkeisen seurannan ajalta vastaukset kerättiin ensimmäisen kerran 30 (± 7) päivää viimeisen annoksen jälkeen, toisen kerran 84 (± 7) päivää edellisestä arviosta ja tämän jälkeen kolmen kuukauden välein. (2,15)

Kyselyiden vastausosuus oli hoidon aikana yli 80 % molemmissa hoitolinjoissa viikkoon 53 asti tarkasteltuna. FACT-E mittaria tarkasteltiin kokonaisuutena sekä valituin osa-aluein

<sup>6</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy - Esophageal

(ECS<sup>7</sup> ja FACT-G<sup>8</sup>). EQ-5D-3L-mittaria tarkasteltiin UK:n potilasnormien mukaisena indeksinä sekä kyselyn VAS<sup>9</sup> tulosten osalta. Terveysteen liittyvä elämänlaatu oli molemmissa hoitohaaroissa samalla tasolla lähtötilanteessa FACT-E, EQ-5D-3L VAS sekä EQ-5D-3L:n utiliteetti-indeksillä mitattuna. Lähtötilanteessa EQ-5D-3L utiliteettiarvo nivolumabihaarassa oli 0,8203 (keskihajonta 0,1790) ja lumehaarassa 0,8310 (keskihajonta 0,1629). (2)

Kun tarkasteltiin aikapisteitä, joissa oli vähintään kymmenen henkilöä, FACT-E- ja EQ-5D-3L VAS -mittareiden mukaan terveyteen liittyvä elämänlaatu oli liittännäishoidon aikana sekä hoidon lopettamisen jälkeen ensimmäisellä ja toisella seurantakäynnillä korkeampi kuin lähtötilanteessa molemmissa hoitohaaroissa. EQ-5D-3L:n keskimääräinen utiliteetti-indeksi oli korkeampi kuin lähtötilanteessa kaikkina mittauspisteinä hoidon aikana nivolumabihaarassa alkaen viikolta 9 ja lumehaarassa alkaen viikolta 13. (2)

Tarkasteltaessa koko potilasjoukkoa keskimääräiset muutokset jäivät alle mittareille määriteltyjen vähimmäismuutoksien (15). Tästä syystä muutoksia ei voi pitää merkittävinä eikä tuloksista voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

### 3.3. Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysien tuloksia on esitetty **liitteessä 5** primäärianalyysistä (data cut-off 12.5.2020). Tulokset olivat samansuuntaisia kuin koko tutkimuspopulaatioissa kaikissa alaryhmissä. Taudin histologian osalta DFS-tulokset olivat levyepiteelikarsinoomassa HR: 0,61 (LV 95 % 0,42–0,88) ja adenokarsinoomassa HR: 0,75 (LV 95 % 0,59–0,96). Ryhmiä ei oltu tasapainotettu keskenään eikä tilastollista vertailua oltu suoritettu.

Päivitetystä analyysistä (4.1.2021) on saatavilla alaryhmäanalyysien DFS-tuloksia ainoastaan ennalta määritellyistä alaryhmistä:

- Histologia: levyepiteeli- ja adenokarsinooma
- Patologinen imusolmukestatus: positiivinen ja negatiivinen
- Kasvainsolujen PD-L1-status:
  - o PD-L1  $\geq$  1 %
  - o PD-L1  $<$  1 %
  - o PD-L1 määrittelemätön

Päivitetystä analyysiajankohdassa alaryhmäanalyysien tulokset olivat samankaltaisia kuin primäärianalyysissä. Alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi nivolumabi-liittännäishoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

### 3.4. Turvallisuus

Tässä esitetyt turvallisuuteen liittyvät tulokset ovat CheckMate 577 -tutkimuksen primäärianalyysistä (data cut-off 12.05.2020) ja päivitetystä analyysistä (data cut-off 4.1.2021). Analyysiajankohtien välillä ei havaittu merkittäviä muutoksia nivolumabin turvallisuudessa. (2) Turvallisuuspopulaatio koostui potilaista, jotka saivat CheckMate 577 -tutkimuksessa mitä tahansa tutkimushoitoa vähintään kerran. Potilaita oli yhteensä 792, josta nivolumabihaarassa oli 532 ja lumehaarassa 260 potilasta.

---

<sup>7</sup> Esophageal Cancer Subscale

<sup>8</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy-General 7-item version

<sup>9</sup> Visual Analogue Scale

Primäärianalyysissä (data cut-off 12.5.2020) hoidon keston mediaani oli nivolumabihaarassa 10,14 kuukautta ja lumehaarassa 8,99 kuukautta. (2)

Yhteenveto tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 4**.

**Taulukko 4.** Yhteenveto CheckMate 577 -tutkimuksen haittatapahtumista (2).

	Primäärianalyysi (data cut-off 12.5.2020)		Päivitetty analyysi (data cut-off 4.1.2021)	
	Nivolumabi (n = 532) n (%)	Lume (n = 260) n (%)	Nivolumabi (n = 532) n (%)	Lume (n = 260) n (%)
<b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat</b>				
Vähintään yksi haittatapahtuma	510 (95,9)	243 (93,5)	513 (96,4)	243 (93,5)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	183 (34,4)	84 (32,3)	186 (35,0)	84 (32,3)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	158 (29,7)	78 (30,0)	160 (30,1)	80 (30,8)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	68 (12,8)	20 (7,7)	71 (13,3)	21 (8,1)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	ei raportoitu	ei raportoitu	35 (6,6)	21 (8,1)
<b>Lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat</b>				
Vähintään yksi haittatapahtuma	376 (70,7)	119 (45,8)	379 (71,2)	122 (46,9)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	71 (13,3)	15 (5,8)	71 (13,3)	16 (6,2)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	40 (7,5)	7 (2,7)	41 (7,7)	7 (2,7)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	48 (9,0)	8 (3,1)	49 (9,2)	8 (3,1)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	ei raportoitu	ei raportoitu	0	0

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma. **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Primäärianalyysissä (data cut-off 12.5.2020) lähes kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma (96 % nivolumabihaarassa ja 94 % lumehaarassa). Nivolumabihaarassa raportoitiin enemmän lääkkeeseen liittyviä haittatapahtumia (70,7 % vs. 45,8 %) verrattuna lumehaaraan. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin sen sijaan vähemmän nivolumabihaarassa kuin lumehaarassa (1,7 % vs. 2,3 %). (2)

Päivitettyssä analyysissä (data cut-off 4.1.2021) yleisimmät haittatapahtumat molemmissa hoitohaaroissa olivat ripuli, uupumus ja pahoinvointi. Yleisimpiä  $\geq 3$ . asteen haittatapahtumia nivolumabihaarassa olivat ripuli, uupumus ja ruokahalun lasku ja lumehaarassa nielemishäiriö, uupumus, oksentelu ja vatsakipu. Haittavaikutuksissa ei ollut merkittäviä eroja hoitohaarojen välillä, joskin  $\geq 3$ . asteen haittatapahtumista oksentelua esiintyi enemmän lume- kuin nivolumabihaarassa (16,2 % vs 0,6 %). Yleisimmät haittatapahtumat ovat eritelty **liitteessä 6**. (2)

Päivitetystä analyysissä (data cut-off 4.1.2021) nivolumabihaarassa ilmeni enemmän lääkkeeseen liittyviä haittatapahtumia (71,2 % vs. 46,9 %) ja asteen 3 tai 4 lääkkeeseen liittyviä haittatapahtumia (13,3 % vs. 6,2 %) verrattuna lumehaaraan. (2)

#### **3.4.1. Vakavat haittatapahtumat (SAE)**

Päivitetystä analyysissä (data cut-off 4.1.2021) vakavia haittatapahtumia raportoitiin saman verran molemmissa hoitoaaroissa (nivolumabihaarassa 30,1 % vs. 30,8 % lumehaarassa). Molemmissa hoitoaaroissa yleisimpiä vakavia haittatapahtumia olivat keuhkokuume sekä pahalaatuinen kasvaimen eteneminen. (2)

#### **3.4.2. Hoidon viivästymiseen tai lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat**

Primäärianalyysiajankohdassa (data cut-off 12.5.2020) hoidon viivästymiseen johtaneita haittatapahtumia raportoitiin aavistuksen enemmän nivolumabi- kuin lumehaarassa (27,8 % vs. 23,8 %). (2)

Primäärianalyysiajankohdassa (data cut-off 12.5.2020) hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia raportoitiin enemmän nivolumabihaarassa kuin lumehaarassa (12,8 % vs. 7,7 %). Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia olivat nivolumabihaarassa keuhkokuume (1,9 %), pahalaatuinen kasvain (0,9 %), ihottuma (0,6 %) ja sydänlihastulehdus (0,6 %), kun lumehaarassa vastaavia haittatapahtumia olivat pahalaatuinen kasvain (1,5 %) ja keuhkokuume (0,8 %). (2)

#### **3.4.3. Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat**

Tarkkoja tietoja kuolleisuudesta ei ole toistaiseksi raportoitu CheckMate 577 -tutkimuksesta, koska aineisto ei yltänyt vaadittuihin kriteereihin. Päivitetystä analyysissä (data cut-off 4.1.2021) kuitenkin raportoitiin kuolemaan johtaneita haittatapahtumia nivolumabihaarassa 35 (6,6 %) ja lumehaarassa 21 (8,1 %). (2)

Lisäksi primäärianalyysiajankohdassa (data cut-off 12.5.2020) tutkimuksessa havaittiin yksi asteen 5 nivolumabiin liittyvä haittatapahtuma. Analyysiajankohdan jälkeisessä tarkastelussa kuitenkin todettiin, että kyseinen haittatapahtuma ei ollut lääkkeeseen liittyvä haittatapahtuma. (2)

#### **3.4.4. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat**

Primäärianalyysiajankohdassa (data cut-off 12.5.2020) erityisen mielenkiinnon kohteena olevia tapahtumia (OESI) havaittiin vain nivolumabihaarassa. Havaintoja oli yhteensä viisi, kolme sydänlihastulehdusta, yksi haimatulehdus ja yksi Guillain-Barrén oireyhtymä. Kaikkien OESI-havaintojen todettiin olevan lääkkeeseen liittyviä haittatapahtumia. (2)

Nivolumabihaaran yleisimmät immunologiset haittavaikutukset (IMAEs) primäärianalyysin ajankohdassa (data cut-off 12.5.2020) olivat kilpirauhasen vajaatoiminta / kilpirauhastulehdus (11,1 %), ihottuma (7,9 %), kilpirauhasen liikatoiminta (6,6 %) ja keuhkotulehdus (4,5 %). Aiemmin tuntemattomia IMAEs ei havaittu tässä tutkimuksessa.

### **3.5. Meneillään olevat tutkimukset**

Myyntiluvan haltijan toimittaman materiaalin perusteella nivolumabia tutkitaan ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liittämissä hoidossa CheckMate 577 -tutkimuksen lisäksi osana mahasyövän liittämissä hoidon tutkimusta (NCT03006705). Muita meneillään olevia tutkimuksia nivolumabin tehosta ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 7**.

Tietokannasta tunnistettiin useita meneillään olevia tutkimuksia ruokatorvi ja/tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidosta, joissa nivolumabi oli mukana hoitovaihtoehdoissa. Hausta ei kuitenkaan löytynyt uusia nyt arvioitavaa käyttöaihetta (nivolumabi-liitännäishoito neoadjuvantin kemosädehoidon jälkeen) täsmällisesti koskevia tutkimuksia. Käynnissä on useampi ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän nivolumabi-liitännäishoitoon liittyvä tutkimus. Ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman liitännäishoidossa nivolumabia tutkitaan ipilimumabin kanssa yhdistelmähoitona aiemman kemoterapian jälkeen (NCT03443856), adenokarsinooman perioperatiivisessa hoidossa tutkitaan nivolumabia monoterapiana, nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa sekä nivolumabia yhdessä kemosädehoidon kanssa (NCT03604991) ja ruokatorven levyepiteelikarsinooman neoadjuvanttihoitossa nivolumabia tutkitaan monoterapiana (NCT03987815).

Tämän arvioinnin kuluessa nivolumabi on saanut käyttöaiheen laajennuksen edenneen tai etäpesäkkeisen HER2-negatiivisen, maha-, ruokatorvi- tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän adenokarsinooman hoidossa, joiden kasvainsolut ilmentävät PD-L1-ligandia (16). Laajennus perustuu tietokantahaussakin tunnistettuun CheckMate 649 -tutkimukseen (NCT02872116). On mahdollista, että nivolumabin käyttöaihe ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa tulee vielä päivittymään, kun tuloksia meneillään olevista tutkimuksista julkaistaan.

### 3.6. Pohdinta

Nivolumabin hyöty lumeeseen verrattuna havaittiin ensisijaisen tulosmuuttujan eli tautivapaan elossaoloajan (DFS) osalta CheckMate 577 -tutkimuksessa. Tutkimuksen päivitetyssä analyysiajankohdassa (data cut-off 4.1.2021) nivolumabihaarassa tautivapaan elossaoloajan mediaaniaika oli 12,1 kuukautta pidempi, eli noin kaksinkertainen, lumehaaraan verrattuna (HR 0,67; 95 %:n LV 0,55–0,81).

Tuloksia elossaoloajasta ei ole toistaiseksi raportoitu CheckMate 577 -tutkimuksesta. Ensimmäiset elossaoloaikaan liittyvät tulokset ovat odotettavissa, kun kuolemia on ilmennyt 299 (nyt 228). Lopulliset tulokset elossaoloajasta raportoidaan, kun tapahtumia on ilmennyt 460. Myöskään ensimmäisen vuoden elossaolo-osuuksia ei ole raportoitu, huolimatta siitä, että päivitetyssä analyysissä minimi seuranta-aika oli 14 kuukautta. Ei ole toistaiseksi julkisesti tiedossa millä aikavälillä tietoja elossaolo-osuuksista ollaan raportoimassa.

Primäärianalyysissä (data cut-off 12.5.2020) hoidon keston mediaani nivolumabihaarassa oli 10,1 kuukautta ja lumehaarassa 9,0 kuukautta. Tässä aikapisteessä taudin etenemisen vuoksi hoidon oli keskeyttänyt 149 (28,0 %) potilasta nivolumabihaarassa ja 113 (43,5 %) lumehaarassa. Keskimääräistä hoidon kestoa ei tiedetä tarkkaan, sillä tuloksia ei ole julkisesti raportoitu päivitetyistä analyysistä. Nivolumabin liitännäishoidon kesto on rajattu 12 kuukauteen, mutta optimaalista hoidon kesto ei tiedetä.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin CheckMate 577 -tutkimuksessa FACT-E- ja EQ-5D-3L-mittareilla. Tarkastelluilla mittareilla ja niiden valituilla osa-alueilla elämänlaatu oli pääosin korkeampi hoidon aikana kuin lähtötilanteessa kummassakin haarassa, eikä eroa haarojen välillä ollut. Tulokset on esitetty ainoastaan kuvailevasti, joten niistä ei voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

CheckMate 577 -tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi nivolumabi-liitännäishoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.



Minkä tahansa asteisia ja vakavia haittatapahtumia ilmeni CheckMate 577 -tutkimuksesta lähes yhtä paljon kummassakin hoitohaarassa. Yleisimmät haittatapahtumat molemmissa hoitohaaroissa olivat ripuli, uupumus ja pahoinvointi. Hoidon viivästymiseen johtaneita haittatapahtumia raportoitiin hieman enemmän nivolumabi- kuin lumehaarassa. Lisäksi hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia raportoitiin enemmän nivolumabihaarassa kuin lumehaarassa. Tutkimuksesta ei noussut esille uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huomioita aiemmin tiedettyihin nivolumabin turvallisuustietoihin.

Tällä hetkellä on meneillään useita tutkimuksia ruokatorvi ja/tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidosta, joissa nivolumabi on mukana hoitovaihtoehtoissa. Lisäksi käynnissä on useampi ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoitoon liittyvä tutkimus, joissa nivolumabia tutkitaan monoterapiana tai osana yhdistelmähoitoa. On siis mahdollista, että nivolumabille tulee uusia käyttöaiheen laajennuksia ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa, kun tuloksia meneillään olevista tutkimuksista julkaistaan.

Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan CheckMate 577 -tutkimusta voidaan soveltaa suoraan Suomen terveydenhuoltojärjestelmässä tutkimuksen määrittämässä indikaatiossa. Tälle potilasjoukolle nykyinen hoitosuositus on seuranta. DFS-tulokset ovat lupaavia. Tulosten perusteella nivolumabi-liitännäishoito kaksinkertaistaa näiden potilaiden odotetun tautivapaan elinajan noin vuodesta noin kahteen vuoteen, ilman muutosta raportoidussa elämänlaadussa. Merkittävä osa ruokatorven tai ruokatorvimahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavista potilaista hoidetaan kuitenkin perioperatiivisella kemoterapialla. Näiden potilaiden hoitokäytäntöön ei CheckMate 577 -tutkimuksen tulokset vaikuta. Nivolumabihoito on yleisesti hyvin siedetty ja hoitoon liittyviä vakavia asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia todettiin vain 13 %:lla potilaista nivolumabihaarassa ja 6 %:lla potilasta lumeryhmässä. Nivolumabi on ollut käytössä Suomessa melko pitkään ja Suomen onkologeilla on kokemusta immunologisen hoidon haittojen hoitamisesta.



## 4. Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan Markov-malliin, jossa nivolumabi-liittämisshoitoa verrataan seurantaan. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean omia skenaarioita nivolumabi-liittämisshoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

### 4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 5**. Mallinnuksen pohjana on käytetty CheckMate 577 -tutkimuksen tietoja primäärianalyysiajankohdasta (12.5.2020).

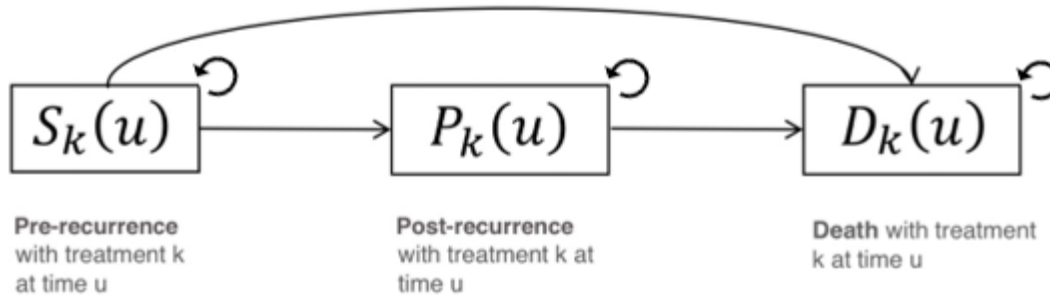
**Taulukko 5.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Ruokatorvisyöpää tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavat aikuispotilaat, joilla on patologista jäännöstautia preoperatiivisen kemosädehoidon jälkeen. Potilaiden ominaispiirteet (CheckMate 577): <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Keskimääräinen ikä: 60,5 vuotta</li><li>▪ Miehiä: 84,5 %</li><li>▪ Keskimääräinen paino: 72,3 kg</li><li>▪ Ihon pinta-ala: 1,87 m<sup>2</sup></li></ul>
Arvioitava lääkehoito	Nivolumabi-liittämisshoito
Vertailuhoito	Seuranta
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatupainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaaliset kustannukset, elossaolo-osuudet, elossaolo-osuudet ennen taudin uusiutumista
<b>Menetelmät</b>	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja
Mallin rakenne	Markov-malli
Diskonttokorko	Kustannukset ja terveyshyödyt (LYG ja QALY) diskontattu 3 % diskonttokorolla
Aikahorisontti	30 vuotta
Syklän pituus	1 kuukausi
Nivolumabi-liittämisshoidon ja vertailuhoidosten tulosten ekstrapolointi	Taudin uusiutuminen perustuu CheckMate 577 -tutkimukseen. Kuolleisuus perustuu tilastotietoihin suomalaisten yleisestä kuolleisuudesta ja alankomaalaiseen rekisteriaineistoon.
Herkkyysanalyysit	Deterministinen ja probabilistinen herkkyysanalyysi, skenaarioanalyysiä

#### 4.1.1. Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli kolmiosainen Markov-malli (**kuvio 5**). Potilaat aloittivat "tautivapaassa" terveydentilassa (pre-recurrence), jossa he pysyivät, siirtyivät tilaan "uusiutumisen jälkeen" (post-recurrence) tai siirtyivät tilaan "kuolema" (death). Uusiutumisen jälkeen potilaat joko pysyivät tässä tilassa tai kuolivat.

Mallin aikahorisontti perusanalyysissä oli 30 vuotta. Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin 3 %:n korkokannalla.



**Kuvio 5.** Myyntiluvan haltijan esitys kustannusvaikuttavuusmallin rakenteesta.

#### 4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Sekä nivolumabi-liitännäishoidossa että seurannassa, taudin uusiutumisen todennäköisyys eri ajanhetkinä perustuu CheckMate 577 -tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin visuaalisen tarkastelun ja Akaiken informaatiokriteerin (AIC) perusteella paras sovite. Lisäksi taudin uusiutuminen oli rajattu tapahtuvaksi ensimmäisen viiden vuoden aikana.

Koska riittäviä tietoja kuolleisuudesta ei ollut saatavilla CheckMate 577 -tutkimuksesta, kuolleisuuden todennäköisyyksien määrittämiseen hyödynnettiin apuna kirjallisuutta, suomalaisten yleistä kuolleisuutta ja alankomaalaista rekisteriaineistoa. Molemmissa tautitiloissa nivolumabi-liitännäishoidolle ja seurannalle oletettiin toisiaan vastaava kuolleisuus.

#### Taudin uusiutuminen - tautivapaa elossaoloaika (DFS)

Mallinnettaessa taudin uusiutumista, myyntiluvan haltija käytti pohja-aineistona CheckMate 577 -tutkimuksessa havaittua tautivapaata elossaoloaikaa (DFS). Valintaa verrattiin skenaarioanalyysissä vaihtoehtoon, jossa pohja-aineistona käytettiin suoraan tutkimuksen tietoja ajasta taudin uusiutumiseen ilman kuolleisuustietoja. Kaplan-Meier-käyrien pienet erot katsottiin kuitenkin tulevan huomioiduksi mallinnetussa taustakuolleisuudessa.

Useita vaihtoehtoisia jakaumia sovittiin tautivapaan elossaoloajan Kaplan-Meier-käyriin sekä 3 ja 6 kuukauden kohdalta katkaistuun aineistoon (**liite 8**). Sovitteet tehtiin erikseen sekä nivolumabi-liitännäishoidolle että seurannalle. Näistä molemmille parhaan tilastolliset sovitteen AIC:lla arvioituna tarjosi perusanalyysiin valittu 6 kuukauden katkaisuaikajankohdan jälkeen sovitettu Gompertz-jakauma (**kuvio 6**). Havainnot ennen 6 kuukauden ajankohtaa otettiin suoraan Kaplan-Meier-käyristä.

**KUVIO POISTETTU**

**Kuvio 6.** Myyntiluvan haltijan taudin uusiutumisen mallinnus kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysissä. **Nivo:** Nivolumabi; **KM:** Tautivapaan elossaoloajan (DFS) Kaplan-Meier; **CM577:** CheckMate 577; **W&W:** Seuranta.

Mallinnuksessa on oletettu myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen, ettei tauti voi uusiutua 5 vuoden jälkeen (**kuvio 6**). Tämän jälkeen potilaiden katsotaan selvinneen kyseisestä syövästä eivätkä voi edetä mallissa uusiutumisen jälkeiseen tautitilaan, eli potilaat pysyvät tautivapaassa tilassa, kunnes kuolevat. Skenaarioanalyysissä tutkittiin vaihtoehtoisia ajankohtia tälle oletukselle.

#### **Kuolleisuus tautivapaassa tilassa**

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä lähtökohdaksi kuoleman todennäköisyydelle tautivapaassa tilassa otettiin Tilastokeskuksen tilastotietoihin pohjautuva suomalaisten yleinen kuolleisuus, joka laskettiin painottamalla tilastot tutkimuksessa olleen sukupuolijakauman mukaisesti.

CheckMate 577 -tutkimuksen pohjalta laskettiin kuolleisuudelle hasardisuhde Coxin regressiomallin avulla. Hasardisuhdetta sovellettiin kolmelle ensimmäiselle vuodelle, sillä ainoastaan tältä ajanjaksolta oli mahdollista hyödyntää tietoja CheckMate 577 -tutkimuksesta. Hasardisuhde on eri riippuen mallin aloitusiästä. Kuolleisuus on tutkimuksessa ollut [REDACTED] perusanalyysissä, jossa aloitusikä on 60,5 vuotta. Perusanalyysissä kuolleisuus oletettiin kolmannen vuoden jälkeen samaksi kuin yleinen kuolleisuus Suomessa.

Kuolleisuuden ei oletettu eroavan hoitovaihtoehtojen välillä.

#### **Kuolleisuus taudin uusiuduttua**

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä kuoleman todennäköisyys taudin uusiutumisen jälkeen perustui alankomaalaiseen IKNL-rekisteriaineistoon. [REDACTED]

IKNL-rekisteriaineiston uusiutumisen jälkeisen kokonaiselossaoloajan tietoihin sovitettiin eksponentiaalista jakaumaa. Koska eksponentiaalisella jakaumalla riski kuolla on vakio kaikilla ajan hetkillä, soveltuu se toteutettuun Markov-mallinnukseen hyvin. Muille yleisesti käytetyille parametrisille jakaumille on ominaista, että riski muuttuu ajan myötä.

Skenaarioanalyysissä käytetty vaihtoehtoinen kuoleman todennäköisyys perustui nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon (CheckMate 649) sekä pembrolitsumabin (KEYNOTE-590) tutkimuksiin edenneen ruokatorvi tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa. Näistä tutkimuksista hyödynnettiin verrokkina olleiden kemoterapiahaarojen kuolleisuutta meta-analyysiin avulla.

Kuolleisuuden ei oletettu eroavan hoitovaihtoehtojen välillä.

#### 4.1.3. Hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä hoidon kesto perustui CheckMate 577 -tutkimuksen tietoihin ajasta hoidon lopettamiseen (TTD) (**liite 9**). Valmisteyhteenvedon mukaisesti hoidon kesto rajattiin 12 kuukauteen.

Skenaarioanalyysissä tarkasteltiin vaihtoehtoa, jossa hoidon kesto määriteltiin tautivapaan elossaoloajan (DFS) mukaisesti.

#### 4.1.4. Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Niistä hoitoon liittyvistä haittatapahtumista, joita CheckMate 577 -tutkimuksessa ilmeni vähintään 5 %:lla, mallissa huomioitiin vähintään 3. asteen haittatapahtumat (**liitetaulukko 10a**). Näiden haittatapahtumien vaikutus sekä terveyteen liittyvään elämänlaatuun että kustannuksiin otettiin huomioon mallin ensimmäisessä syklissä ja niihin sovellettiin puolisyklin korjausta (**liitetaulukko 10b**).

#### 4.1.5. Terveyteen liittyvä elämänlaatu

CheckMate 577 -tutkimuksessa kerättiin tietoa terveyteen liittyvästä elämänlaadusta EQ-5D-3L-mittarilla. CheckMate 577 -tutkimuksesta saatuja utiliteettiarvoja käytettiin mallissa potilaille riippumatta siitä, mitä hoitoa he saivat. Utiliteettiarvojen määrittämisessä huomioitiin UK:n populaationormit. Mallissa käytetyt utiliteettiarvot on esitetty **taulukossa 6**.

**Taulukko 6.** CheckMate 577 -tutkimuksesta johdetut kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt utiliteettiarvot.

	Ennen taudin uusiutumista	Taudin uusiutumisen jälkeen
Utiliteettiarvo	■	■

Kirjallisuuteen perustuvat disutiliteettiarvot huomioitiin erikseen CheckMate 577 -tutkimuksen perusteella muodostettujen terveydentilaan perustuvien utiliteettien lisäksi (**liitetaulukko 10c**).

#### 4.1.6. Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannuksia arvioitiin terveydenhuollon maksajan näkökulmasta huomioiden lääke- ja annostelukustannukset sekä seurantaan, haittatapahtumiin ja jatkohoitoon liittyvät suorat kustannukset. Kustannukset perustuivat joko vuoden 2021 hintoihin tai ne korjattiin indeksin avulla vastaamaan vuoden 2020 hintatasoa.

## Lääke- ja annostelukustannukset

Mallin perusanalyysissä on käytetty nivolumabin listahintaa eli verotonta tukkumyyntihintaa. Valmisteyhteenvedon mukaisesti nivolumabia annostellaan ensimmäisen 16 viikon ajan joko 240 mg kahden viikon välein tai 480 mg neljän viikon välein. Seuraavien viikkojen ajan annostelu on 480 mg neljän viikon välein. Yhden 240 mg injektiopullon veroton tukkumyyntihinta on 3 547,20 €.

Lääkkeiden annostelukustannus 279,29 € saatiin kirjallisuudesta (17). Samaa annostelukustannusta hyödynnettiin myös jatkohoitojen kustannusten laskennassa.

Mallinnuksessa nivolumabia annosteltiin ensimmäisen 16 viikon ajan kahden viikon välein. Hoidon keston mallinnus on esitetty **kappaleessa 4.1.3**. Syklikohtaiset kustannukset on esitetty **taulukossa 7**.

**Taulukko 7.** Nivolumabi-liitännäishoidon kustannukset hoitosykleittäin.

Annostelu	Antokerran kustannus		Kokonaiskustannus	
	Lääke	Annostelu	Neljä viikkoa	Sykli (1 kk)
Ensimmäiset 16 viikkoa: 240 mg kahden viikon välein	3 547,20 €	279,29 €	7 652,98 €	8 313,50 €
Seuraavat viikot: 480 mg neljän viikon välein	7 094,40 €	279,29 €	7 373,69 €	8 010,11 €

Myyntiluvan haltija esitti skenaarioanalyysissä tulokset mallinnuksesta, jossa nivolumabin osalta oli huomioutu käytössä oleva hinnoittelumalli.

## Seurantakustannukset

Mallinnuksessa taudin seurantaan liittyvät resurssin käyttö ja kustannukset eri tautitiloissa määriteltiin myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvion mukaan (**liitetaulukko 11a**). Nivolumabi-liitännäishoitoon oletettiin kohdistuvan hoidosta johtuva lisäseurannan tarve, ja tähän liittyvät kustannukset on esitetty **liitetaulukossa 11b**.

Perusanalyysin mallinnuksessa potilaiden katsotaan selvinneen kyseisestä syövästä ja seuranta lopetetaan 5 vuoden jälkeen, mikäli tauti ei ole tähän mennessä uusiutunut (**kuvio 6**). Tämän jälkeen seurantakustannuksia ei huomioitu potilailla, jotka jatkoivat tautivapaassa tilassa.

## Seuraavien hoitojen sekä palliatiivisen ja saattohoidon kustannukset

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa otettiin huomioon mahdolliset jatkohoidot taudin etenemisen jälkeen (**liitetaulukko 11c**). Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen pohjautuen potilaista 70 % arvioitiin saavan jatkohoitoja. Jatkohoidon kestoksi määritettiin 6,4 kuukautta perustuen CheckMate 577 -tutkimukseen. Valinta vahvistettiin myyntiluvan haltijan kliinisellä asiantuntijalla ja katsottiin olevan linjassaan CheckMate 649 ja KEYNOTE-590-tutkimuksissa todettuihin edenneen tautimuodon etenemisvapaan elossaoloajan mediaaneihin.

Jatkohoitojen annostelu ja kustannukset perustuivat valmisteyhtenvetoihin ja myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen. Samoin markkinaosuudet perustuvat myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen. Seuraavien hoitojen kustannus huomioitiin kertakustannuksena siirryttäessä uusiutuneen taudin tilaan.

Palliatiivisen ja saattohoidon kustannus 5 062,45 € saatiin kirjallisuudesta (18). Kustannus sisällytettiin mallinnuksessa siihen sykliin, jossa siirryttiin tilaan kuolema.

## 4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 4.2.1. Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä nivolumabi-liitännäishoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 3 %:n diskonttorolla on 65 100 €/QALY (**taulukko 8**). Diskontaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 12**.

**Taulukko 8.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Nivolumabi	6,24	5,20	77 855	-	-	-	-
Seuranta	5,03	4,19	11 749	1,21	1,01	66 106	65 138

Kustannuksiin liittyvät tulokset on esitetty tarkemmin **taulukossa 9**. Lääkekustannukset muodostavat selkeästi suurimman osan nivolumabi-liitännäishoidon kokonaiskustannuksista. Lääke- ja annostelukustannusten ohella seurantakustannukset ennen uusiutumista kasvavat nivolumabi-liitännäishoidossa suhteessa pelkkään seurantaan.

**Taulukko 9.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tarkemmat tulokset kustannusten osalta. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttorolla.

	Nivolumabi	Seuranta
Lääke- ja annostelukustannukset	65 354 €	0 €
Lisäkustannus hoidon seurannasta	614 €	0 €
Haittatapahtumat	4 €	3 €
Seurantakustannus, tautivapaa tila	4 310 €	3 444 €
Seurantakustannus, uusiutunut tauti	1 252 €	1 433 €
Jatkohoitojen kustannus	2 285 €	2 615 €
Saattohoitokustannus	4 036 €	4 254 €
<b>Yhteensä</b>	<b>77 855 €</b>	<b>11 749 €</b>

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin terveyshyötyihin liittyvät tulokset on esitetty **taulukossa 10** ja mallinnetut elossaolo-osuudet **taulukossa 11**. Kuten kustannuksienkin osalla myös terveysvaikutukset kohdistuvat pääsääntöisesti tautivapaaseen tilaan. Mallinnuksen perusteella nivolumabi-liitännäishoidolla olisi saavutettavissa noin yksi laatupainotettu lisäelinvuosi.

Hoitohaaroille mallinnetut elossaolo-osuudet poikkeavat ensimmäisestä vuodesta alkaen ja ero on [REDACTED] korkeampi kuin lumehaarassa.

**Taulukko 10.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tarkemmat tulokset saavutettavien elinvuosien (LY) ja laatupainotettujen elinvuosien (QALY) osalta. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Nivolumabi	Seuranta
Tautivapaa tila, LY	■	■
Uusiutunut tauti, LY	■	■
<b>Yhteensä, LY</b>	<b>6,24</b>	<b>5,03</b>
Tautivapaa tila, QALY	■	■
Uusiutunut tauti, QALY	■	■
<b>Yhteensä, QALY</b>	<b>5,20</b>	<b>4,19</b>

**Taulukko 11.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tarkemmat tulokset elossaolo-osuuksien osalta.

	Nivolumabi	Seuranta
6 kuukautta	■	■
1 vuosi	■	■
5 vuotta	■	■
10 vuotta	■	■
15 vuotta	■	■

#### 4.2.2. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla.

Myyntiluvan haltijan deterministisessä herkkyysanalyysissä vaihdettiin valittujen parametrien arvoa 95 % luottamuvälin mukaisesti. Raportoitujen yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) ei ollut herkkä valittujen parametrien muutoksille (**liite 13**).

Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on raportoitu kuvioiden avulla **liitteessä 14**. Parametreihin liittyvää epävarmuutta nähdään etenkin QALY-arvoissa.

Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysissä muutettiin päätöksenteon kannalta kriittisten parametrien arvoja. Skenaarioanalyysit, jotka muuttavat kustannusvaikuttavuussuhdetta  $\pm 10\%$ , on esitetty **liitetaulukossa 15a**. Skenaarioanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli erityisen herkkä mallinnuksen aikahorisontille sekä oletukselle ajankohdasta, jolloin taudin ei katsota voivan enää uusiutua. Lisäksi tulos oli herkkä uusiutumisen mallinnuksen pohjana käytetyn parametrin valinnalle (DFS/TTR).

#### Analyysi käytössä olevalla hinnoittelumallilla

Myyntiluvan haltija esitti erillisenä skenaarioanalyysinä tulokset, joissa nivolumabin osalta oli huomioutu käytössä oleva hinnoittelumalli (**liitetaulukko 15b**). Tässä skenaariossa ei muutettu muiden parametrien arvoja ja myös jatkohoitojen osalta lääkekustannukset noudattivat listahintoja.

Hinnoittelumallilla suorat nivolumabi-liitännäishoidon [REDACTED]. Muut kustannukset tai terveysvaikutukset eivät poikkea perusanalyysissä mallinnetuista. Nivolumabi-liitännäishoidon [REDACTED]. Esitettyjen tulosten perusteella hinnoittelumalliin perustuva ICER on [REDACTED] €/QALY.

### 4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Elossaoloaikaa koskevia tuloksia ei toistaiseksi ole raportoitu CheckMate 577 -tutkimuksesta. Puutteellisista tiedoista johtuen, kuolleisuutta ei ole voitu mallintaa Kaplan-Meier-käyriin sovitettujen ekstrapolaatioiden kautta. Tähän vedoten myyntiluvan haltijan esittämässä kustannusvaikuttavuusanalyysissä on käytetty hyödyksi eri lähteitä mallinnettaessa kuolleisuutta taudin eri tiloissa.

#### 4.3.1. Kuolleisuus tautivapaassa tilassa

Tautivapaassa tilassa kuolleisuuden perustana on käytetty tilastoihin perustuvaa suomalaista yleistä kuolleisuutta. Kuolleisuuden todennäköisyyteen on lisätty kerroin pohjautuen CheckMate 577 -tutkimuksen julkaisemattomiin tietoihin. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä ei ollut käytössä tarkkoja tietoja kuolleisuudesta, vaan myyntiluvan haltija toimitti valmiiksi lasketut kertoimet kuolleisuudelle. Kerroin vaihteli sen mukaan, mikä aloitusikä mallissa oli. Kerrointa käytettiin perusanalyysissä kolmelle ensimmäiselle vuodelle, sillä myyntiluvan haltija ilmoitti CheckMate 577 -tutkimuksen tietojen kattavan ainoastaan tämän ajanjakson.

Potilaspopulaation kuolleisuus tautivapaassa tilassa [REDACTED]

[REDACTED]. Vaikka riski taudin uusiutumiselle pienenee, on potilailla usein muita riskitekijöitä kuten tupakointi, jotka vaikuttavat siihen, että kuolleisuus voi olla korkeampi kuin koko väestössä keskimäärin.

#### 4.3.2. Kuolleisuus uusiutumisen jälkeen

Uusiutumisen jälkeisessä tilassa kuolleisuus on mallinnettu pohjautuen alankomaalaiseen syöpärekisteriaineistoon. Myyntiluvan haltijan antaman tiedon mukaan, [REDACTED]

[REDACTED]. Jää epäselväksi [REDACTED]

Myyntiluvan haltijan perusteluissa jää epäselväksi miksi samaa kaltaistettua IKNL-rekisteriaineistoa ei ole käytetty kuolleisuuden todennäköisyyden määrittämiseen tautivapaassa tilassa. [REDACTED]

Samaan aineistoon perustuva kuolleisuuden määrittäminen olisi ollut johdonmukaisempi tapa arvioida kuolleisuutta tilanteessa, jossa valmisteen pivotaalitutkimuksen aineistoa ei ole käytettävissä.

Myyntiluvan haltija esitti skenaarioanalyysissä uusiutumisen jälkeiselle kuolleisuudelle vaihtoehdoisen lähestymistavan, joka perustui CheckMate 649 ja KEYNOTE-590-tutkimusten kemoterapiahaaroihin. Fimean arviointiryhmän mukaan tätä lähestymistapaa ei voida pitää



perusanalyysiä luotettavampana, johtuen tutkimusten sisäänottokriteereistä ja ainoastaan kemoterapiahaaroihin pohjautuvasta analyysistä.

#### 4.3.3. Taudin uusiutuminen

Nivolumabi-liitännäishoidon vaikutukset kohdistuvat ainoastaan tutkimuksen perusteella mallinnettuun taudin uusiutumiseen, eikä hoidolla ollut vaikutusta kuolleisuuteen kummassakaan tautitilassa. Tästä syystä uusiutumisen mallinnus ja ennen kaikkea uusiutumisen riskin katkaisuajankohta vaikuttaa merkittävästi mallinnuksen tuloksiin.

Myyntiluvan haltija käytti taudin uusiutumisen mallinnuksessa tautivapaata elossaoloaika (DFS) eikä aikaa taudin uusiutumiseen (TTR). Valintaa perusteltiin Kaplan-Meier-käyrien pienillä eroilla, jotka katsottiin tulevan huomioiduksi taustakuolleisuudessa.

Skenaarioanalyysissä esitetty TTR:ään perustuva analyysi poikkeaa merkittävästi perusanalyysistä. Tätä analyysiä ei ole kuitenkaan avattu tarkemmin ja [REDACTED]

[REDACTED] TTR:ään perustuvaa analyysiä ei siksi voida pitää perusanalyysiä luotettavampana.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä taudin uusiutumisen mallinnuksessa käytettiin suoraan CheckMate 577 -tutkimuksen DFS-aineistoa ensimmäiseltä kuudelta kuukaudelta, minkä jälkeen uusiutumista mallinnettiin tilastollisella jakaumalla. Tällainen lähestymistapa vaikuttaa uskottavalta. Epävarmuutta mallinnukseen tuo lyhyt seuranta-aika. Kuuden kuukauden katkaisuajankohdan jälkeen sovitettu Gompertz-jakauma vaikuttaa tasoittuvan varsin nopeasti, mikä toisaalta tukee myyntiluvan haltijan oletusta uusiutumisen riskin päättymisestä viiteen vuoteen.

Myyntiluvan haltija on tarkastellut skenaarioanalyseissään erilaisia taudin uusiutumisen katkaisuajankohtia. Näissä skenaarioissa nivolumabi-liitännäishoidon osalta tautivapaan tilan seurannan kustannukset on lukittu korkeintaan viiteen vuoteen tai vastaamaan taudin uusiutumisen katkaisuajankohtaa, mikäli tämä on lyhyempi. Vertailuhoidolla vastaavaa viiden vuoden rajausta ei ole asetettu, vaan seurannan kustannukset on laskettu uusiutumisen katkaisuajankohtaan asti. Eri katkaisuajankohdista tehdyt skenaarioanalyysit eivät siis kohtele hoitovaihtoehtoja tasapuolisesti ja aliarvioivat myöhäisempien ajankohtien vaikutusta ICERIin.

#### 4.3.4. Yhteenveto myyntiluvan haltijan analyysistä

Ilman katkaisuajankohtaa uusiutumisen riski vähenisi toteutetun ekstrapolaation mukaisesti laskematta kuitenkaan täysin nolnaan. Myyntiluvan haltijan perusanalyysi, jossa uusiutumisen riski loppuu viiden vuoden jälkeen ja CheckMate 577 -tutkimuksessa havaittujen kuolleisuuksien vaikutukset on tautivapaassa tilassa rajattu kolmeen ensimmäiseen vuoteen, saattaa aliarvioida kuolleisuutta. Koska tutkimuksessa havaittuja elossaolo-osuuksia ei ole vielä raportoitu ensimmäisen vuoden osalta, ei mallinnettuja elossaolo-osuuksia pystytä vertaamaan niihin. Suhteessa syöpärekisterin ensimmäisen ja viidennen vuoden elossaolo-osuuksiin, mallinnetut elossaolo-osuudet vaikuttavat myös seurantahaaran osalta korkeahkoilta.

Myyntiluvan haltijan analyysi sisältää suurta epävarmuutta erityisesti mallinnetun kuoleman riskin suhteen. Fimea ei tietojen puuttumisen vuoksi voi esittää sellaista perusanalyysiä, jota se kiistatta pitäisi myyntiluvan haltijan esittämää perusanalyysiä todennäköisempänä. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan ruokatorvi- ja ruokatorvimahalaukkurajan syövän ja niihin liittyvien taustatekijöiden vaikutusta kuolleisuuteen tulisi kuitenkin huomioida

paremmin. Tämän vuoksi Fimea esittää myyntiluvan haltijan perusanalyysille vaihtoehtoisia skenaarioita.

#### 4.4. Fimean skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltijan esittämien skenaarioiden lisäksi Fimean arvointiryhmä päätyi tekemään omia skenaarioanalyyskejä. Fimean skenaarioanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia.

Ensimmäisenä muutettavana parametrina oli myyntiluvan haltijan laskema kuolleisuuden kerroin tautivapaassa tilassa. Skenaarioanalyysissä tarkasteltiin vaihtoehtoja, joissa korotettua kuolleisuuden kerrointa käytettiin joko viisi vuotta tai koko mallinnuksen ajan. Toisena muutettavana parametrina oli uusiutumisen riski. Skenaarioanalyysissä tarkasteltiin vaihtoehtoja, joissa uusiutuminen rajoitettiin viiteen vuoteen tai uusiutumislle ei asetettu rajoituksia, mutta seurannan kustannukset rajattiin viiteen vuoteen.

Yhteenveto parametrien muutoksista on koottu **taulukkoon 12**. Tarkemmat perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean skenaarioanalyysien ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

**Taulukko 12.** Fimean skenaarioanalyysissä ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

	Kuolleisuus tautivapaassa tilassa painotettu CheckMate 577 tutkimuksen tiedoilla:	Uusiutuminen ja seurannan kustannukset
<b>Myyntiluvan haltijan perusanalyysi</b>	<b>3 vuotta</b>	<b>5 vuotta</b>
Fimean 1. skenaario	5 vuotta	5 vuotta
Fimean 2. skenaario	Koko mallinnuksen ajan	5 vuotta
Fimean 3. skenaario	3 vuotta	Uusiutumislle ei kattoa, seurannan kustannukset 5 vuotta
Fimean 4. skenaario	5 vuotta	Uusiutumislle ei kattoa, seurannan kustannukset 5 vuotta
Fimean 5. skenaario	Koko mallinnuksen ajan	Uusiutumislle ei kattoa, seurannan kustannukset 5 vuotta

##### 4.4.1. Fimean skenaarioanalyysien tulokset

Fimean skenaarioanalyysien tulokset ja ICER-arvojen muutokset suhteessa myyntiluvan haltijan perusanalyysiin on esitetty **taulukossa 13**. Tulokset elossaolo-osuuksien osalta on esitetty **taulukossa 14**.

Kaikissa Fimean esittämissä skenaarioissa vaikutukset kustannuksiin ja inkrementaalisiin kustannuksiin ovat vähäisiä. Merkittävämpi vaikutus ICER-tuloksen muutoksiin on vähentyneillä saavutettavissa olevilla laatuainotetuilla elinvuosilla.

Kun tautivapaassa tilassa käytetään tutkimuksen perusteella laskettua kuolleisuuden kerrointa pidempään kuin kolme vuotta, laskevat sekä nivolumabihaarassa että seurantahaarassa saavutettavat elinvuodet ja laatuainotetut elinvuodet. Samoin uusiutumisen riskin katkaisuaikakohdasta luopuminen laskee saavutettavissa olevia terveyshyötyjä. Nämä muutokset vaikuttavat ICER-arvoon skenaarioissa 5–43 % (skenaariot

1–3). Kun uusiutumisen riskin katkaisuaikajankohdan poistamisen yhdistää taustakuolleisuuden kertoimen käytön kolmen vuoden tilasta viisi vuotta, nousee ICER yhteensä 39 % (skenaario 4). Mikäli tähän skenaarioon muutetaan tautivapaassa tilassa kuolleisuuden kertoimen käyttö koko ajalle, nousee ICER-arvo 72 % (skenaario 5), suhteessa myyntiluvan haltijan perusanalyysiin.

**Taulukko 13.** Yhteenveto Fimean skenaarioanalyysien ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY (muutos %)
<b>Myyntiluvan haltijan perusanalyysi</b>							
Nivolumabi	6,24	5,20	77 855	-	-	-	-
Seuranta	5,03	4,19	11 749	1,21	1,01	66 106	65 138
<b>1. Viiden vuoden ajalta painotettu kuolleisuuden todennäköisyys tautivapaassa tilassa.</b>							
Nivolumabi	5,98	4,98	77 861	-	-	-	-
Seuranta	4,83	4,02	11 757	1,15	0,96	66 104	68 591 (5 %)
<b>2. Koko ajalta painotettu kuolleisuuden todennäköisyys tautivapaassa tilassa.</b>							
Nivolumabi	4,65	3,87	78 205	-	-	-	-
Seuranta	3,80	3,16	12 022	0,85	0,71	66 183	93 129 (43 %)
<b>3. Ei katkaisuaikajankohtaan uusiutumisen riskille. Seuranta kustannukset viideltä vuodelta.</b>							
Nivolumabi	5,87	4,89	78 120	-	-	-	-
Seuranta	4,95	4,12	11 803	0,92	0,77	66 317	86 488 (33 %)
<b>4. Viiden vuoden ajalta painotettu kuolleisuuden todennäköisyys tautivapaassa tilassa. Ei katkaisuaikajankohtaan uusiutumisen riskille. Seuranta kustannukset viideltä vuodelta.</b>							
Nivolumabi	5,63	4,69	78 108	-	-	-	-
Seuranta	4,75	3,96	11 808	0,87	0,73	66 300	90 515 (39 %)
<b>5. Koko ajalta painotettu kuolleisuuden todennäköisyys tautivapaassa tilassa. Ei katkaisuaikajankohtaan uusiutumisen riskille. Seuranta kustannukset viideltä vuodelta.</b>							
Nivolumabi	4,46	3,72	78 392	-	-	-	-
Seuranta	3,76	3,13	12 063	0,70	0,59	66 330	112 189 (72 %)

Elossaolo-osuuksissa nähdään muutoksia viidennestä vuodesta eteenpäin niissä Fimean skenaarioissa, joissa tautivapaan tilan taustakuolleisuuden kertoimen käyttöä pidennetään. Viidennen vuoden elossaolo-osuudet ovat tällöin nivolumabihaarassa 0,31 ja seurantahaarassa 0,23. Uusiutumisen riskin katkaisuaikajankohdan poistaminen vaikuttaa myöhäisempiin elossaolo-osuuksiin ja vaikutukset kumuloituvat skenaarioita yhdistettäessä.

**Taulukko 14.** Fimean skenaarioanalyysien ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset elossaolo-osuuksien osalta.

	6 kuukautta	1 vuosi	5 vuotta	10 vuotta	15 vuotta
<b>Myyntiluvan haltijan perusanalyysi</b>					
Nivolumabi	■	■	■	■	■
Seuranta	■	■	■	■	■
<b>1. Viiden vuoden ajalta painotettu kuolleisuuden todennäköisyys tautivapaassa tilassa.</b>					
Nivolumabi	0,92	0,77	0,31	0,27	0,24
Seuranta	0,92	0,72	0,23	0,21	0,18
<b>2. Koko ajalta painotettu kuolleisuuden todennäköisyys tautivapaassa tilassa.</b>					
Nivolumabi	0,92	0,77	0,31	0,21	0,13
Seuranta	0,92	0,72	0,23	0,16	0,10
<b>3. Ei katkaisujankokhaan uusiutumisen riskille. Seuranta kustannukset viideltä vuodelta.</b>					
Nivolumabi	0,92	0,77	0,33	0,25	0,22
Seuranta	0,92	0,72	0,25	0,21	0,19
<b>4. Viiden vuoden ajalta painotettu kuolleisuuden todennäköisyys tautivapaassa tilassa. Ei katkaisujankokhaan uusiutumisen riskille. Seuranta kustannukset viideltä vuodelta.</b>					
Nivolumabi	0,92	0,77	0,31	0,24	0,21
Seuranta	0,92	0,72	0,23	0,20	0,18
<b>5. Koko ajalta painotettu kuolleisuuden todennäköisyys tautivapaassa tilassa. Ei katkaisujankokhaan uusiutumisen riskille. Seuranta kustannukset viideltä vuodelta.</b>					
Nivolumabi	0,92	0,77	0,31	0,19	0,11
Seuranta	0,92	0,72	0,23	0,16	0,10

#### 4.5. Pohdinta

Nivolumabi-liitännäishoidon kustannusvaikuttavuusanalyysi pohjautuu CheckMate 577 -tutkimukseen ainoastaan uusiutumisen osalta, ei kuolleisuuden. Kuolleisuuden todennäköisyydet pohjautuvat eri taudin tiloissa eri lähteisiin, mikä aiheuttaa mallinnukseen epävarmuutta. Lisäksi uusiutumisen riskin katkaiseminen tiettyyn aikapisteeseen vaikuttaa suuresti mallinnuksen tuloksiin. Fimea ei tietojen puuttumisen vuoksi voi esittää sellaista perusanalyysiä, jota se kiistatta pitäisi myyntiluvan haltijan esittämää perusanalyysiä todennäköisempänä. Tästä syystä Fimea esittää vaihtoehtoisia skenaarioanalyyskejä myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien lisäksi.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettiin kolmena ensimmäisenä vuonna tautivapaassa tilassa CheckMate 577 -tutkimuksen julkaisemattomiin tietoihin pohjautuvaa kuolleisuuskerrointa. Fimean skenaarioissa osoitettiin, että tämän kertoimen käyttäminen pidemmälle ajalle laskee mallinnettavia elossaolo-osuuksia sekä nostaa ICERiä.

Myyntiluvan haltijan esittämässä mallinnuksessa nivolumabi-liitännäishoidolle on oletettu sama kuolleisuus kuin seurannalle sekä tautivapaassa tilassa että taudin uusiutumisen jälkeen. Jää epäselväksi mitä terveysvaikutuksia liitännäishoidolla saavutetaan suhteessa siihen, että nivolumabia annettaisiin potilaille vasta taudin uusiuduttua.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä nivolumabi-liitännäishoidon lääke- ja annostelukustannusten osuus kaikista kustannuksista on merkittävä. Fimean skenaarioanalyysissä tehdyillä muutoksilla ei ole suurta vaikutusta kokonaiskustannuksiin eikä inkrementaalisiin kustannuksiin. Sen sijaan muutokset vaikuttavat saavutettavissa oleviin laatuainotettuihin elinvuosiin ja sillä on merkittävä vaikutus ICERiin.

Kuten myyntiluvan haltijan ja Fimean skenaarioanalyysistä huomataan, mallinnuksen suurin epävarmuus liittyy uusiutumisen riskin katkaisuaikakohtaan ja kuolleisuuden todennäköisyyteen tautivapaassa tilassa. Tästä johtuen myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta (ICER 65 000 €/QALY) voidaan pitää korkeintaan suuntaa-antavana.

# 5. Kustannukset ja budjettivaikutus

## 5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Nivolumabi-liitännäishoidon kustannusten arviointi perustuu Fimean laskelmiin. Myyntiluvan haltija toimitti pyynnöstä potilasmääräarvion, mutta ei budjettivaikutusanalyysiä.

Nivolumabi-liitännäishoitoon liittyvät kustannukset on laskettu yksinkertaisena kustannuslaskelmana, jossa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset sekä hoidon kesto. Nivolumabi-liitännäishoitoon liittyy hieman enemmän onkologikäyntejä ja laboratorionkokeita, kuin pelkässä seurannassa. Näihin liittyvät seurantakustannukset ovat vuodessa niin vähäisiä, ettei niillä ole budjettivaikutuksen kannalta suurta merkitystä. Tästä syystä budjettivaikutuslaskelmassa ei ole otettu huomioon seurantakustannuksia. Myöskään haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia ei ole huomioitu laskelmassa.

Lääkekustannuksena on käytetty nivolumabin verotonta tukkumyyntihintaa ja annostelukustannuksena käytettiin samaa kustannusta kuin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä eli 279,29 € (17).

Nivolumabin suositeltu annos ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan liitännäishoidossa on 240 mg kahden viikon välein tai 480 mg neljän viikon välein ensimmäisten 16 viikon ajan, minkä jälkeen 480 mg neljän viikon välein. Annos on aina sama riippumatta potilaan ominaispiirteistä.

Kustannukset on laskettu CheckMate 577 -tutkimuksen primäärianalyysiajankohdasta saadulle keskimääräiselle hoidon kestolle 7,58 kuukautta sekä maksimi hoidon kestolle eli yhdelle vuodelle.

## 5.2. Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltija oli arvioinut nivolumabi-liitännäishoidolla potentiaalisesti hoidettavien potilaiden määrää asiantuntijakeskustelun perusteella. Asiantuntija-arvion mukaan kaikista ruokatorvisyöpää tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavista potilaista runsaat 70 % ovat soveltuvia kemosädehoitoon tai perioperatiiviseen solunsalpaajahoitoon. Asiantuntijan arvion mukaan kemosädehoitoa saaneista potilaista leikkaushoitoon etenee noin 65 %. Heistä noin 25 % saa täydellisen vasteen, jolloin nivolumabi-liitännäishoitoa voisi harkita lopuille 75 %:lle potilaista. Näistä kuitenkin vain 80 % olisi toipunut 4 kuukauden sisään leikkauksesta ja täyttäisi nivolumabi-liitännäishoidon vaatimukset. Tällöin myyntiluvan haltijan arvion mukaan 15–17 potilasta voisi todellisuudessa saada nivolumabia vuosittain (**taulukko 15**).

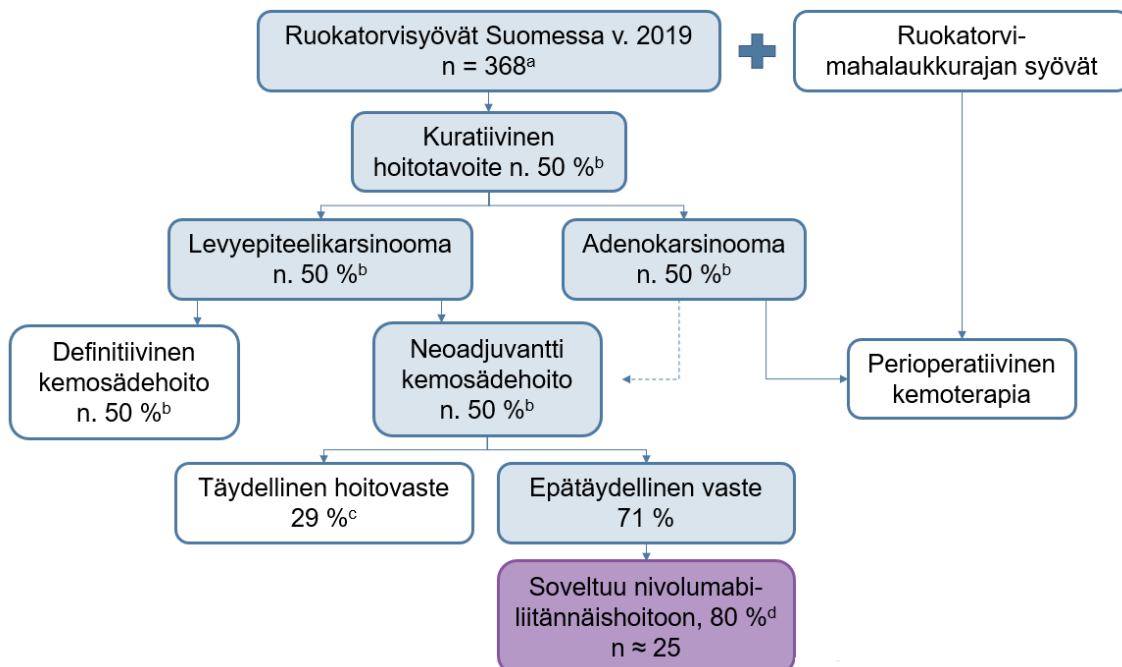
**Taulukko 15.** Myyntiluvan haltijan esittämä potilasmääräarvio nivolumabi-liitännäishoidolle soveltuvista potilaista.

Potilasryhmä	Potilasmääräarvio
Kemo- ja kemosädehoidettavia kuratiivisen hoitoaikeen ruokatorvisyöpä- ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpäpotilaita	65–74
Leikattavia preoperatiivisen kemosädehoidon saavia potilaita	25–28
Syövän suuressa uusiutumisriskissä olevia, nivolumabi-liitännäishoidolle soveltuvia potilaita	15–17

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä on mahdollisesti aliarvioitu, perustuen tietoihin ruokatorvisyöpää ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää sairastavien potilaiden määrästä Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriin (VSSHP) klinikkarekisteristä (**kuvio 7**). Rekisterin perusteella 2018–2019 todetuista ruokatorven tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpien potilaista kuratiivinen hoitotavoite (definiivinen kemosädehoito, sädehoito ja leikkaus tai perioperatiivinen kemoterapia ja leikkaus) toteutui puolella potilaista.

VSSHP:n rekisterin perusteella ruokatorvi- ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöivistä noin 25 % on ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpiä. Näitä ei ole huomioitu potilasmäärälaskelmissa, koska ruokatorvi-mahalaukkurajan syöivät hoidetaan todennäköisesti perioperatiivisella sytostaattihoidolla, eivätkä siksi sovellu nivolumabi-liitännäishoitoon.

Syöpärekisterin mukaan vuonna 2019 todettiin Suomessa 368 uutta ruokatorvisyöpää (ICD C15). VSSHP:n rekisterin perusteella ruokatorvisyövän potilaista siis noin puolet soveltuu kuratiivistavoitteeseen hoitoon. Adenokarsinoomien hoidossa on valittu perioperatiivinen kemoterapia preoperatiivisen kemosädehoidon sijasta. Noin puolet levyepiteelikarsinoomapotilaista ohjautuvat definiiviseen kemosädehoitoon ja puolet neoadjuvanttikemosädehoitoon. CROSS-tutkimuksen perusteella 29 % sai täydellisen hoitovasteen (19). Fimean kliinisen asiantuntijan arvion mukaan potilaista, jotka eivät saa täydellistä vastetta, noin 80 % on toipunut leikkauksesta liitännäishoitoon soveltuviksi. Näin ollen Fimean arvio nivolumabi-liitännäishoitoon soveltuvista potilaista Suomessa on noin 25 potilasta vuosittain. Arvio perustuu VSSHP:n hoitokäytäntöihin ja esitetyt osuudet voivat poiketa osassa Suomea tästä arviosta. Kemosädehoidon käyttö adenokarsinoomien hoidossa on mahdollisesti yleistymässä sädehoitolaiteiden kehityksen myötä ja definiivisen kemosädehoidon osuus voi olla suurempi tai pienempi.



**Kuvio 7.** Fimean arvio nivolumabi-liitännäishoitoon soveltuvista potilaista. <sup>a</sup> Syöpärekisteri, ruokatorvisyövän ICD C15 (5), <sup>b</sup> VSSHP:n klinikkarekisteri, <sup>c</sup> CROSS-tutkimus (19); <sup>d</sup> Fimean kliinisen asiantuntijan arvio.

### 5.3. Potilaskohtaiset kustannukset

Nivolumabin 240 mg pakkauksen veroton tukkumyyntihinta on 3 547,2 €, jolloin yhden 480 mg annoksen hinnaksi tulee 7 094,4 €. Nivolumabin potilaskohtaiset kustannukset on esitetty **taulukossa 16** keskimääräiselle ja maksimi hoidon kestolle, kun nivolumabia annostellaan neljän viikon välein koko hoidon ajan. Fimean kliinisen asiantuntijan arvion mukaan Suomessa tullaan todennäköisesti käyttämään 4 viikon annosteluväliä koko liitännäishoidon ajan. Jos nivolumabia annosteltaisi ensimmäisten 16 viikon aikana kahden viikon välein neljän viikon sijaan, annostelukustannukset kasvaisivat tällä ajalla 1 117 €:lla.

**Taulukko 16.** Nivolumabin potilaskohtaiset kustannukset (€).

Hoidon kesto	Lääkekustannus	Annostelukustannus	Yhteensä
Keskimääräinen kesto: 7,58 kuukautta	58 257	2 293	60 550
Maksimi kesto: 12 kuukautta	92 227	3 631	95 858

### 5.4. Budjettivaikutus

Budjettivaikutus on laskettu kertomalla nivolumabin potilaskohtaiset kustannukset vuosittaisten potilaiden määrällä. Myyntiluvan haltijan arvioimalla potilasmäärällä (15–17 potilasta) ja keskimääräisellä hoidon kestolla nivolumabi-liitännäishoidon kustannukset olisivat 908 254–1 029 355 €. Samalle potilasmäärälle maksimi hoidon kestolla (12 kk) kustannukset olisivat 1 437 870–1 629 585 €.

Fimean arvioimalla potilasmäärällä (25 potilasta) nivolumabi-liitännäishoidon kustannukset olisivat 1 513 757 €, kun hoidon kesto on 7,6 kuukautta ja 2 396 449 €, kun hoidon kesto on 12 kuukautta.

### 5.5. Pohdinta

Budjettivaikutus on laskettu yksinkertaisena laskelmana, jossa on otettu huomioon nivolumabin lääke- ja annostelukustannukset sekä hoidon kesto. Nivolumabin hoitoon liittyvästä seurannasta aiheutuu hieman enemmän käyntejä onkologilla ja laboratorionkokeita, kuin pelkässä seurannassa oleville potilaille. Seurantakustannukset ovat kuitenkin lääke- ja annostelukustannuksiin nähden todella pienet, minkä takia niitä ei ole huomioitu laskelmassa. Myöskään haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia ei ole huomioitu laskelmassa.

Hoidon kesto on saatu CheckMate 577 -tutkimuksen primäärianalyysiajankohdasta, eikä päivitetystä analyysistä ole julkisesti saatavilla tietoa keskimääräisestä hoidon kestosta. Nivolumabi-liitännäishoidon optimaalista hoidon kestoa ei siis tiedetä, mutta kesto on valmisteyhteenvedossa rajattu 12 kuukauteen.

Kun nivolumabi-liitännäishoidon kesto on 7,6 kuukautta, nivolumabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 61 000 €. Myyntiluvan haltijan mukaan vuosittain nivolumabi-liitännäishoitoa voisi saada 15–17 potilasta. Tälle potilasmäärälle laskettu budjettivaikutus on 0,91–1,03 miljoonaa euroa, kun hoidon kestoksi oletetaan 7,6 kuukautta. Fimean arvioimalla potilasmäärällä (25 potilasta) budjettivaikutus on 1,5 miljoonaa euroa samalla hoidon kestolla.



## 6. Johtopäätökset

- Nivolumabin hyöty lumeeseen verrattuna havaittiin CheckMate 577 -tutkimuksessa ensisijaisen tulomuuttujan eli tautivapaan elossaoloajan (DFS) osalta. Päivitetystä analyysijankohdassa (data cut-off 4.1.2021) nivolumabihaarassa tautivapaan elossaoloajan mediaaniaika oli 12,1 kuukautta pidempi kuin lumehaarassa (HR 0,67; 95 %:n LV 0,55–0,81).
- Tuloksia elossaoloajasta ei ole toistaiseksi raportoitu CheckMate 577 -tutkimuksesta.
- Primäärianalyysissä (data cut-off 12.5.2020) hoidon keston mediaani oli 10,1 kuukautta ja keskimääräinen hoidon kesto 7,6 kuukautta nivolumabihaarassa. Optimaalista hoidon kestoa ei tiedetä.
- CheckMate 577 -tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin FACT-E- ja EQ-5D-3L-mittareilla. Tarkastelluilla mittareilla ja niiden valituilla osa-alueilla elämänlaatu oli pääosin korkeampi hoidon aikana kuin lähtötilanteessa kummassakin haarassa, eikä eroa haarojen välillä ollut. Tulokset on esitetty ainoastaan kuvailevasti, joten niistä ei voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä.
- CheckMate 577 -tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi nivolumabi-liitännäishoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.
- Tutkimuksesta ei noussut esille uusia merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huomioita aiemmin tiedettyihin nivolumabin turvallisuustietoihin.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan nivolumabi-liitännäishoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 65 000 €/QALY.
- Mallinnuksessa suurin epävarmuus liittyy uusiutumisen riskin katkaisuaikankohtaan ja kuolleisuuden todennäköisyyteen tautivapaassa tilassa. Epävarmuudesta johtuen myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta voidaan pitää korkeintaan suuntaa-antavana.
- Nivolumabi-liitännäishoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 61 000 €, mikäli potilaita hoidettaisiin 7,6 kuukautta. Hoidon optimaalista kestoa ei tiedetä, mutta kesto on valmisteyhteenvedossa rajattu 12 kuukauteen.
- Myyntiluvan haltijan mukaan vuosittain nivolumabi-liitännäishoitoa voisi saada 15–17 potilasta. Fimean arvion mukaan nivolumabi-liitännäishoitoa voisi saada 25 potilasta vuosittain. Tälle potilasmäärälle (25 potilasta) laskettu budjettivaikutus olisi noin 1,5 miljoonaa euroa, kun hoidon kesto on 7,6 kuukautta.

# Lähteet

1. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, ym. Oesophageal cancer. *Lancet*. 2017;390(10110):2383–96. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31462-9
2. Opdivo. Nivolumabi. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 03.08.2021. [viitattu 26.8.2021]. [www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
3. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85(11):1457–9. DOI:10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x
4. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Tautiluokitus ICD-10. Suomalainen 3. uudistettu painos Maailman terveysjärjestön (WHO) luokituksesta ICD-10. 2011. URN:ISBN:978-952-245-504-8
5. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus. 2021. [viitattu 4.10.2021]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
6. Kauppila JH, Kallio R, Räsänen J V. Ruokatorvisyövän hoito kehittyy. *Duodecim*. 2020;136(5):496–505. [viitattu 26.8.2021]. [www.duodecimlehti.fi/duo15426](http://www.duodecimlehti.fi/duo15426)
7. Sihvo E, Anttonen A, Huuhtanen R. Ruokatorvisyövän hoito. *Duodecim*. 2014;130(6):565–72. [viitattu 14.9.2021]. [www.duodecimlehti.fi/duo11559](http://www.duodecimlehti.fi/duo11559)
8. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, ym. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v50–7. DOI:10.1093/annonc/mdw329
9. National Comprehensive Cancer Network. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version: 4.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2021. [viitattu 26.8.2021]. [www.nccn.org/guidelines](http://www.nccn.org/guidelines)
10. Opdivo (nivolumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/003985/II/0095. European medicines agency EMA. 2021. [viitattu 26.8.2021]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210728152497/anx\\_152497\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210728152497/anx_152497_fi.pdf)
11. Komission täytäntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetulle lääkkeelle “OPDIVO - nivolumabi” päätöksellä C(2015)4299(final) myönnetyn myyntiluvan muuttamisesta. Annettu 28.7.2021. [viitattu 26.8.2021]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210728152497/dec\\_152497\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210728152497/dec_152497_fi.pdf)
12. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, ym. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191–203. DOI:10.1056/nejmoa2032125
13. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, ym. Adjuvant nivolumab (NIVO) in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): Expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 577. ASCO 2021 Annual Meeting, June 4-8. [viitattu 28.9.2021]. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/195939>
14. Moehler M, Ajani JA, Kuzdzal J, ym. 1381P Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): 14-month follow-up of CheckMate 577. ESMO Virtual

- Congress 2021, September 16-21. [viitattu 28.9.2021].  
<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/adjutant-nivolumab-in-resected-esophageal-or-gastroesophageal-junction-cancer-ec-gejc-following-neoadjuvant-chemoradiotherapy-crt-14-month-fo>
15. Van Cutsem E, Singh P, Cleary JM, ym. Checkmate 577:Health-related quality of life (HRQoL) in a randomized, double-blind phase III study of nivolumab (NIVO) versus placebo (PBO) as adjuvant treatment in patients (pts) with resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC). ASCO GI Virtual, January 15-17 2021. [viitattu 28.9.2021]. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/193968>
  16. Komission täytäntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetulle lääkkeelle "OPDIVO - nivolumabi" päätöksellä C(2015)4299(final) myönnetyn myyntiluvan muuttamisesta. Annettu 19.10.2021. [viitattu 21.11.2021].  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153408/dec\\_153408\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153408/dec_153408_fi.pdf)
  17. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, ym. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ.* 2019;22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
  18. Haltia O, Färkkilä N, Roine RP, ym. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study. *Palliat Med.* 2018;32(2):493–9. DOI:10.1177/0269216317729789
  19. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, ym. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):2074–84. DOI:10.1056/NEJMoa1112088
  20. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, ym. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(1):1–15. DOI:10.1186/1477-7525-6-84/TABLES/3
  21. National Institute for health and care excellence. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA378]. 2016. [viitattu 14.12.2021]. [www.nice.org.uk/guidance/ta378](http://www.nice.org.uk/guidance/ta378)
  22. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. 2014. URN:ISBN:978-952-302-078-8
  23. Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiiri. T11 Kuvantamisen toimialue hinnasto 2021. [viitattu 14.12.2021]. [www.vsshp.fi/fi/sairaanhoitopiiri/talous-ja-toimintaluvut/hinnastot/Sivut/default.aspx](http://www.vsshp.fi/fi/sairaanhoitopiiri/talous-ja-toimintaluvut/hinnastot/Sivut/default.aspx)
  24. Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiiri. T12 Laboratoritoimialue hinnasto 2021. [viitattu 14.12.2021]. [www.vsshp.fi/fi/sairaanhoitopiiri/talous-ja-toimintaluvut/hinnastot/Sivut/default.aspx](http://www.vsshp.fi/fi/sairaanhoitopiiri/talous-ja-toimintaluvut/hinnastot/Sivut/default.aspx)

# Liitteet

## Liite 1. Muiden maiden arvioinnit ja suositukset.

**Liitetaulukko 1.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät nivolumabi-liitännäishoitoon aikuisten ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoitona, kun potilaalla on patologista jäännöstaattia aiemman neoadjuvantin, eli preoperatiivisen, kemosädehoidon jälkeen.

Arviointiviranomainen	Suositus tai arvioinnin keskeiset tulokset (tilanne 21.1.2022)
Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Suositus julkaistu 17.11.2021. Puoltava suositus nivolumabin käytöstä, edellytyksenä sovittu hinnanalennus (commercial agreement).
Kanada ( <a href="#">CADTH</a> )	Alustava suositus julkaistu 23.12.2021. Puoltava suositus nivolumabin käytöstä, mutta edellytyksenä hinnanalennus. Nivolumabin hinnasta tulisi saada vähintään 36 % alennus, jotta ICER saavuttaisi 50 000 CAD/QALY.
Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )	Arviointi kesken.
Ruotsi ( <a href="#">Janusinfo</a> )	Suositus tehdään, mutta aikataulusta ei ole tietoa.
Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )	Arviointi tehdään, mutta aikataulusta ei ole tietoa.
Tanska ( <a href="#">Medicinnrådet</a> )	Arviointi tehdään, mutta aikataulusta ei ole tietoa.

**Liite 2.** CheckMate 577-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (2).

**Main inclusion criteria**

- a) Males and Females,  $\geq 18$  years of age
- b) All subjects must have Stage II or Stage III (per American Joint Committee on Cancer [AJCC] 7th edition) carcinoma of the oesophagus or gastro-oesophageal junction and have histologically confirmed predominant adenocarcinoma or squamous cell carcinoma oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer at the time of initial diagnosis.
- c) Subjects must complete pre-operative (neoadjuvant) chemoradiotherapy followed by surgery prior to randomization. Platinum based chemotherapy should be used. Chemotherapy and radiation regimens can be followed as local standards of care per NCCN or ESMO guidelines.
- d) Subject must have complete resection (R0), have been surgically rendered free of disease with negative margins on resected specimens defined as no vital tumour present within 1 mm of the proximal, distal, or circumferential resection margins. Subject must have residual pathologic disease, i.e. non-pathologic complete response (non-pCR) of their OC or GEJ, with at least ypN1 or ypT1 listed in the pathology report of resected specimens. For any cases of uncertainty (e.g. ypNx), it is recommended that the Medical Monitor or designee be consulted prior to randomization. The pathology reports of detectable lesion(s) confirming malignancy must be reviewed, dated, and signed by the investigator prior to randomization.
- e) Complete resection must be performed in a window of 4-16 weeks prior to randomization. [The original time window was 4 to 14 weeks but later increased to up to 16 weeks (Revised Protocol 02, 04-May-2017)].
- f) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0 or 1.
- g) All subjects must have disease-free status documented by a complete physical examination and imaging studies within 4 weeks prior to randomization. Imaging studies must include CT/MRI scan of chest and abdomen.
- h) Tumour tissue from the resected site of disease (after completion of CRT treatment) must be provided for biomarker analyses. In order to be randomized, a subject must have a PD-L1 status classification ( $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$  or indeterminate or non-evaluable) as determined by the central laboratory during the screening period (tumour cell PD-L1 immunohistochemistry – IHC- testing). If insufficient tumour tissue content is provided for analysis, acquisition of additional archived tumour tissue (block and /or slides) for the biomarker analysis is required.

**Main exclusion criteria**

- a) Subjects with cervical oesophageal carcinoma. Location of tumour as it relates to eligibility can be discussed with BMS medical monitor.
- b) Subjects who do not receive concurrent CRT prior to surgery. Subjects who only receive chemotherapy or only radiation prior to surgery are not eligible.
- c) Subjects with Stage IV resectable disease.
- d) Subjects with an active, known or suspected autoimmune disease. Subjects with type I diabetes mellitus, hypothyroidism only requiring hormone replacement, skin disorders (such as vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment, or conditions not expected to recur in the absence of an external trigger are permitted to enrol.

e) Subjects with a condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (> 10 mg daily prednisone or equivalent) or other immunosuppressive medications within 14 days of randomization. Inhaled or topical steroids, and adrenal replacement steroid > 10 mg daily prednisone equivalent, are permitted in the absence of active autoimmune disease.

**Liite 3.** CheckMate 577 -tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet (2, taulukko 9).

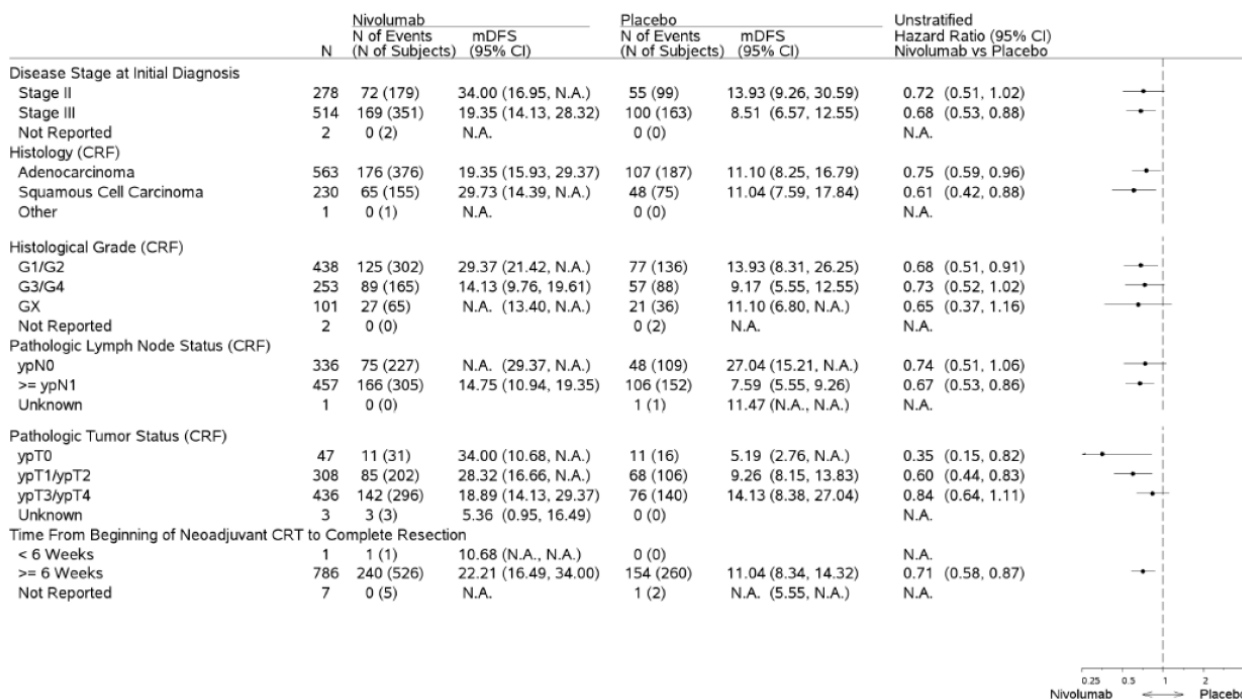
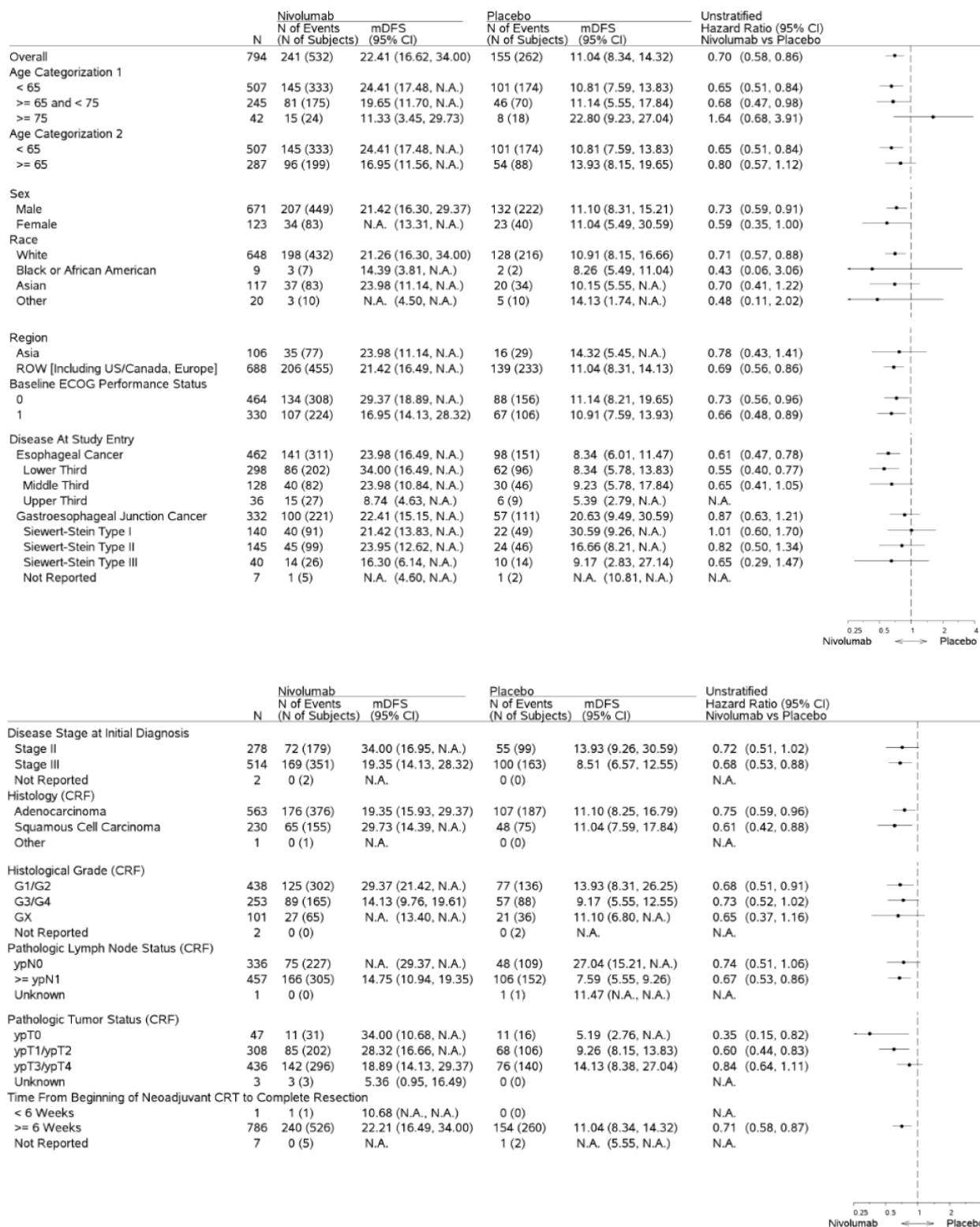
	<b>Nivolumabi (n = 532)</b>	<b>Lume (n = 262)</b>	<b>Yhteensä (n = 794)</b>
<b>Ikä (vuotta)</b>			
Mediaani (vaihteluväli)	62,0 (26–82)	61,0 (26–86)	62,0 (26–86)
< 65	333 (62,6)	174 (66,4)	507 (63,9)
≥ 65–75	175 (32,9)	70 (26,7)	245 (30,9)
≥ 75	24 (4,5)	18 (6,9)	42 (5,3)
<b>Sukupuoli, n (%)</b>			
Mies	449 (84,4)	222 (84,7)	671 (84,5)
Nainen	83 (15,6)	40 (15,3)	123 (15,5)
<b>Maa/asuinpaikka, n (%)</b>			
USA/Kanada	167 (31,4)	88 (33,6)	255 (32,1)
Eurooppa	202 (38,0)	101 (38,5)	303 (38,2)
Aasia	77 (14,5)	29 (11,1)	106 (13,4)
Muu maailma	86 (16,2)	44 (16,8)	130 (16,4)
<b>ECOG-suorituskyky- luokka, n (%)</b>			
0	308 (57,9)	156 (59,5)	464 (58,4)
1	224 (42,1)	106 (40,5)	330 (41,6)
<b>Alkuperäinen diagnoosi, n (%)</b>			
Ruokatorvisyöpä	320 (60,2)	155 (59,2)	475 (59,8)
Ruokatorvi- mahalaukkurajan syöpä	212 (39,8)	107 (40,8)	319 (40,2)
<b>Histologia, n (%)</b>			
Adenokarsinooma	376 (70,7)	187 (71,4)	563 (70,9)
Levyepiteelikarsinooma	155 (29,1)	75 (28,6)	230 (29,0)
<b>PD-L1 ilmentyminen, n (%)</b>			
< 1	374 (70,3)	196 (74,8)	570 (71,8)
≥ 1	89 (16,7)	40 (15,3)	129 (16,2)
Epämääräinen (indeterminate) / ei voi määrittää (non-evaluable)	69 (13,0)	26 (9,9)	95 (12,0)

**Liite 4.** CheckMate 577 -tutkimuksen lopputulosmuuttujat (2).

Endpoints	Objective
<b>Primary endpoints</b>	
DFS	Compare DFS of nivolumab versus placebo
<b>Secondary endpoints</b>	
OS	Compare OS of nivolumab versus placebo in subjects with resected EC or GEJC
OS rate	Evaluate 1, 2, and 3-year survival rates of nivolumab versus placebo in subjects with resected EC or GEJC
<b>Explorative endpoints</b>	
Overall Safety/Tolerability	Assess the overall safety and tolerability of nivolumab versus placebo in subjects with resected EC or GEJC
DMFS	Evaluate the DMFS
PD-L1 status	Evaluate whether tumor cell PD-L1 status is a predictive biomarker for DFS
PD-L1 status	Evaluate tumor cell PD-L1 status prior to CRT and at the time of surgery
Immunogenicity	Characterize the immunogenicity of nivolumab
EQ-5D-3L responses	Assess the subjects' overall health status using the 3-level version of the EQ-5D (EQ-5D-3L) index and visual analog scale
FACT-E, ECS, and FACT-G7 responses and cancer-related QOL	Assess the subjects' cancer-related quality of life using the Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal (FACT-E) questionnaire and selected components, including the Esophageal Cancer Subscale (ECS) and 7-item version of the FACT-General (FACT-G7)
PFS2	Assess PFS after subsequent systemic therapy (PFS2) as assessed by investigators



**Liite 5.** CheckMate 577 -tutkimuksen alaryhmäanalyyseiden tulokset tautivapaan elossaoloajan (DFS) osalta (2).



	Nivolumab		Placebo		Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivolumab vs Placebo		
	N	N of Events (N of Subjects)	mDFS (95% CI)	N of Events (N of Subjects)			mDFS (95% CI)
<b>Time From Complete Resection to Randomization (Weeks)</b>							
< 10 Weeks	256	81 (182)	23.98 (13.73, N.A.)	41 (74)	14.13 (8.31, 26.25)	0.84 (0.57, 1.22)	
>= 10 Weeks	538	160 (350)	21.42 (16.62, N.A.)	114 (188)	10.81 (7.59, 13.93)	0.66 (0.52, 0.84)	
<b>HER-2 Status (CRF)</b>							
Positive	63	20 (41)	19.61 (5.52, N.A.)	14 (22)	7.56 (2.99, N.A.)	0.78 (0.40, 1.55)	
Negative	207	58 (131)	21.42 (15.93, N.A.)	41 (76)	9.43 (5.88, N.A.)	0.69 (0.46, 1.03)	
Unknown	2	1 (2)	18.99 (N.A., N.A.)	0 (0)		N.A.	
Not Reported	522	162 (358)	23.98 (16.20, 34.00)	100 (164)	11.14 (8.31, 17.02)	0.70 (0.55, 0.90)	
<b>PD-L1 Status at Baseline (LAB) (1% Cut-Off)</b>							
>= 1%	129	40 (89)	19.65 (11.33, N.A.)	24 (40)	14.13 (5.49, 22.80)	0.75 (0.45, 1.24)	
< 1%	570	175 (374)	21.26 (16.30, 34.00)	118 (196)	11.10 (8.25, 15.21)	0.73 (0.57, 0.92)	
Indeterminate / Non-evaluable	95	26 (69)	N.A. (13.31, N.A.)	13 (26)	9.49 (3.38, N.A.)	0.54 (0.27, 1.05)	
<b>PD-L1 Status at Baseline (LAB) (5% Cut-Off)</b>							
>= 5%	88	26 (60)	28.32 (13.27, N.A.)	18 (28)	9.23 (3.25, 27.04)	0.60 (0.33, 1.10)	
< 5%	611	189 (403)	19.65 (15.93, 34.00)	124 (208)	11.14 (8.34, 16.66)	0.75 (0.60, 0.94)	
Indeterminate / Non-evaluable	95	26 (69)	N.A. (13.31, N.A.)	13 (26)	9.49 (3.38, N.A.)	0.54 (0.27, 1.05)	
<b>PD-L1 Status at Baseline (LAB) (10% Cut-Off)</b>							
>= 10%	71	21 (47)	28.32 (13.27, N.A.)	16 (24)	8.31 (2.99, 22.80)	0.51 (0.27, 0.99)	
< 10%	628	194 (416)	19.65 (15.93, 34.00)	126 (212)	11.14 (8.34, 16.66)	0.76 (0.61, 0.95)	
Indeterminate / Non-evaluable	95	26 (69)	N.A. (13.31, N.A.)	13 (26)	9.49 (3.38, N.A.)	0.54 (0.27, 1.05)	

Note: HR is not computed for subset (except age, race, region, and sex) category with less than 10 subjects per treatment group. Race "Other" category includes "American Indian or Alaska Native", "Native Hawaiian or Other Pacific Islander" and "Not Reported" subjects. For the PD-L1 status at baseline categories, these values were based on central laboratory assessments and not the IRT.

Abbreviations: CI = confidence interval, CRF = case report form, CRT = chemoradiotherapy, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, HER-2 = human epidermal growth factor receptor 2, LAB = laboratory value, mDFS = median disease-free survival per Investigator time (months), N.A. = not available, ROW = rest of world, US = United States

**Liite 6.** Yleisimmät haittatapahtumat CheckMate 577 -tutkimuksessa ( $\geq 10\%$  hoitoa saaneista, data cut-off 4.1.2021) (2, taulukko 34).

Yleisimmät haittatapahtumat <sup>a</sup>	Nivolumabi (n = 532) n (%)		Lume (n = 260) n (%)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4
Ripuli	156 (29,3)	5 (0,9)	77 (29,6)	2 (0,8)
Uupumus	146 (27,4)	7 (1,3)	64 (24,6)	3 (1,2)
Pahoinvointi	124 (23,3)	4 (0,8)	56 (21,5)	0
Yskä	103 (19,4)	1 (0,2)	50 (19,2)	1 (0,4)
Oksentelu	83 (15,6)	3 (0,6)	42 (16,2)	42 (16,2)
Ruokahalun lasku	79 (14,8)	5 (0,9)	26 (10,0)	2 (0,8)
Nielemishäiriö (dysfagia)	67 (12,6)	3 (0,6)	43 (16,5)	9 (3,5)
Painon lasku	70 (13,2)	2 (0,4)	23 (8,8)	0
Kutina (pruritus)	67 (12,6)	2 (0,4)	16 (6,2)	0
Ihottuma	62 (11,7)	4 (0,8)	17 (6,5)	1 (0,4)
Vatsakipu	63 (11,8)	3 (0,6)	37 (14,2)	3 (1,2)
Ummetus	62 (11,7)	0	32 (12,3)	0
Kilpirauhasen vajaatoiminta	59 (11,1)	0	4 (1,5)	0
Hengenahdistus (dyspnea)	55 (10,3)	3 (0,6)	26 (10,0)	1 (0,4)
Nivelkipu (artralgia)	65 (12,2)	1 (0,2)	29 (11,2)	0
Päänsärky	43 (8,1)	1 (0,2)	29 (11,2)	0
Refluksitauti	43 (8,1)	1 (0,2)	34 (13,1)	0

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

<sup>a</sup> Haittatapahtumat, jotka raportoitiin alkaen ensimmäisestä annoksesta ja päättyen 30 päivää viimeisen annoksen jälkeen.

## Liite 7. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II-IV tutkimuksia, jotka käsittelevät nivolumabia ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 20.9.2021. Hakutermit: Nivolumab OR Opdivo OR MDX 1106 | Esophageal Cancer OR Oesophageal Cancer OR Gastroesophageal Junction | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 43 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 33 tutkimusta, ja 10 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Keskeytetty (suspended), lopetettu (terminated) tai vedetty pois (withdrawn) (n = 2)
- Tutkimuksessa ei oltu vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 3)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 2): [NCT02864381](#), [NCT02743494](#)
- Ei koske nivolumabia (n = 3)

**Liitetaulukko 7.** Meneillään olevat tutkimukset nivolumabin vaikutuksista ruokatorvi- tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoidossa.

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT03437200 EORTC-1714 (CRUCIAL) (faasi 2)	Early or locally advanced (inoperable) oesophageal cancer	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chemoradiation + Nivolumab</li><li>• Chemoradiation + Nivolumab + Ipilimum</li></ul>	130	PFS	17.5.2020
NCT02569242 CA209-473 (faasi 3)	Unresectable advanced or recurrent esophageal cancer	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nivolumab</li><li>• Docetaxel/Paclitaxel</li></ul>	419	OS	20.10.2020
NCT04879368 AG0315OG CTC0140 (INTEGRATEII b) (faasi 3)	Refractory Advanced Gastro-Oesophageal Cancer	<ul style="list-style-type: none"><li>• Regorafenib + Nivolumab</li><li>• Chemotherapy</li></ul>	450	OS	1.6.2025
NCT04594811 NIT-109 (faasi 2)	Advanced or Metastatic Gastric or Gastro-Esophageal Junction or Esophageal Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efineptakin alfa (NT-17) + Nivolumab</li><li>• Nivolumab</li></ul>	145	ORR, OS	29.8.2023
NCT03544736 CA209-9M9-03 (INEC) (faasit 1/2)	Esophageal Cancer	<ul style="list-style-type: none"><li>• Palliative radiotherapy + Nivolumab</li><li>• Definitive chemoradiotherapy + Nivolumab</li><li>• Neoadjuvant chemoradiotherapy + Nivolumab</li></ul>	30	Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events	31.12.2025
NCT03604991 NCI-2018-01575 EA2174 U10CA180820	Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carboplatin + Paclitaxel + Radiation therapy</li><li>• Carboplatin + Paclitaxel + Radiation therapy + Nivolumab</li><li>• Nivolumab</li></ul>	278	Pathologic complete response, Disease-free	31.12.2023

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
(faasit 2/3)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab + Ipilimumab</li> </ul>		survival (DFS)	
NCT03662659 CA224-060 (faasi 2)	Unresectable, untreated, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relatlimab + Nivolumab + Chemotherapy</li> <li>Nivolumab + Chemotherapy</li> </ul>	274	ORR	27.8.2020
NCT02872116 CA209-649 (CheckMate649) (faasi 3)	Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab + Ipilimumab</li> <li>XELOX (Oxaliplatin + Capecitabine)</li> <li>FOLFOX (Oxaliplatin + Leucovorin + Fluorouracil)</li> <li>Nivolumab + XELOX</li> <li>Nivolumab + FOLFOX</li> </ul>	2031	OS, PFS	27.5.2020
NCT03505320 8951-CL-0103 (ILUSTRO) (faasi 2)	Claudin (CLDN) 18.2 Positive, Metastatic or Advanced Unresectable Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zolbetuximab</li> <li>Zolbetuximab + Pembrolizumab</li> <li>Zolbetuximab + mFOLFOX6 + Nivolumab</li> <li></li> </ul>	116	ORR	31.7.2022
NCT03995017 IIT-2018-RucaRamNivo (RIME) (faasit 1/2)	Advanced Gastric and Esophageal Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rucaparib + Ramucirumab + Nivolumab</li> <li>Rucaparib + Ramucirumab</li> </ul>	61	ORR	1.10.2021
NCT03143153 CA209-648 (CheckMate648) (faasi 3)	Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab + Ipilimumab</li> <li>Nivolumab + Cisplatin + Fluorouracil</li> <li>Cisplatin + Fluorouracil</li> </ul>	970	OS, PFS	18.1.2021
NCT04785820 BP42772 (faasi 2)	Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD1-TIM3 BsAb</li> <li>PD1-LAG3 BsAb</li> <li>Nivolumab</li> </ul>	255	OS	20.8.2024
NCT04062656 CA224-050 (IMAGINE) (faasi 2)	Resectable gastric cancer or adenocarcinoma of the gastroesophageal junction	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab</li> <li>Nivolumab + Relatlimab</li> <li></li> </ul>	44	Rate of pathological complete responses	1.4.2023
NCT03416244 AIO-STO-0117 CA209-9DD (RAMONA) (faasi 2)	Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab + Ipilimumab</li> <li>Nivolumab</li> </ul>	75	OS	1.8.2021
NCT03443856 EORTC 1707-GITCG (VESTIGE) (faasi 2)	Gastric and Esophagogastric Junction Adenocarcinoma With High Risk for Recurrence	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perioperative chemotherapy</li> <li>Nivolumab + Ipilimumab</li> </ul>	240	DFS	1.4.2023
NCT02999295 NCCH-1611 (faasi 1/2)	Advanced or recurrent unresectable gastric or	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramucirumab + Nivolumab</li> </ul>	46	PFS	1.11.2017

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
	gastroesophageal junction cancer				
NCT03647969 AIO-STO-0417 CA209-9KG (faasi 2)	HER2 Negative, Previously Untreated Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction	<ul style="list-style-type: none"> <li>modified FOLFOX (mFOLFOX) + Nivolumab + Ipilimumab</li> <li>sequential mFOLFOX + Nivolumab + Ipilimumab</li> <li>mFOLFOX</li> </ul>	207	PFS	1.7.2022
NCT03987815 (faasi 2)	Operable Esophageal Squamous Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab</li> </ul>	20	Major pathologic response	31.12.2021
NCT03409848 AIO-STO-0217 CA209-99R (INTEGA) (faasi 2)	Previously Untreated HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab + Ipilimumab + Trastuzumab</li> <li>Nivolumab + Trastuzumab + mFOLFOX</li> </ul>	97	OS	1.10.2021
NCT04908566 TJGI-002 (faasi 2)	Locally Advanced Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin and Irinotecan (FOLFIRINOX) + PD-1 antibody</li> <li>Oxaliplatin, Tigio (SOX) + PD-1 antibody</li> </ul>	124	Major pathological response (MPR)	1.8.2023
NCT04208958 VE800-001 (Consortium-IO) (faasi 1/2)	melanoma, gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma, and microsatellite-stable colorectal cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>VE800 + Nivolumab + Vancomycin</li> </ul>	54	Safety and tolerability objective response rate (ORR)	1.7.2021
NCT03776487 NCI-2018-02344 (faasi 1/2)	Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>oxaliplatin + fluorouracil + nivolumab + ipilimumab + Intensity-Modulated Radiation Therapy + Therapeutic Conventional Surgery</li> </ul>	30	Incidence of adverse events	31.12.2021
NCT04895709 CA052-002 U1111-1265-4508 (faasi 1/2)	Cervical Cancer, Gastric/Gastroesophageal Junction, Adenocarcinoma, Microsatellite Stable Colorectal Cancer, Non-Small-Cell Lung Cancer, Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck	<ul style="list-style-type: none"> <li>BMS-986340</li> <li>BMS-986340 + Nivolumab</li> </ul>	185	Incidence of adverse events and clinically significant changes in clinical laboratory results	27.3.2024
NCT04229459 CA209-76W / MS062202_0103 (faasi 2)	Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma, no prior treatment for esophageal cancer (chemotherapy, radiotherapy or surgery)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cisplatin + 5-FU + Cetuximab + Nivolumab</li> </ul>	31	pathological complete response (pCR), PFS, Safety	1.12.2022
NCT04423029 DF6002-001 (faasi 1/2)	Solid Tumor: Melanoma, Renal Cell Carcinoma, Urothelial Carcinoma, Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Esophageal	<ul style="list-style-type: none"> <li>DF6002</li> <li>DF6002 + Nivolumab</li> </ul>	380	Safety, ORR	1.9.2022

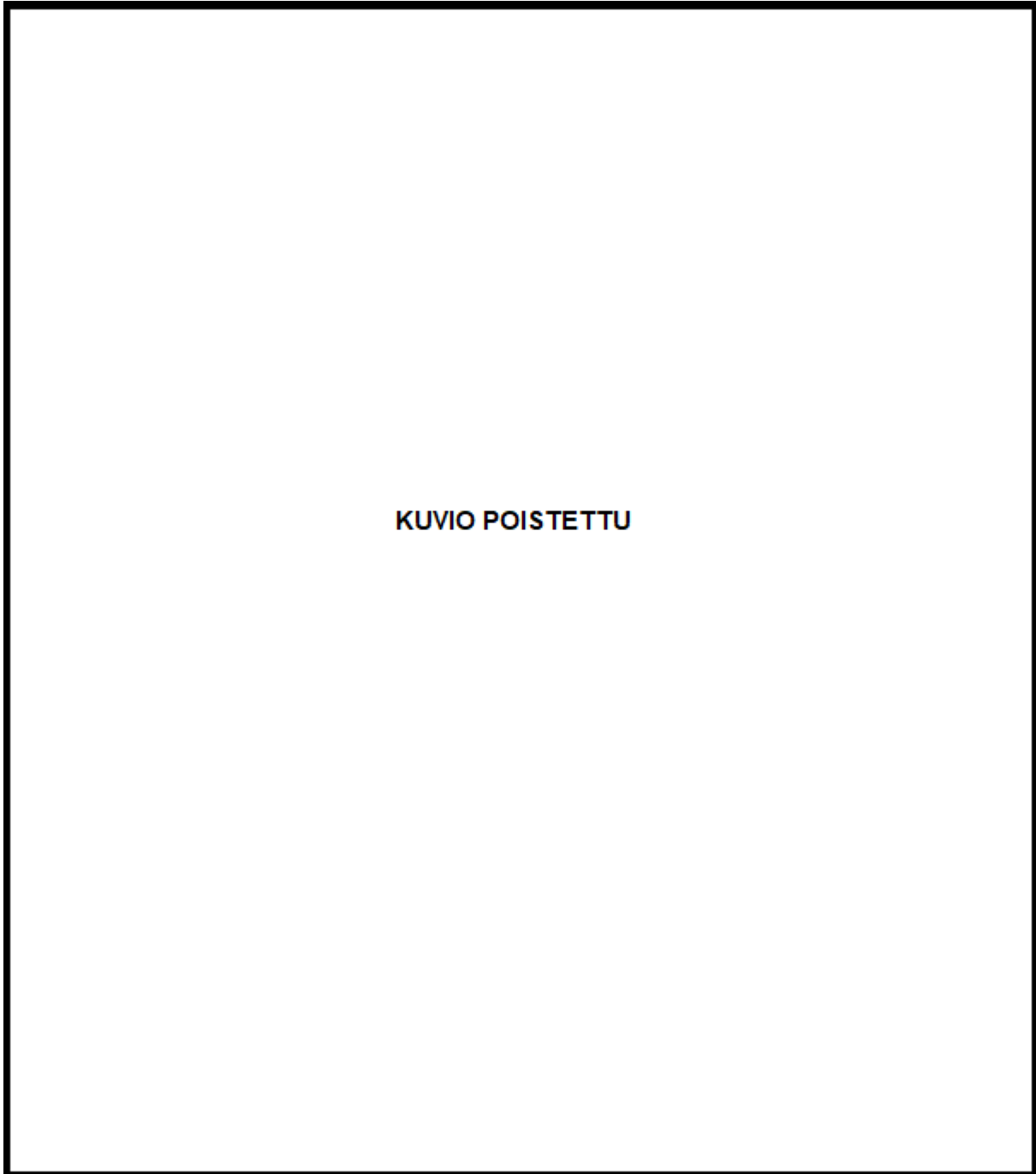


Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
	Cancer, Gastric Cancer, Ovarian Cancer, Prostate Cancer, Triple Negative Breast Cancer, Endometrial Cancer				
NCT04997837 FDRT-2021-63-2366 (faasi 3)	Resected Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab/Toripalimab/ Pembrolizumab/ Tislelizumab/ Sintilimab/ Carrelizumab + CapeOX/SOX/FOLFOX + chemoradiotherapy</li> <li>CapeOX or SOX or FOLFOX</li> </ul>	433	DFS	21.7.2027
NCT04561362 BT8009-100 (faasi 1/2)	Advanced Solid Tumor: Urinary Bladder Neoplasm, Pancreatic Neoplasms. Triple Negative Breast Neoplasms. Carcinoma, Non-Small-Cell Lung, Stomach Neoplasm, Esophageal Neoplasms, Ovarian Neoplasm	<ul style="list-style-type: none"> <li>BT8009</li> <li>BT8009 + Nivolumab</li> </ul>	146	Safety, ORR, DOR, CBR,	1.6.2023
NCT03241173 INCAGN 1949-201 (faasi 1/2)	Advanced or metastatic cervical cancer: endometrial cancer, esophageal cancer, microsatellite instability-high colorectal cancer, non-small cell lung cancer, ovarian cancer, small cell lung cancer, triple-negative breast cancer, gastric cancer (including stomach and gastroesophageal junction), hepatocellular carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>INCAGN01949 + Nivolumab</li> <li>INCAGN01949 + Ipilimumab</li> <li>INCAGN01949 + Nivolumab + Ipilimumab</li> </ul>	52	Safety, ORR	17.9.2019
NCT04757363 (faasi 2)	HER2-Negative Metastatic Esophagogastric Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab + FOLFOX + Regorafenib</li> </ul>	35	6-month progression free Survival	1.2.2023
NCT02465060 (MATCH Screening Trial) (faasi 2)	Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma	<ul style="list-style-type: none"> <li>afatinib</li> <li>crizotinib</li> <li>osimertinib</li> <li>dabrafenib + trametinib</li> <li>taselisib</li> <li>pertuzumab + trastuzumab</li> <li>erdafitinib</li> <li>sapanisertib</li> <li>GSK2636771</li> <li>trastuzumab emtansine</li> <li>trametinib</li> <li>vismodegib</li> <li>defactinib</li> <li>sunitinib malate</li> <li>AZD4547</li> <li>dasatinib</li> <li>capiwasertib</li> <li>binimetinib</li> <li>palbociclib</li> <li>nivolumab</li> <li>larotrectinib</li> <li>copanlisib</li> </ul>	6452	ORR	30.6.2022

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Sairaus	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• adavosertib</li> <li>• ipatasertib</li> <li>• ulixertinib</li> <li>• nivolumab + relatlimab</li> </ul>			
NCT03544723 Ad-p53-002 (faasi 2)	Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ad-p53 with anti-PD-1/anti-PD-L1</li> </ul>	40	ORR, Safety	30.6.2022
NCT03278626 16-00971 (faasi 1/2)	Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel + Radiation</li> </ul>	10	Measure of Unacceptable Toxicity	1.6.2021
NCT03126110 (faasi 1/2)	Advanced or Metastatic Malignancies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INCAGN01876 + Nivolumab</li> <li>• INCAGN01876 + Ipilimumab</li> <li>• INCAGN01876 + Nivolumab + Ipilimumab</li> </ul>	145	Safety, ORR	30.9.2021



**Liite 8.** Taudin elossaoloajan ennen taudin etenemistä (DFS) Kaplan-Meier-käyrien vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita.



**Liitekuvio 8a.** Nivolumabihaaran vaihtoehtoiset ekstrapolaatiot. Katkaisemattomaan sekä kolmen ja kuuden kuukauden kohdalta katkaistuun aineistoon sovitetut ekstrapolaatiot esitetty erillisinä kuvioina. Pystyviiva havainnollistaa aineiston katkaisun ajankohtaa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kuvaajat muokattuna.

**KUVIO POISTETTU**

**Liitekuvio 8b.** Seurantahaaran vaihtoehtoiset ekstrapolaatiot. Katkaisemattomaan sekä kolmen ja kuuden kuukauden kohdalta katkaistuun aineistoon sovitetut ekstrapolaatiot esitetty erillisinä kuvioina. Pystyviiva havainnollistaa aineiston katkaisun ajankohtaa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kuvaajat muokattuna.

**Liite 9.** Hoidon kesto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä.



**Liitekuvio 9.** Hoidon kesto määritettiin CheckMate 577 -tutkimuksesta perusanalyysissä aikana hoidon lopettamiseen (TTD) ja skenaarioanalyysissä tautivapaan elossaoloajan (DFS) mukaisesti.

**Liite 10.** Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut haittatapahtumat.

**Liitetaulukko 10a.** Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut hoitoon liittyvät haittavaikutukset. CheckMate 577 -tutkimuksen primäärianalyysissä (data cut-off 12.05.2020) vähintään 5 %:lla potilaista havaituista hoitoon liittyvistä kaikista haittavaikutuksista asteen 3–4 haittavaikutukset.

Haittavaikutus	Nivolumabi	Seuranta
Pahoinvointi	1,10 %	0,40 %
Ripuli	0,40 %	0,80 %
Kutina (pruritus)	0,40 %	0,00 %
Ihottuma	0,80 %	0,40 %
Nivelkipu (arthralgia)	0,20 %	0,00 %
Aspartaattiaminotransferaasin aktiivisuuden suureneminen (ASAT)	0,40 %	0,00 %

**Liitetaulukko 10b.** Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut haittavaikutusten kustannukset.

Haitta-vaikutus	Avohoito / Sairaalahoito	Osuus potilaista	Yksikkökustannus, €	Painotettu kustannus, €	Lähde
Pahoinvointi	Avo	████	195	195	DRG 923O (Muu ongelma, lyh h)
Ripuli	Avo	████	246	372	DRG 906O (Ruuansulatuskanavan sairaus, lyh h)
	Sairaala	████	878		DRG 183 (Ruuansul.kan häir,aik,ei kompl)
Kutina (pruritus)	Avo	████	168	168	DRG 909O (Ihosairaus, lyh h)
Ihottuma	Avo	████	168	347	DRG 909O (Ihosairaus, lyh h)
	Sairaala	████	1063		DRG 284A (Ihon muu sairaus, ei komplisoitunut, >16v)
Nivelkipu (arthralgia)	Avo	████	205	278	DRG 908O (Tuki- ja liikuntaelinten sairaus, lyh h)
	Sairaala	████	934		DRG 247 (Tuki&liikuntaelinsair/ sidekudossair oir)
Aspartaattiaminotransferaasin aktiivisuuden suureneminen (ASAT)	Avo	████	195	231	DRG 923O (Muu ongelma, lyh h)
	Sairaala	████	906		DRG 464 (Epämäär oire, dg määrittämättä,ei K)

**Liitetaulukko 10c.** Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut haittavaikutusten disutiliteetit.

Haittavaikutus	Utiliteetti	Lähde
Pahoinvointi	-0,073460	Nafees ym. 2008 (20)
Ripuli	-0,046800	Nafees ym. 2008 (20)
Kutina (pruritus)	-0,032480	Oletettu samaksi kuin ihottuma
Ihottuma	-0,032480	Nafees ym. 2008 (20)
Nivelkipu (arthralgia)	-0,069000	Value used in UK NICE appraisal for Ramucirumab in gastric cancer (21)
Aspartaattiaminotransferaasin aktiivisuuden suureneminen (ASAT)	0,000000	Oletus

**Liite 11.** Kustannusvaikuttavuusmallissa hyödynnetyt kustannuksia.

**Liitetaulukko 11a.** Taudin seurannan kustannukset ja resurssien käyttö tautitiloittain.

Cost category	Unit cost (€)	Frequency per month		Source
		Pre-recurrence	Post-recurrence	
<b>Oncologist visit / Thoracic surgeon</b>	251,43	0,33	0,42	Kapiainen et al 2014 (22)
<b>CT scan</b>	206,00	0,33	0,33	VSSHP kuvantamisen toimialue hinnasto 2021 (23)
<b>Blood cell count (B-PVK+T)</b>	1,80	0,33	1,17	VSSHP laboratoriotuimialueen hinnasto 2021 (24)
<b>Renal function test (P-Krea; P-Alb; fP-Ca; P-K; P-Na)</b>	4,00	0,33	0,67	VSSHP laboratoriotuimialueen hinnasto 2021 (24)
<b>Hepatic function test (P-ALAT; P-ASAT)</b>	1,60	0,33	0,67	VSSHP laboratoriotuimialueen hinnasto 2021 (24)
<b>Oncology Nurse Visit</b>	53,00	0	1	Kapiainen et al 2014 (22)
<b>Other labpratory tests (P-T4-V; fP-Gluk; P-TnT; P-Amyl; Pf-CEA; P-CA19-9)</b>	13,60	0,33	0,67	VSSHP laboratoriotuimialueen hinnasto 2021 (24)

**Liitetaulukko 11b.** Nivolumabi-liitännäishoidon seurannasta aiheutuvat lisäkustannukset.

	Unit cost (€)	Monitoring Frequency (per cycle) Nivolumab
<b>Oncologist visit / Thoracic surgeon</b>	251,43	0,167
<b>Blood cell count</b>	1,80	1,12
<b>Renal function test (P-Krea; P-Alb; fP-Ca; P-K; P-Na)</b>	4,00	1,12
<b>Hepatic function test (P-ALAT; P-ASAT)</b>	1,60	1,12
<b>Thyroid stimulating hormone (TSH)</b>	3,00	1,45
<b>CT scan</b>	206,00	0,00
<b>Other labpratory tests (P-T4-V; fP-Gluk; P-TnT; P-Amyl; Pf-CEA; P-CA19-9)</b>	13,60	1,12

**Liitetaulukko 11c.** Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioidut jatkohoidot, niiden suhteelliset osuudet ja kokonaiskustannukset 6,4 kuukauden hoidolle.

Subsequent treatment	Nivolumab	W&W <sup>a</sup>	CheckMate 577	Total cost per intervention	Reference
Systemic therapy	70 %	70 %			MAH clinical expert
<b>Share of systemic therapy</b>					
5FU + CIS	■	■	12 %	3 593,50 €	MAH clinical expert; CheckMate 577
CAP + OX	■	■	9 %	3 706,51 €	MAH clinical expert; CheckMate 577
FOLFOX	■	■	80 %	12 059,94 €	MAH clinical expert; CheckMate 577

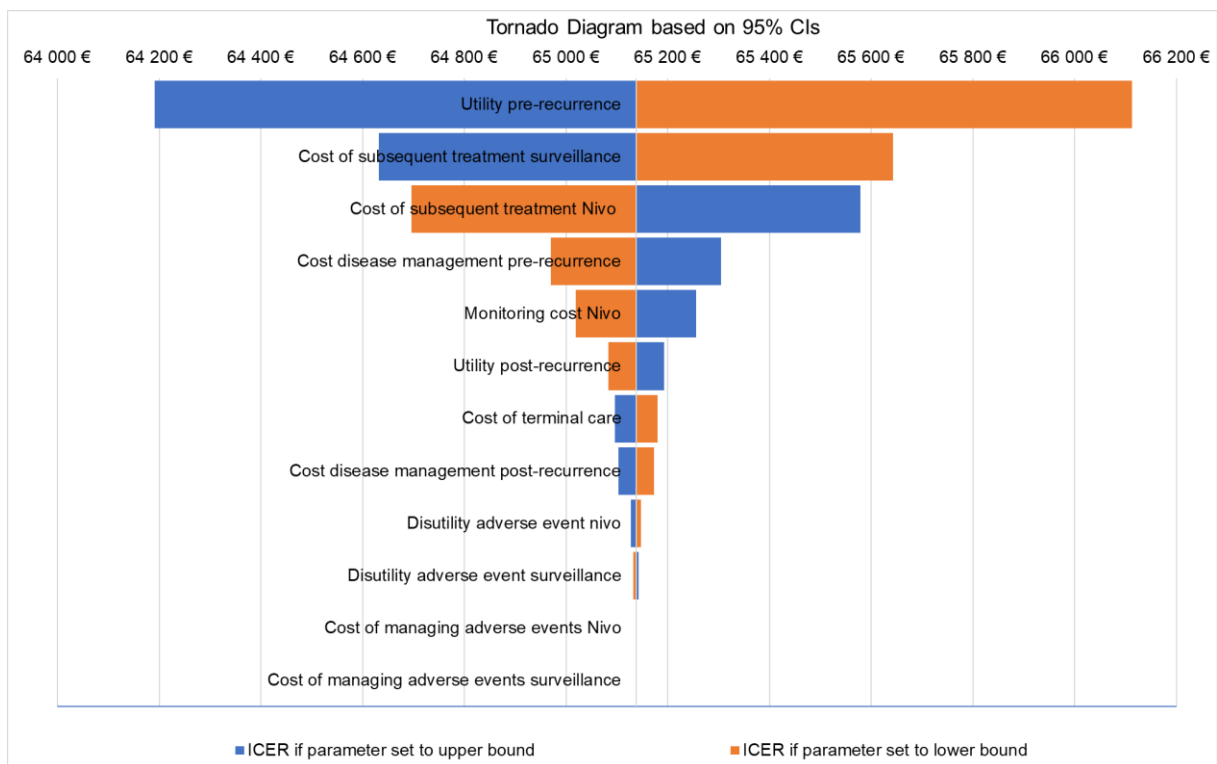
<sup>a</sup> Seuranta (watch and wait).

**Liite 12.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia.

**Liitetaulukko 12.** Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

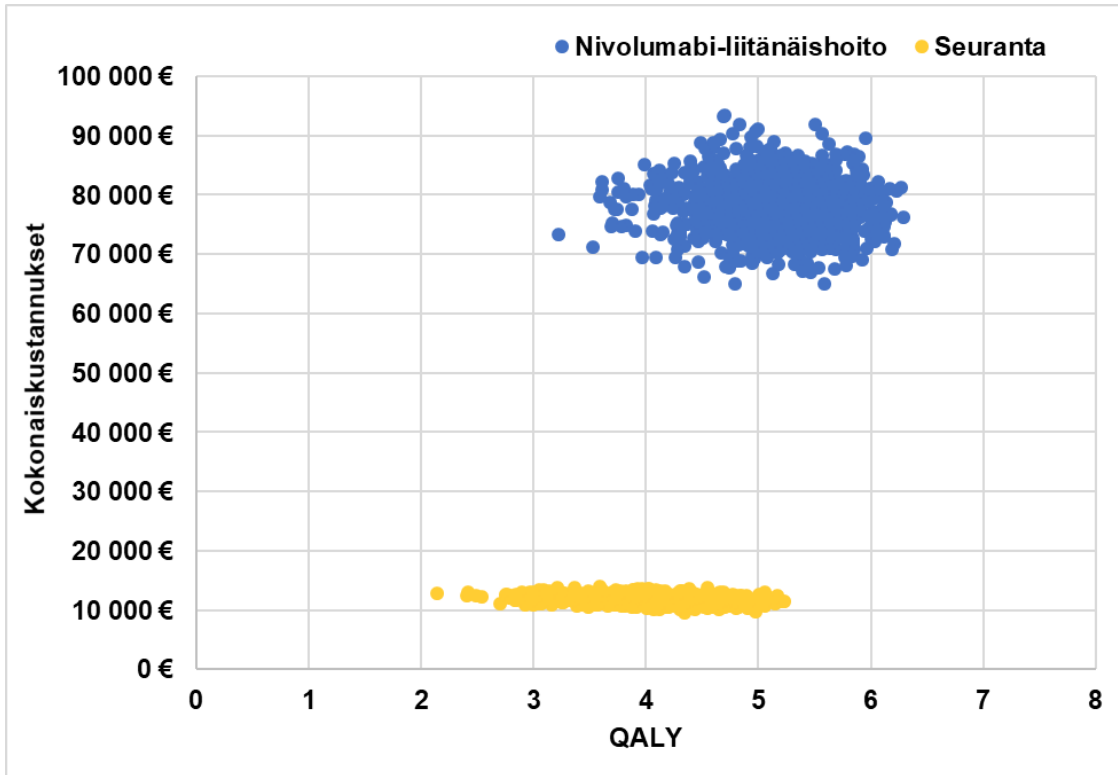
	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Nivolumabi-liitännäishoito	8,21	6,85	78 799	-	-	-	-
Seuranta	6,55	5,45	12 490	1,66	1,39	66 309	47 640

**Liite 13.** Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia.

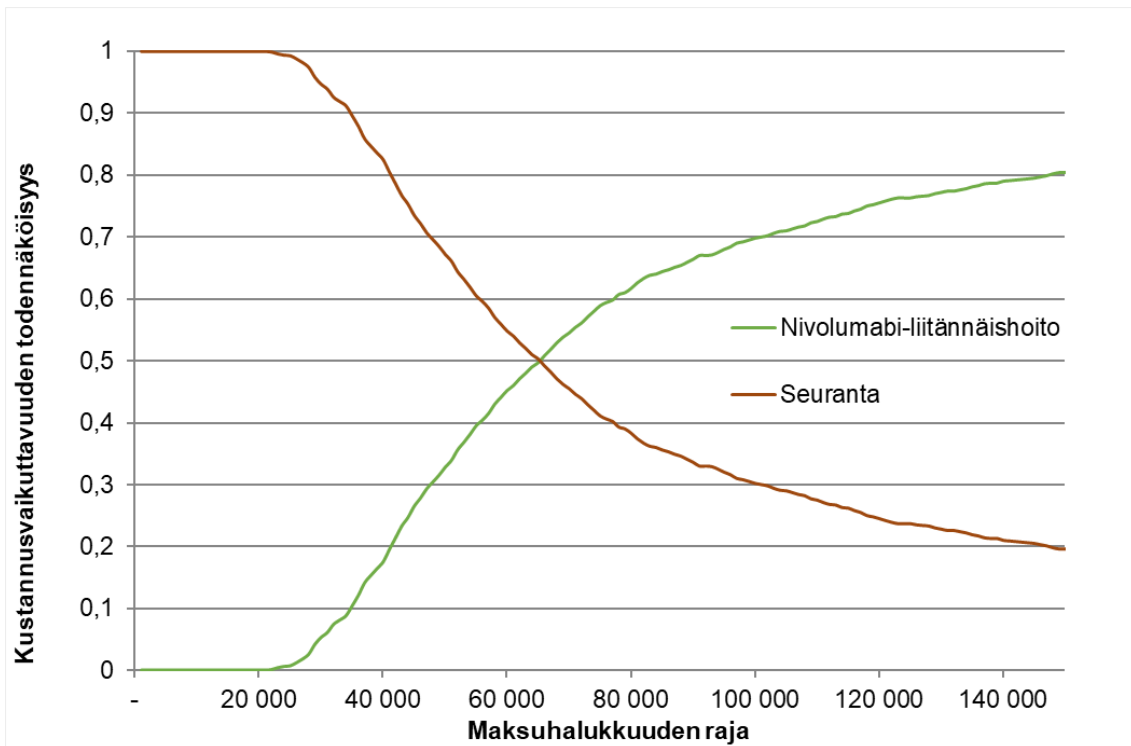




**Liite 14.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysoanalyysin tuloksia.



**Liitekuvio 14a.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



**Liitekuvio 14b.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

**Liite 15.** Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tuloksia.

**Liitetaulukko 15a.** Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset, jotka poikkeavat  $\pm 10\%$  perusanalyysin ICER-tuloksesta.

Skenaario	ICER	Muutos %
<b>Base case</b>	<b>65 138 €</b>	
Time horizon: 10 years	117 040 €	+80 %
Transition to post-recurrence based upon TTR	42 919 €	-34 %
Discount rate 0%	47 640 €	-27 %
Risk of recurrence reduced to zero after 10 years	81 611 €	+25 %
Risk of recurrence reduced to zero after 3 years	49 580 €	-24 %
Both arms: Generalized gamma	49 731 €	-24 %
Risk of recurrence never reduced to zero	79 786 €	+22 %
Duration of treatment based upon DFS	75 406 €	+16 %
Time horizon: 20 years	75 116 €	+15 %

**Liitetaulukko 15b.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset nivolumabin käytössä oleva hinnoittelumalli huomioiden. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Nivolumabi-liitännäishoito	Seuranta
Lääke- ja annostelukustannukset	■	0 €
Lisäkustannus hoidon seurannasta	614 €	0 €
Haittatapahtumat	4 €	3 €
Seurantakustannus, ennen taudin uusiutumista	4 310 €	3 444 €
Seurantakustannus, edennyt /uusiutunut	1 252 €	1 433 €
Jatkohoitosten kustannus	2 285 €	2 615 €
Saattohoitokustannus	4 036 €	4 254 €
<b>Kustannukset yhteensä</b>	<b>■</b>	<b>11 749 €</b>
ennen taudin uusiutumista, QALY	■	■
edennyt /uusiutunut, QALY	■	■
<b>Yhteensä, QALY</b>	<b>5,20</b>	<b>4,19</b>
<b>ICER (€/QALY)</b>	<b>■</b>	

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "f" is stylized with a small pink horizontal bar at its top left. The background of the page is white with abstract, overlapping teal and light blue geometric shapes at the bottom.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus  
Säkerhets- och utvecklingscentret  
för läkemedelsområdet  
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-30-2