

Medicinrådets anbefaling
vedrørende nivolumab i
kombination med platin-
og fluoropyrimidinbaseret
kemoterapi til 1. linje-
behandling af planocellulært
karcinom i spiserøret med
PD-L1 TPS ≥ 1 %

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. januar 2023

Ikrafttrædelsesdato 18. januar 2023

Dokumentnummer 162644

Versionsnummer 1.1

Sagsoplysninger

Lægemiddel Nivolumab (Opdivo)

Indikation Opdivo i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kombinationskemoterapi er indiceret til 1. linjebehandling af voksne patienter med inoperabelt fremskredent, recidiverende eller metastatisk øsofagealt planocellulært karcinom med PD-L1-tumorcelleekspresion $\geq 1\%$.

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb

ATC-kode L01FF01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 25. marts 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 14. oktober 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 9. december 2022

Rådets anbefaling 18. januar 2023

Sagsbehandlingstid 103 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kræft i mavesæk og mavemund



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler nivolumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med kræfttypen planocellulært karcinom i spiserøret og PD-L1-ekspression TPS \geq 1 %.

Medicinrådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden af nivolumab i kombination med kemoterapi er sammenlignelig med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som er nuværende behandling til størstedelen af patienterne.

Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med kemoterapi kan betragtes som ligestillet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.

Medicinrådet anbefaler, at nivolumab doseres vægtbaseret i op til to år.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet for nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi (kemoterapikombinationen er videre omtalt som kemoterapi) til patienter med planocellulært karcinom i spiserøret og PD-L1-tumorcelleekspresion (*tumor proportion score*, TPS) $\geq 1\%$. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Meyers Squibb.

Patienter med fremskredent planocellulært karcinom i spiserøret

Hvert år tilbydes ca. 90 patienter med fremskredne planocellulære karcinomer i spiserøret lindrende og livsforlængende palliativ behandling. Sygdommen viser sig ofte ved synkebesvær, og patienterne taber sig derfor ofte og bliver afkræftede. 12-måneders overlevelsesraten for patienter i palliativ behandling blev i Danmark 2020 opgjort til 35 %. Der findes endnu ikke danske tal for overlevelsen siden pembrolizumab + kemoterapi blev godkendt som mulig standardbehandling (januar 2022).

Nivolumab + kemoterapi

Nivolumab er et humaniseret antistof, der binder til og blokerer receptoren på proteinet programmed cell death-1 (PD-1) og aktiverer et T-cellemedieret respons. Nuværende førstevalg af kemoterapi til patienter med kræft i spiserøret er i Danmark oftest en kombination af capecitabin + oxaliplatin (CAPOX), der administreres intravenøst. Nivolumab administreres ligeledes intravenøst og doseres i dansk klinisk praksis vægtbaseret. Det forventes, at 4,5 mg/kg hver 3. uge effektmæssigt svarer til den faste dosis på 240 mg hver 2. uge, som er anvendt i CheckMate 648. Behandlingsvarigheden er op til to år eller indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende behandling for patienter med høj PD-L1-*combined positive score* (CPS) ≥ 10 er pembrolizumab + kemoterapi. For patienter med en PD-L1 CPS < 10 består standardbehandlingen af kemoterapi alene. Sammenhængen mellem PD-L1 TPS $\geq 1\%$ vs. CPS ≥ 10 er ikke afklaret for patienter med planocellulære karcinomer i spiserøret. Såfremt PD-L1-ekspresionen i en dansk kontekst ligner populationerne i enten CheckMate 648 eller KEYNOTE 590, vil ca. 50 % svarende til ca. 45 patienter årligt kandidere til behandling med enten nivolumab eller pembrolizumab +kemoterapi.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på en indirekte sammenligning mellem studierne CheckMate 648 og KEYNOTE 590, som hver især udgør datagrundlaget for nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi til planocellulært karcinom i spiserøret. Både CheckMate 648 og KEYNOTE 590 er randomiserede fase 3-studier. I begge studier består komparator af kemoterapi alene, og effekten af komparator er ligeledes sammenlignelig for de to studier. Der er store ligheder mellem patientkarakteristika og studiedesign. I vurderingen af samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse tager vurderingen udgangspunkt i



subpopulationerne med PD-L1-niveauer svarende til indikationerne for hhv. nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi. Således er patienter med PD-L1 TPS ≥ 1 % i CheckMate 648 og CPS ≥ 10 i KEYNOTE 590 inkluderet i vurderingen. Den relative behandlingseffekt for den samlede overlevelse og progressionsfri overlevelse er beregnet ved brug af Buchers metode. Analysen fandt, at der ikke kan dokumenteres en forskel mellem nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi, hvad angår den samlede overlevelse (HR 1,00 (95 % CI: 0,70; 1,44) og progressionsfri overlevelse (HR 1,25 (95 % CI: 0,89; 1,72)).

Der er ikke indikationer på, at den helbredsrelaterede livskvalitet bliver påvirket over tid af hverken nivolumab + kemoterapi eller pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene frem til progression.

Samtlige patienter fra både CheckMate 648 og KEYNOTE 590 oplevede uønskede hændelser uanset behandlingsarm. Der var flere uønskede hændelser registreret for patienter behandlet med nivolumab + kemoterapi eller pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. De mest almindelige uønskede hændelser uanset behandlingsarm inkluderet i begge studier var kvalme, nedsat appetit, anæmi og udmattelse. En stor del af de rapporterede bivirkninger var af grad 1-2, dog oplevede størstedelen af patienterne mindst en grad > 3 bivirkning uanset behandlingsarm (nivolumab + kemoterapi: 72,9 % vs. kemoterapi: 55,9 % i CheckMate 648 og for pembrolizumab + kemoterapi: 86 % vs. kemoterapi: 83 % i KEYNOTE 590).

Omkostningseffektivitet

Da der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle i effekt og sikkerhedsprofil mellem + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi, er der udført en omkostningsminimeringsanalyse. Analysen tager udgangspunkt i, at lægemiddelomkostningerne er den eneste forskel på de to interventioner. Det antages, at behandlingens længde og doseringsfrekvens er ens for nivolumab og pembrolizumab. Dermed vurderer Medicinrådet, at alle øvrige omkostninger er ens for nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at behandling med nivolumab + kemoterapi vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] DKK pr. patient, se Tabel 1-1. Der er ikke udregnet budgetkonsekvenser, da dette vil afhænge af billigste lægemiddel hver gang, der afholdes udbud/prisregulering.

Tabel 1-1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab + kemoterapi	Pembrolizumab + kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementelle omkostninger		Beregnet med AIP: -44.065 DKK Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	9
1.1	Om vurderingen	9
1.2	Planocellulært karcinom i spiserøret	9
1.3	Nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi.....	10
1.4	Nuværende behandling	10
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning.....	12
2.2	Kliniske studier.....	13
2.2.1	CheckMate 648 [NCT03143153]	14
2.2.2	KEYNOTE 590 [NCT03189719]	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	17
2.3.2	PD-L1-måling	20
2.3.3	Intervention	21
2.3.4	Komparator	22
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.4.2	Oversigt over effektestimater	24
2.4.3	Samlet overlevelse (Overall Survival (OS)).....	24
2.4.4	Progressionsfri overlevelse	25
2.4.5	Livskvalitet	26
2.5	Sammenligning af sikkerhed	27
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	28
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	28
3.1	Analyseperspektiv	28
3.2	Model.....	28
3.3	Omkostninger	29
3.3.1	Lægemedielomkostninger	29
3.3.2	Hospitalsomkostninger	30
3.3.2.1	Administrationsomkostninger	30
3.3.3	Patientomkostninger	31
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	31
3.5	Resultater.....	32
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	32
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	32
4.	Budgetkonsekvenser	32



4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	32
5.	Diskussion	33
6.	Referencer	34
7.	Sammensætning af fagudvalg	37
8.	Versionslog	38
9.	Bilag	39
9.1	Indikationer for nivolumab behandlet af Medicinrådet	39
9.2	Eksplorative subgruppeanalyser af forskellige PD-L1 TPS \geq 1 % og CPS \geq 10	40
9.3	Samlet overlevelse	41
9.4	Progressionsfri overlevelse	42
9.5	Helbredsrelateret livskvalitet.....	43
9.5.1	Helbredsrelateret livskvalitet fra CheckMate 648	43
9.5.2	Helbredsrelateret livskvalitet fra KEYNOTE 590	44
9.6	Uønskede hændelser	45

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

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

Se fagudvalgets sammensætning på side 37.



Begreber og forkortelser

5-FU:	5-flourouracil
AIP:	Apotekernes indkøbspris
BMI:	<i>Body Mass Index</i>
CAPOX:	Kemoterapiregimet capecitabin + oxaliplatin
CPS:	<i>Combined positive score</i>
DEGC:	Dansk EsophagoGastrisk Cancer gruppe
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	Hazard ratio
ICER:	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IgG-4:	Immunoglobulin 4
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet-lungekræft
OR:	Odds ratio
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PD-1:	Programmed death-1
PD-L1:	Programmed death-ligand-1
PFS	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>



RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SLR:	Systematisk litteraturreview
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TPS:	<i>Tumor Proportion Score</i>
TTD:	Tid til behandlingsophør (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi til 1. linjebehandling af fremskreden øsofagealt planocellulært karcinom med PD-L1 TPS \geq 1 %. Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb.

Bristol Myers Squibb fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 5. april 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Planocellulært karcinom i spiserøret

Den øvre gastrointestinale kanal inddeles i spiserøret, mavemunden (overgangen mellem spiserør og mavesæk) samt mavesæk. Mavemunden kan inddeles anatomisk i Siewert type I (den distale del af spiserøret), Siewert type II (den anatomiske del af selve overgangen mellem spiserør og mavesæk) og Siewert type III (den proksimale del af mavesækken) [1].

Histologisk inddeles patienterne efter, om de har planocellulært karcinom, oftest lokaliseret højt eller midt i spiserøret, eller adenokarcinom, ofte lokaliseret distalt i spiserøret, men der findes også tilfælde af adenokarcinomer proksimalt i spiserøret [2]. Kræft i mavemunden og mavesæk er primært af typen adenokarcinom [3]. I Danmark er andelen af adenokarcinomer steget de seneste år og er nu den hyppigste histologiske subgruppe af kræft i den øvre del af det gastrointestinale system med ca. dobbelt så mange tilfælde som planocellulære karcinomer [2].

De første symptomer på kræft i spiserøret vil ofte være synkebesvær og eventuelt opkastninger. Der ses ofte kvalme og et betydende vægttab. Patienterne kan klage over trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen. De klager ofte over træthed og smerter, og de har muligvis lav blodprocent grundet blødning fra tumoren [4,5]. Rygning og alkohol er de vigtigste faktorer, som øger risikoen for kræft i spiserøret af den planocellulære type. For adenokarcinomer er det især reflux (spiserørsbrok), Barretts spiserør og høj BMI, som øger risikoen [6].

Spiserørskræft er den 8. hyppigste kræftform. En opgørelse fra 2017 viste, at > 450.000 personer blev diagnosticeret med spiserørskræft på verdensplan [7]. I Danmark er det ligeledes den 8. hyppigste kræftform. Antallet af nydiagnosticerede blev i 2019 opgjort til 1.167 tilfælde af kræft i spiserør, mavemund og mavesæk samlet [2,8]. Mænd udgør en større andel (76 %) af de nydiagnosticerede tilfælde end kvinder (24 %)[8].



Gennemsnitsalderen for nydiagnosticerede med spiserørskræft i Danmark i årene 2016-2019 var 70 år [8]. Det skønnes, at 45-71 % af patienterne med kræft i spiserøret er på et avanceret inoperabelt stadie eller har metastaser ved diagnosetidspunktet [9–11]. Derudover oplever 27,1 %-52,6 % af de patienter, der tidligere er opereret for spiserørskræft på et tidligt stadie, tilbagefald [12].

1.3 Nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi

Nivolumab er et humant immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, der binder sig til programmeret death-1 (PD-1)-receptoren. Nivolumab markedsføres under handelsnavnet Opdivo. EMA har godkendt anvendelsen af nivolumab til en række indikationer. En opdateret oversigt kan findes på EMAs hjemmeside (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_da.pdf). I bilag 9.1 fremgår en liste over, hvilke indikationer for nivolumab Medicinrådet har behandlet. Af relevans for denne behandling har Medicinrådet tidligere anbefalet nivolumab som adjuverende behandling til spiserørskræft efter kurativt intermitteret kemoterapi, stråleterapi og kirurgi samt nivolumab + kemoterapi til adenokarcinomer med CPS \geq 5. Nivolumab til den ansøgte indikation har hverken status som *orphan drug* eller været igennem *accelerated assessment* i EMA. Administrationen af nivolumab er intravenøs og gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 2 år. I dansk klinisk praksis bliver nivolumab hovedsageligt anvendt med en vægtbaseret dosis på enten 3 mg/kg hver 2. uge eller 6 mg/kg hver 4. uge.

1.4 Nuværende behandling

I Danmark behandles kræft i spiserør, mavemund og mavesæk på fire afdelinger; Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital. Alle afdelinger har multidisciplinære teams, som samarbejder om udredning og behandling.

Standardbehandlingen for patienter med lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk planocellulært karcinom i spiserøret for patienter med PD-L1 CPS \geq 10 har – siden den blev godkendt af Medicinrådets den 26. januar 2022 – været pembrolizumab (2mg/kg i.v. hver 3. uge) i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi. KEYNOTE 590 udgjorde datagrundlaget for godkendelsen i kombination med kemoterapien 5-FU + cisplatin. I Danmark foretrækkes kemoterapien capecitabin (2.000 mg/m² i.v. dag 1-14 hver 3. uge i op til 9 serier) og oxaliplatin (130 mg/m² p.o. dag 1 hver 3. uge i op til 9 serier) (CAPOX) [2]. Effekten af CAPOX er i nyere studier vurderet non-inferior sammenlignet med den platin- og fluoropyrimidin-baserede kemoterapi 5-FU + cisplatin [13–15]. Hovedårsagen til, at CAPOX er standardvalget, er at cisplatin er mere nyretoksisk og kræver lang hydrering før og efter behandlingen sammenlignet med oxaliplatin. Patienter med en PD-L1 CPS < 10 bliver behandlet med CAPOX alene.

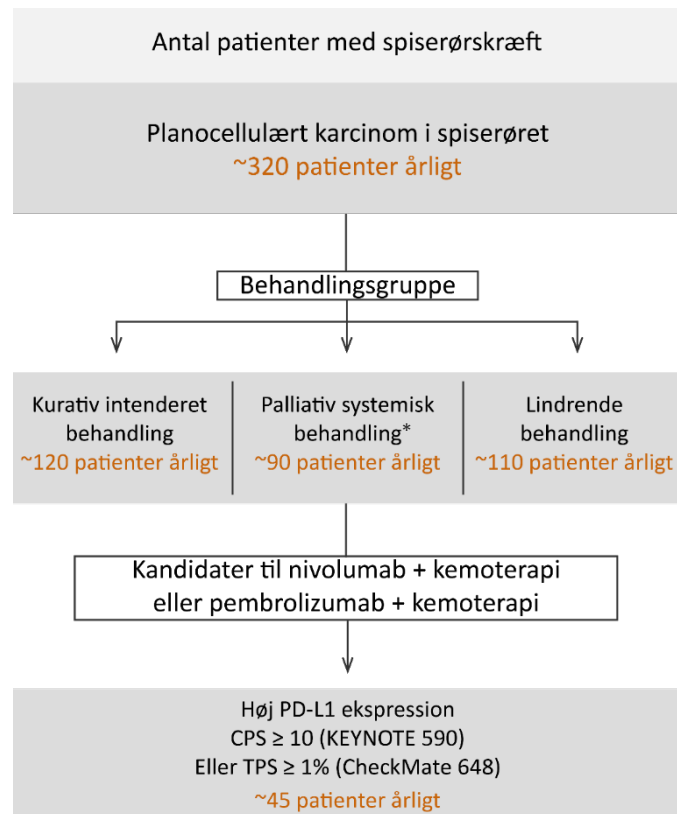
Det forventes, at de patienter med planocellulære karcinomer, der i dag behandles med pembrolizumab + kemoterapi, ligeledes kandiderer til indikationen for nivolumab +



kemoterapi. Figur 1-1 illustrerer den danske patientpopulation, som forventes at være kandidater til behandlingskombinationen med nivolumab + kemoterapi. Det drejer sig om en subpopulation med lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk planocellulært karcinom, som har en høj PD-L1-ekspression. Estimatet for patientantallet er lavet på baggrund af Dansk EsophagoGastrisk Cancer gruppe (DEGC)s databaserapport fra 2019 [2], hvor antallet af nydiagnosticerede spiserørskræfttilfælde i Danmark var 946 (alle stadier). Heraf var der:

- Af de 320 nydiagnosticerede tilfælde af planocellulær kræft i spiserøret anslår fagudvalget, at ca. 120 blev behandlet med kurativ intention. Heraf fik ca. 40 patienter foretaget et kurativt kirurgisk indgreb, og ca. 80 patienter modtog behandling med kurativt intenderet kemoradioterapi. Ca. 110 patienter havde for dårlig almen tilstand til at være kandidater til kemoterapi og fik derfor lindrende behandling (*best supportive care*). Samlet anslår fagudvalget derfor, at der årligt er ca. 90 patienter med planocellulært karcinom i spiserøret, der påbegynder palliativ systemisk 1. linjebehandling [4,8]. Det er derudover sandsynligt, at nogle patienter med tilbagefald efter kurativt intenderet behandling med kemoterapi i kombination med total resektion ligeledes kandiderer til behandling. De patienter, der oplever tilbagefald under eller kort efter adjuverende nivolumab, er ikke kandidater til genbehandling med PD-L1-hæmmere.
- Der findes endnu ikke præcise oplysninger for PD-L1-ekspression hos danske patienter. Det antages derfor, at andelen, der har tilstrækkelig høj PD-L1-ekspression til at kandidere til behandlingen, svarer til patientandelen fra CheckMate 648 og KEYNOTE-590. I begge studier har ca. halvdelen $TPS \geq 1\%$ (CheckMate 648) eller $PD-L1\ CPS \geq 10$ (KEYNOTE 590). Det antages derfor, at 50 % af de 90 årligt nydiagnosticerede danske patienter med planocellulær spiserørskræft har en høj PD-L1-ekspression (enten $CPS \geq 10$ eller $TPS \geq 1\%$).
- Den danske patientpopulation, der kandiderer til behandlingen, forventes at være **ca. 45 patienter årligt**.

Det forventede antal patienter, der kandiderer til indikationen:



*Derudover vil nogle få patienter, der har gennemgået den kurativt intenderede behandling efter tilbagefald, kandidere til palliativ 1. linjebehandling med immunterapi.

Figur 1-1: Estimat af det årlige antal patienter med planocellulært karcinom og de respektive behandlingsmuligheder samt det forventede antal patienter, der kandiderer til enten nivolumab eller pembrolizumab + kemoterapi.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført et systematisk litteraturreview (SLR) efter randomiserede kontrollerede studier for palliativ behandling af ikke-resekterbare, tilbagevendende eller metastatisk planocellulære karcinomer. SLR'et blev udført den 14. januar 2021 og siden opdateret den 4. oktober 2021.

Det udførte SLR resulterede i to relevante studier, som indgår i denne vurdering og fremgår af Tabel 2-1.



2.2 Kliniske studier

Virksomheden har identificeret følgende studier som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator:

Tabel 2-1. Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CheckMate 648 [NCT03143153] [16]		Nivolumab + kemoterapi (cisplatin + 5-fluorouracil)	Kemoterapi (cisplatin + 5-fluorouracil)	Primære: samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. Sekundære: objektiv responsrate. Vigtige eksplorative effektmål var: varighed af respons, samlet overlevelse for subgrupper defineret ved PD-L1-tumorekspression og CPS-score, patientrapporteret data og sikkerhed.	Data for tid til behandlingsophør indgår i den sundhedsøkonomiske analyse.
KEYNOTE 590 [NCT03189719] [17]		Pembrolizumab + kemoterapi (cisplatin + 5-fluorouracil)	Kemoterapi (cisplatin + 5-fluorouracil)	Primære: samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. Sekundære: samlet responsrate, varighed af respons, bivirkninger, behandlingsophør grundet bivirkninger og livskvalitet.	Intet data indgår i den sundhedsøkonomiske analyse.



2.2.1 CheckMate 648 [NCT03143153]

Checkmate 648 er et randomiseret, open-label fase 3-studie med patienter med ikke-resektabelt, recidiverende eller metastatisk planocellulært karcinom i spiserøret. Patienterne blev rekrutteret fra 182 centre fordelt på 26 lande mellem 2017 og 2019. Herfra blev 970 patienter randomiseret til tre behandlingsarme fordelt i ratioen 1:1:1 til nivolumab + kemoterapi (n=321), nivolumab + ipilimumab (n=325) eller kemoterapi alene (n=324). Patienterne blev stratificeret efter PD-L1-tumorcelleekspresion (TPS) ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), verdensdel (Østasien (Japan, Korea, Taiwan) vs. øvrige Asien vs. andre verdensdele), ECOG-performance status (0 vs. 1), antal metastaser (≤ 1 vs. ≥ 2) [16].

Inklusionskriterierne for CheckMate 648 omfattede patienter med lokalt fremskredent inoperabelt, metastatisk eller tilbagevendende planocellulær kræft i spiserøret. Alle inkluderede patienter havde en tilgængelig vævsprøve til PD-L1 til immunohistokemisk analyse. PD-L1 blev målt med assayet 28-8 pharmDx assay (DAKO; Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) [16].

Det var et kriterie, at patienterne ikke kandiderede til kurativ behandling, ikke tidligere var behandlet for avanceret sygdom, havde ECOG-performance status 0 eller 1 og havde målbar sygdom, jf. RECIST v. 1.1. Eksklusionskriterierne omfattede blandt andet, tidligere behandling for malign sygdom indenfor de seneste 3 år, medmindre det var lokalt kurabel sygdom, og de var betragtet som kurerede (fx hudkræft eller in situ kræft i prostata, livmoderhalsen eller bryst). Herudover var patienter med aktiv autoimmunsygdom eller tidligere behandling målrettet T-celler og check-point signalering ekskluderet [16].

I denne vurdering indgår de to behandlingsarme med nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene. Behandlingen kunne fortsætte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, ønske om behandlingsophør eller studiets afslutning. Patienter kunne få nivolumab eller nivolumab + ipilimumab i op til 2 år. De primære effektmål var samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. Sekundære effektmål inkluderede patientandel med objektiv respons. Respons og progression blev evalueret efter RECIST 1.1.-kriterierne uafhængigt og blindet. Effektmålene blev evalueret hierarkisk for patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og dernæst for den samlede patientpopulation. Vigtige eksplorative effektmål var responsvarighed og samlet overlevelse evalueret ved forskellige PD-L1 TPS- og PD-L1 CPS-cut-offs. Uønskede hændelser blev opgjort og graderet efter *Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.* for de patienter, der modtog mindst en behandling. Patientrapporterede outcomes blev evalueret ved *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal (FACT-E)* [16]. Derudover har ansøger vedlagt ikke-publicerede data for EQ-5D.



2.2.2 KEYNOTE 590 [NCT03189719]

KEYNOTE 590 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie med patienter med ikke-resekterbart, recidiverende eller metastatisk planocellulært karcinom i spiserøret eller adenokarcinom i spiserøret eller mavemunden af Siewert type 1. Patienterne blev rekrutteret fra 168 centre fordelt på 26 lande mellem 2017-2019. I alt blev 1020 patienter screenet, og 749 blev randomiseret i ratioen 1:1 til behandling med enten pembrolizumab + kemoterapi (5-FU + cisplatin) (n=373) eller placebo + kemoterapi (5-FU + cisplatin) (n=376) [17].

Inklusionskriterierne var patienter over 18 år med lokalt fremskreden inoperabelt, metastatisk adeno- eller planocellulært karcinom i spiserøret eller Siewert type 1 HER2 negativ adenokarcinom i mavemunden (overgangen mellem spiserør og mavesæk). Alle inkluderede patienter havde en tilgængelig vævsprøve til PD-L1 til immunohistokemisk analyse. PD-L1 blev målt ved brug af assayet IHC 22C3 (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, USA) og opgjort som CPS defineret på samme måde som beskrevet for CheckMate 648. Det var et kriterie, at patienterne ikke kandiderede til kurativ behandling, ikke tidligere var behandlet for avanceret sygdom, havde ECOG-performance status 0 eller 1 og havde målbar sygdom, jf. RECIST v. 1.1. Eksklusionskriterierne omfattede blandt andet tidligere behandling for metastatisk eller avanceret kræft i spiserør eller mavemund. Herudover var patienter med metastaser i centralnervesystemet, aktiv autoimmunsygdom eller tidligere behandling målrettet T-celler og checkpoint-signalering ekskluderet. Patienter blev inkluderet uanset PD-L1-status. Randomiseringen blev foretaget ved *interactive voice response system* (IVRS) eller *integrated web response system* (Almac Clinical Technologies). Patienterne blev stratificeret efter geografisk region (Asien vs. ikke Asien), histologi (planocellulært karcinom vs. adenokarcinom), ECOG-performance status (0 vs. 1). Patienter, investigator og øvrige medarbejdere var uvidende om behandlingsgruppe og PD-L1-status [17].

De primære effektmål bestod i samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. Den samlede overlevelse blev evalueret for patienter med planocellulære karcinomer i spiserøret og PD-L1 CPS \geq 10, planocellulære karcinomer uanset PD-L1 status, og PD-L1 CPS \geq 10 uanset histologi og for alle randomiserede patienter. Progressionsfri overlevelse blev evalueret hos patienter med planocellulære karcinomer, PD-L1 CPS \geq 10 og alle randomiserede patienter. Sekundære effektmål inkluderede samlet responsrate (ORR) og responsvarighed (DOR) både for alle randomiserede patienter og for udvalgte subgrupper. Respons og progression blev evalueret efter RECIST 1.1.-kriterierne uafhængigt og blindet. Uønskede hændelser blev opgjort for patienter, der modtog mindst en behandling. Indeværende vurdering tager udgangspunkt i en median opfølgningstid på 22,6 måneder [17]. Patientrapporterede outcomes blev evalueret ved EORTC QLQ-C30 og EQ-5D og er endnu kun publiceret som abstract [18].



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Behandlingsnaive patienter med planocellulært karcinom i spiserør	Populationen svarer til dansk klinisk praksis, dog er der i de to studier i vurderingen en overvægt af asiatiske patienter.	Behandlingsnaive patienter med planocellulært karcinom i spiserør.
Intervention	Nivolumab i kombination med platin og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi (5-FU + cisplatin) evalueret i CheckMate 648	I Danmark er normen at dosere nivolumab efter vægt, mens det i CheckMate 648 er en fast dosis. Effekt og sikkerhed forventes at være upåvirket heraf. Valget af kemoterapi adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvor CAPOX er førstevalget. CAPOX forventes at være non-inferior til 5-FU + cisplatin. CAPOX gives hver 3. uge, og det forventes, at frekvensen af nivolumabdoserings vil blive tilpasset til hver 3. uge.	Nivolumabdoserings tilpasses frekvensen af CAPOX, så doseringen lyder på 4,5 mg/kg hver 3. uge i kombination med capecitabin (2000 mg/m ² i.v. dag 1-14 hver 3. uge) og oxaliplatin (130 mg/m ² p.o dag 1 hver 3. uge).
Komparator	Pembrolizumab i kombination med fluoropyrimidin-baseret kemoterapi (5-FU + cisplatin) evalueret i KEYNOTE 590	I Danmark er normen at dosere pembrolizumab efter vægt, mens det i KEYNOTE 590 er en fast dosis. Effekt og sikkerhed forventes at være upåvirket heraf. Ligesom for interventionen adskiller valget af kemoterapi sig fra dansk klinisk praksis, hvor CAPOX er førstevalget. CAPOX forventes at være non-inferior til 5-FU + cisplatin.	Pembrolizumab (2 mg/kg i.v. hver 3. uge) i kombination med capecitabin (2000 mg/m ² i.v. dag 1-14 hver 3. uge) og oxaliplatin (130 mg/m ² p.o dag 1 hver 3. uge). Pembrolizumab doseres vægtbaseret.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Effektmål	Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, sikkerhed og livskvalitet		Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i, at effekt og sikkerhed af lægemidlerne er sammenlignelige, baseret på gennemgangen af de beskrevne effektmål.

2.3.1 Population

Patientkarakteristikken for både CheckMate 648 og KEYNOTE 590 var generelt velafbalanceret uden væsentlige forskelle mellem behandlingsarmene og med mange ligheder de to studier imellem, som det fremgår af Tabel 2-3, hvor de samlede studiepopulationer indgår. Medianalderen var omkring 64 år, og størstedelen af patienterne var mænd (79-85 %) og fra Asien (70 % i CheckMate 648 og 53-54 % i KEYNOTE 590). PD-L1-ekspression blev evalueret forskelligt i CheckMate 648 og KEYNOTE 590. I begge studier er det ca. halvdelen af patienterne, som har tilstrækkelig høj PD-L1 til at være omfattet af indikationerne for hhv. nivolumab + kemoterapi TPS \geq 1 % eller pembrolizumab + kemoterapi CPS \geq 10.

Tabel 2-3. Patientkarakteristika fra studiepopulationerne i CheckMate 648 [16,19] og KEYNOTE 590 [17]. Patientkarakteristikkerne tager udgangspunkt i den samlede patientpopulation uanset PD-L1 ekspression.

Patientkarakteristik	CheckMate 648		KEYNOTE 590	
	Nivolumab + kemoterapi (n=321)	Kemoterapi (n=324)	Pembrolizumab + kemoterapi (n=373)	Kemoterapi (n=376)
Medianalder (spænd), år	64,0 (40-90)	64,0 (26-81)	64 (28-94)	62 (27-89)
Gennemsnitsalder (SD), år	63,1 (9,2)	63,3 (8,7)	-	-
Andelen af mænd, n (%)	253 (78,8)	275 (84,9)	306 (82)	319 (85)
Etnicitet, n (%)				
Asiatisk	227 (70,7)	227 (70,1)	201 (54)	199 (53)
Non-asiatisk	94 (29,3)	97 (29,9)	172 (46)	177 (47)



Patientkarakteristik	CheckMate 648		KEYNOTE 590	
Region, n (%)				
Asien ^a	225 (70,1)	226 (69,8)	196 (53)	197 (52)
Non-asien	96 (29,9)	98 (30,2)	177 (47)	179 (48)
ECOG-performance status, n (%)				
0	150 (46,7)	154 (47,5)	149 (40)	150 (40)
1	171 (53,3)	170 (52,5)	223 (60)	225 (60)
2	-	-	1 (<1)	1 (<1)
Ikke-rapportet	0 (0)	1 (0,3)	-	-
Sygdomsstadie ved diagnose, n (%)				
I-III	114 (35,5)	117 (36,1)	-	-
IV	206 (64,2)	206 (63,6)	-	-
Ikke-angivet	1 (0,3)	1 (0,3)	-	-
Tumorlokation ved diagnose, n (%)				
Øvre spiserør (Higher Thoracic)	60 (18,7)	51 (15,7)	-	-
Midt i spiserør (Middle Thoracic)	121 (37,7)	134 (41,4)	-	-
Nedre spiserør (Lower Thoracic)	112 (34,9)	119 (36,7)	-	-
Mavemunden	28 (8,7)	18 (5,6)	-	-
Ikke angivet	0 (0)	2 (0,6)	-	-
Sygdomsstadie ved inklusion, n (%)				
Metastatisk	-	-	344 (92)	339 (90)
Locoregional recidiv	21 (6,5)	25 (7,7)	-	-
Fjernrecidiv	72 (22,4)	60 (18,5)	-	-
De Novo Metastatisk ^b	184 (57,3)	187 (57,7)	-	-



Patientkarakteristik	CheckMate 648		KEYNOTE 590	
Avanceret ikke-resektebar	44 (13,7)	52 (16,0)	29 (8)	37 (10)
Histologi, n (%)				
Planocellulært karcinom	311 (96,9)	318 (98,1)	274 (73)	274 (73)
Adenoskvamøst karcinom	9 (2,8)	6 (1,9)	-	-
Adenokarcinom	0	0	99 (27)	102 (27)
Anden	1 (0,3)	0 (0)	-	-
Tumorcelle PD-L1-ekspression, n (%)				
TPS ≥ 1 %	158 (49,2)	156 (48,5)	-	-
TPS < 1 % eller ukendt	163 (50,8)	168 (51,5)	-	-
CPS ≥ 10	135 (42)	145 (45)	186 (50)	197 (52)
CPS < 10	170 (53)	159 (49)	175 (47)	172 (46)
Ukendt CPS-status	16 (5)	20 (7)	12 (3)	7 (2)
Rygning, n (%)				
Nuværende ryger	254 (79)	256 (79)	-	-
Aldrig røget eller ukendt	67 (21)	68 (21)	-	-

Medicinerådets vurdering af population

Studiedesignet i de to studier har mange lighedspunkter, men CheckMate 648 er open-label, mens KEYNOTE 590 er dobbeltblindet. Dette kan være af betydning for evalueringen af uønskede hændelser og patientrapporterede outcomes. Doseringen af kemoterapi er den samme for de to studier men med forskellig frekvens. I CheckMate 648 doseres kemoterapi hver 4. uge, mens samme mængde og type kemoterapi i KEYNOTE 590 doseres hver 3. uge. Patientpopulationerne har lighedstræk for patientkarakteristika og sygdomskarakteristik. Studierne er sammenlignelige, hvad angår alder, kønsfordeling og performancestatus. Derudover er komparator den samme i de to studier.



Der er også forskelle mellem de to studiepopulationer, hvilket introducerer usikkerhed til analysen. I CheckMate 648 er ca. 70 % af patienterne af asiatisk oprindelse, mens det gælder for 53 % i KEYNOTE 590.

PD-L1 måles og opgøres forskelligt i CheckMate 648 og KEYNOTE 590, hvilket introducerer en usikkerhed i forhold til at sammenligne de to behandlingskombinationer. Dette er nærmere beskrevet nedenfor i afsnit 2.3.2. I KEYNOTE 590 er 27 % af patienterne diagnosticeret med adenokarcinomer, hvilket falder udenfor indikationen for nivolumab + kemoterapi. Dette skønnes dog ikke at have betydning for analysen, idet kun patienter med planocellulære karcinomer indgår i sammenligningen af effektmålene for progressionsfri- og samlet overlevelse.

2.3.2 PD-L1-måling

PD-L1 blev i CheckMate 648 evalueret ved brug af assayet IHC 28-8 pharmDx assay (DAKO; Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), og for KEYNOTE 590 blev der anvendt IHC 22C3 (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, USA)).

PD-L1-ekspression defineres også forskelligt. Indikationen for nivolumab + kemoterapi begrænser sig til patienter med $TPS \geq 1\%$, mens pembrolizumab + kemoterapiindikationen er til patienter med $CPS \geq 10$.

PD-L1 TPS er defineret ved andelen af PD-L1-positive tumorceller i forhold til det samlede antal vitale tumorceller:

$$TPS = \frac{PD-L1-farvede\ tumorceller}{Antal\ vitale\ tumorceller} * 100$$

PD-L1 CPS er defineret ved andelen af PD-L1-positive tumorceller + lymfocytter + makrofager ud af det samlede antal vitale tumorceller:

$$CPS = \frac{PD-L1-farvede\ celler\ (tumorceller,lymfocytter,makrofager)}{Antal\ vitale\ tumorceller} * 100$$

Andelen af patienter, som har tilstrækkelig høj PD-L1 til at være omfattet af indikationerne for enten nivolumab + kemoterapi eller pembrolizumab + kemoterapi, er ens for hhv. CheckMate 648 og KEYNOTE 590 og udgør ~50 % af patienterne for hver af studiepopulationerne.

Medicinerådets vurdering af PD-L1-måling

Forskellene på PD-L1-evalueringen i CheckMate 648 og KEYNOTE 590 udgør en usikkerhed for sammenstillingen af behandlingskombinationerne nivolumab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi.

22C3-assayet, som blev anvendt i KEYNOTE 590, er det mest almindelige i dansk klinisk praksis, og det indgår endvidere i Medicinerådets retningslinje for måling af PD-L1 i karcinomer af lungekræfttypen ikke-småcellet-lungekræft (NSCLC) [20]. Konkordansen mellem 28-8 og 22C3 for karcinomer i den øvre gastrointestinale tragt er endnu kun belyst i et begrænset omfang. Et studie af Guo et al. fandt, at der var konkordans mellem de to assays ved evaluering af planocellulære karcinomer i spiserøret [21]. Det er



understøttet af et andet studie, som evaluerede de to assays ved gastriske adenokarcinomer og fandt god overensstemmelse mellem de to assays [22]. Senest er Yeong et al. dog nået frem til, at 28-8 scorede næsten dobbelt så højt som 22C3 [23]. ESMO's retningslinjer konkluderer, at man skal være forsigtig med at sammenligne resultater på tværs af assays indenfor indikationen, indtil der findes mere evidens på området [24]. Det er derfor svært at vurdere betydningen af, at der i CheckMate 648 er anvendt 28-8, og i KEYNOTE 590 er anvendt 22C3.

Det udgør yderligere en usikkerhed for vurderingen af sammenligneligheden mellem nivolumab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi, at de to indikationer ikke anvender samme selektionskriterier for PD-L1-ekspression. Begge målemetoder er beroende på et visuelt estimat behæftet med en fejlmargen. En metaanalyse af Yoon et al. undersøgte selektion via TPS og CPS i øvre gastrointestinale karcinomer og fandt, at den prædiktive værdi er højest for TPS [25]. I CheckMate 648 blev CPS evalueret i tillæg til TPS i prædefinerede eksplorative analyser med forskellige cut-offs, hvilket fremgår af EPAR [26]. Data for $TPS \geq 1\%$ og $CPS \geq 10$ er samlet i en tabel i bilag 8.2. Her fremgår, at den relative effekt for nivolumab + kemoterapi var højere ved selektion af PD-L1 $TPS \geq 1\%$ fremfor $CPS \geq 10$ (HR for OS: 0,55 (0,42-0,72) vs. 0,63 (0,47-0,84)), men med overlappende konfidensintervaller. Da der ikke findes PD-L1 TPS-data fra KEYNOTE 590, er det svært at vurdere, om det gør en forskel, hvis TPS anvendes som selektionskriterie for pembrolizumab + kemoterapi.

Forskellene i evalueringen af PD-L1 er således en faktor, som er svær at korrigere for i sammenligningen af nivolumab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi.

2.3.3 Intervention

Den ansøgte intervention svarer til den anvendte i CheckMate 648, dvs. nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi, som gives indtil progression eller toksicitet. Doseringen for intervention samt studiets komparatorarm, der består i kemoterapi alene, fremgår af Tabel 2-4 sammen med doseringen for en tilsvarende behandlingskombination tilpasset efter dansk klinisk praksis. Som det fremgår af tabellen, er den valgte kemoterapi i CheckMate 648 5-FU + cisplatin både for intervention og for komparator. Dette adskiller sig fra dansk klinisk praksis som beskrevet under 1.4, hvor CAPOX er det foretrukne behandlingsvalg for platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi.

Tabel 2-4. Dosering af nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene baseret på data fra CheckMate 648

	Nivolumab + kemoterapi i CheckMate 648	Kemoterapi i CheckMate 648	Dansk klinisk praksis
Lægemiddel:	Dosis:		
Nivolumab	240 mg i.v. hver 2. uge (anvendt i CheckMate)	-	4,5 mg/kg hver 3. uge (her tilpasset til



	Nivolumab + kemoterapi i CheckMate 648	Kemoterapi i CheckMate 648	Dansk klinisk praksis
	648) eller 480 mg nivolumab hver 4. uge		frekvensen for CAPOX)
Platinbaseret kemoterapi	Cisplatin: 80 mg per m ² i.v. dag 1 hver 4. uge	Cisplatin: 80 mg per m ² i.v. dag 1 hver 4. uge	Oxaliplatin: 130 mg/m ² i.v. dag 1 hver 3. uge i op til 9 serier
Fluoropyrimidin-baseret kemoterapi	Fluorouracil: 800 mg per m ² i.v. på dag 1-5 hver 4. uge	Fluorouracil: 800 mg per m ² i.v. på dag 1-5 hver 4. uge	Capecitabin: 2.000 mg/m ² oralt hver 3. uge på dag 1-14

Medicinerådets vurdering af intervention

I Danmark vælges CAPOX oftest frem for 5-FU + cisplatin. Det vurderes dog, at effekten af CAPOX kan sidestilles med 5-FU + cisplatin, jf. DEGC's retningslinjer [2]. I omkostningsdelen af den sundhedsøkonomiske analyse i denne vurdering tages der derfor udgangspunkt i, at man i dansk klinisk praksis vælger CAPOX. Det er tidligere vist, at effekten er upåvirket af, om nivolumab gives som fast dosis på 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge [27]. Det forventes derfor ikke at have betydning for nivolumabs effekt, at doseringen tilpasses til hver 3. uge i kombination med CAPOX. Det understøttes af, at en doseringsfrekvens med 360 mg nivolumab i kombination med CAPOX hver 3. uge er blevet anvendt i tilsvarende indikation i CheckMate 649, hvor effekten blev evalueret for adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale kanal [28,29].

I dansk klinisk praksis doseres nivolumab som udgangspunkt efter vægtbaseret dosering, hvilket er medtaget i hovedanalysen for de sundhedsøkonomiske beregninger. Effekten ved en vægtbaseret dosering på 4,5 mg/kg hver 3. uge antages at være effektmæssigt ligestillet med den faste dosering, der er anvendt i CheckMate 648.

2.3.4 Komparator

Pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi har siden Medicinerådets anbefaling i januar 2022 været standardbehandling for patienterne i dansk klinisk praksis svarende til interventionsarmen i KEYNOTE 590, som udgør datagrundlaget for anbefalingen. Kemoterapiarmen i KEYNOTE 590 svarer til kemoterapiarmen i CheckMate 648. De anvendte doser i KEYNOTE-590 er baseret på en fast dosis pembrolizumab 5-FU + cisplatin, mens der i dansk klinisk praksis anvendes en vægtbaseret dosering af pembrolizumab kombineret med CAPOX som den foretrukne kemoterapi. Doseringerne fra KEYNOTE 590 og dansk klinisk praksis fremgår af Tabel 2-5.



Tabel 2-5. Doseringen af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene fra KEYNOTE-590, som udgør datagrundlaget for nuværende dansk klinisk praksis

	Pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE 590	Kemoterapi i KEYNOTE 590	Dansk klinisk praksis
Lægemiddel:	Dosis:		
Pembrolizumab	200 mg i.v. hver 3. uge i op til 35 serier	-	2 mg/kg i.v. hver 3. uge (vægtbaseret)
Platinbaseret kemoterapi	Cisplatin: 80 mg/m ² i.v. hver 3. uge i op til 6 serier	Cisplatin: 80 mg/m ² i.v. hver 3. uge i op til 6 serier	Oxaliplatin: 130 mg/m ² i.v. dag 1 hver 3. uge i op til 6-9 serier
Fluoropyrimidin-baseret kemoterapi	5-flourouracil: 800 mg/m i.v. på dag 1-5 hver 3. uge i op til 35 serier	5-flourouracil: 800 mg/m i.v. på dag 1-5 hver 3. uge i op til 35 serier	Capecitabin: 2.000 mg/m ² oralt hver 3. uge på dag 1-14 i op til 9 serier

Medicinrådets vurdering af komparator

I Danmark anbefales, at pembrolizumab for denne indikation gives efter vægtbaseret dosering, jf. Medicinrådets anbefaling den 26. januar 2022. I den sundhedsøkonomiske analyse tages der derfor udgangspunkt i den vægtbaserede dosering af pembrolizumab på 2mg/kg hver 3. uge. Det vurderes derudover, at effekten af CAPOX kan sidestilles med 5-FU + cisplatin, som blev anvendt i KEYNOTE 590, jf. DEGC's retningslinier [2]. Medicinrådet anvender derfor pembrolizumab + CAPOX som komparator i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Den systematiske litteratursøgning fandt kun to relevante studier. Det ene er CheckMate 648, som udgør datagrundlaget for den ansøgte indikation, og det andet er KEYNOTE 590, som udgør datagrundlaget for nuværende dansk klinisk praksis. Da CheckMate 648 og KEYNOTE 590 har samme komparator, og effekten af komparator er sammenlignelig, gør ansøger brug af Buchers metode til sammenligningen af effektmålene: samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. I vurderingen af livskvalitet og sikkerhed er der lavet en narrativ sammenstilling af data.

For CheckMate 648, opgjort for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$, er der i analysen anvendt EMAs data-cut med en minimumsopfølgningstid på 20 måneder ved effektmålene for OS og PFS, da det er de nyeste tilgængelige data.



For KEYNOTE 590, opgjort for populationen med PD-L1 CPS ≥ 10 , er det nyeste data-cut mediant 34,8 måneders opfølgning for OS præsenteret ved ASCO 2022 [30], mens det nyeste for PFS er mediant 22,6 måneder evalueret ved ESCC per BICR [17].

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet har ikke foretaget ændringer i ansøgers analyse.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Behandlingsmålet for patienter med kræft i spiserøret er at sikre længst mulig overlevelse under hensyn til livskvalitet. Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, sikkerhed og livskvalitet er derfor de mest væsentlige effektmål i vurderingen af behandlingseffektens værdi for patienterne.

Resultatet af den udførte Buchers analyse fremgår af Tabel 6. Der kunne ikke påvises forskel for samlet overlevelse (HR 1,00 (95 % CI: 0,70; 1,44) og progressionsfri overlevelse 1,25 (95 % CI: 0,89; 1,74) baseret på data for patienter med hhv. PD-L1 TPS ≥ 1 % fra CheckMate 648 og PD-L1 CPS ≥ 10 fra KEYNOTE 590.

Tabel 2-6. Effektestimaterne fra ansøgers Buchers analyse af nivolumab + kemoterapi fra CheckMate 648-populationen med PD-1 TPS ≥ 1 % sammenstillet med pembrolizumab + kemoterapi fra KEYNOTE 590-populationen med planocellulære karcinomer med PD-L1 CPS ≥ 10

Effektmål		Nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi (95 % CI)	Pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi (95 % CI)	Nivolumab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi (Buchers analyse HR (95 % CI))
Samlet overlevelse (OS)	Relativ forskel (HR)	0,59 (0,46; 0,75),	0,59 (0,45; 0,76)	
	Opfølgningstid	Minimum 20 måneder	Median 34,8 måneder	1,00 (0,70; 1,44)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Relativ forskel (HR)	0,66 (0,59; 0,87)	0,53 (0,40; 0,60)	1,25 (0,89; 1,74)
	Opfølgningstid	Minimum 20 måneder	Median 22,6 måneder	

2.4.3 Samlet overlevelse (Overall Survival (OS))

Ansøger har indsendt data for samlet overlevelse med en median opfølgningstid på minimum 20 måneder for nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi fra CheckMate 648 for patienter med TPS ≥ 1 %. For nivolumab + kemoterapi blev den mediane overlevelse opgjort til 15,05 (95 % CI: 11,93; 18,63) måneder vs. 9,07 (95 % CI: 7,69; 10,02) for kemoterapi alene. For pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er data opgjort fra KEYNOTE 590 for patienter med planocellulære karcinomer og PDL-1 CPS ≥ 10 . Den mediane opfølgningstid for KEYNOTE 590 var 22 måneder dog med en opdatering for



hazard ratioen efter median 34 måneders opfølgningstid fra seneste data-cut præsenteret ved ASCO. For pembrolizumab + kemoterapi blev den mediane overlevelse opgjort til 13,5 måneder (95 % CI: 11,1; 15,6) vs. 8,8 (7,8-10,5) måneder for kemoterapi alene (HR 0,57 (95 % CI: 0,43; 0,75) [17] og siden med en opdateret hazard ratio på HR 0,59 (95 % CI: 0,45; 0,76) efter median 34,8 måneders opfølgning [30]. Den sammenlignede analyse efter Buchers metode giver et resultat på HR 1,00 (95 % CI: 0,70; 1,44), se Tabel 2-6. Effektestimaterne for den samlede overlevelse i CheckMate 648 og KEYNOTE 590 fremgår af Tabel 2-7, mens Kaplan-Meier-kurverne fremgår af bilag 8.3.

Tabel 2-7. Den samlede overlevelse (OS) for patienterne med hhv. PD-L1-tumorcelleekspresion (TPS) \geq 1 % fra CheckMate 648 og PD-L1 combined positive score (CPS) \geq 10 og planocellulære carcinomer fra KEYNOTE 590. Den mediane samlede overlevelse (OS) samt overlevelseshastighederne opgjort efter minimum 20 måneder for CheckMate 648 [16] og median 22 måneder for KEYNOTE 590 [17].

Samlet overlevelse (OS)	Median OS (måneder)	Forskel median OS (måneder)	OS rate 12 måneder (%)	OS rate 18 måneder (%)	OS rate 24 måneder (%)
CheckMate 648 (95 % CI)	Nivolumab + kemoterapi	15,1 (95 % CI: 11,9; 18,6)	■	■	-
	Kemoterapi	9,1 (95 % CI: 7,7; 10,0)	■	■	-
KEYNOTE 590 (95 % CI)	Pembrolizumab + kemoterapi	13,9 mdr. (95 % CI: 11,1; 17,7)	-	-	31
	Kemoterapi	8,8 mdr. (95 % CI: 7,8; 10,5)	-	-	15

Medicinerådets vurdering af den samlede overlevelse

Der kan ikke dokumenteres en forskel mellem behandlingerne for OS. Data er forbundet med usikkerhed, fordi der er tale om indirekte sammenligninger med forskelle i evalueringen af PD-L1.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse

Ansøger har indsendt data for progressionsfri overlevelse med en opfølgningstid på hhv. minimum 20 måneder for nivolumab + kemoterapi og median 22 måneder for pembrolizumab + kemoterapi. Den mediane progressionsfri overlevelse er i CheckMate 648 for patienter med TPS \geq 1 % på 6,9 (95 % CI: 5,7; 8,4) måneder for nivolumab + kemoterapi vs. 4,4 (95 % CI: 2,9; 5,8) for kemoterapi alene. I KEYNOTE 590 er



progressionsfri overlevelse for patienter med planocellulære karcinomer og CPS ≥ 10 for pembrolizumab + kemoterapi 7,3 (95 % CI, 6,2; 8,2) vs. 5,4 (95 % CI: 4,2; 6,0) måneder for kemoterapi alene ved en median opfølgningstid på 22 måneder (HR 0,53 (95 % CI: 0,40; 0,69)). Effektestimaterne for progressionsfri overlevelse i CheckMate 648 og KEYNOTE 590 fremgår af Tabel 2-8, mens Kaplan-Meier-kurverne fremgår af bilag 8.4. Buchers analysen giver et resultat på HR 1,25 (95 % CI: 0,89; 1,74) (Tabel 2-6).

Tabel 2-8. Den progressionsfri overlevelse (PFS) for patienterne med hhv. PD-L1-tumorekspression (TPS) ≥ 1 % fra CheckMate 648 med minimum 20 måneders opfølgning [16] og PD-L1 CPS ≥ 10 samt planocellulært karcinom fra KEYNOTE 590 efter median 22 måneder [17]

Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (måneder)	Forskel median PFS (måneder)	PFS rate 12 måneder (%)	PFS rate 18 måneder (%)	
CheckMate 648 (95 % CI)	Nivolumab + kemoterapi	6,9 (5,7; 8,4)	2,5	25,4 (18,3; 33,1)	
	Kemoterapi	4,4 (2,9; 5,8)		10,3 (4,6; 18,6)	
KEYNOTE 590 (95 % CI)	Pembrolizumab + kemoterapi	7,3 (6,2; 8,2)	1,9	-	-
	Kemoterapi	5,4 (4,2; 6,0)		-	-

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Der kan ikke dokumenteres en forskel mellem behandlingerne for progressionsfri overlevelse. Data er forbundet med usikkerhed, fordi der er tale om indirekte sammenligninger med forskelle i evalueringen af PD-L1.

2.4.5 Livskvalitet

Patientrapporterede outcomes fra CheckMate 648 og KEYNOTE 590 er endnu kun publiceret i meget begrænset omfang. Ansøger har dog vedlagt upublicerede data fra CheckMate 648 for EQ-5D og FACT-E opgjort efter minimum 20 måneder for patienter med PD-L1 TPS ≥ 1 % (se figurerne i bilag 8.5.1). Fra KEYNOTE 590 er der kun publiceret et abstract for den samlede patientpopulation (uanset PD-L1-ekspression eller histologi). Her er helbredsrelateret livskvalitet opgjort i tabelform som ED-5D og det mere cancerspecifikke mål EORTC-QLQ-30 ved uge 18 (se bilag 8.5.2) baseret på abstractet [18] og *Clinical Study Report* [31]. Data for både EQ-5D og det mere sygdomsspecifikke mål FACT-E (CheckMate 648) eller EORTC-QLQ-30 (KEYNOTE 590) indikerer, at den helbredsrelaterede livskvalitet i både CheckMate 648 og KEYNOTE 590 er nogenlunde stabil over tid uanset behandlingsarm opgjort frem til progression.



Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Datagrundlaget er dels begrænset, og derudover er der store forskelle i måden, data er opgjort på. Der er dog ikke indikationer på, at den helbredsrelaterede livskvalitet bliver påvirket over tid af hverken nivolumab + kemoterapi eller pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene frem til progression.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Uønskede hændelser er rapporteret forskelligt for KEYNOTE 590 og CheckMate 648, og sammenligningen mellem nivolumab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi er derfor narrativ.

For KEYNOTE 590 er uønskede hændelser opgjort for adenokarcinomer og planocellulære karcinomer samlet. Der er ligeledes forskelle i cut-off for antallet af en given hændelse, der bliver rapporteret ($\geq 5\%$ vs. $\geq 10\%$), grad (≥ 3 vs. 3 eller 4) og opfølgningstid (22,6 måneders median opfølgning vs. minimum 20 måneder) for hhv. KEYNOTE 590 og CheckMate 648. I både CheckMate 648 og KEYNOTE 590 oplevede samtlige patienter uønskede hændelser uanset behandlingsgruppe. Som det fremgår af tabellen i bilag 8.6, var de mest almindelige uønskede hændelser, som blev registreret hos mindst 10 % af patienterne, behandlet med hhv. nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene i CheckMate 648: kvalme (59 % vs. 52 %), nedsat appetit (43 % vs. 43 %), stomatitis (32 % vs. 23 %), anæmi (30 % vs. 22 %), neutropeni (21 % vs. 17 %), udmattelse (20 % vs. 16 %), diarré (19 % vs. 15 %), forstoppelse (19 % vs. 22 %) og opkastning (18 % vs. 16 %). Dette var meget lig patienterne behandlet med hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene i KEYNOTE 590, hvor de mest almindelige bivirkninger ligeledes var: kvalme (63 % vs. 59 %), nedsat appetit (39 % vs. 32 %), anæmi (39 % vs. 44 %), udmattelse (36 % vs. 29 %), neutropeni (36 % vs. 29 %), opkast (30 % vs. 27 %) og stomatitis (26 % vs. 25 %).

En stor del af de rapporterede bivirkninger var af grad 1-2, dog oplevede størstedelen af patienterne mindst en grad ≥ 3 bivirkning uanset behandlingsarm (nivolumab + kemoterapi: 72,9 % vs. kemoterapi: 55,9 % i CheckMate 648 og for pembrolizumab + kemoterapi: 86 % vs. kemoterapi: 83 % i KEYNOTE 590). Andelen af patienter, som ophørte behandling på grund af bivirkninger, var lidt højere i CheckMate 648 (nivolumab + kemoterapi: 34 % vs. kemoterapi 19 %) sammenlignet med KEYNOTE 590 (pembrolizumab + kemoterapi: 24 % vs. 20 %).

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Der er stor lighed mellem typen af bivirkninger, der optræder i de to studier, men med mindre forskelle i frekvensen. Der er generelt flere uønskede hændelser registreret for CheckMate 648 sammenlignet med KEYNOTE 590 også for de patienter, som får kemoterapi alene. CheckMate 648 er open-label, mens KEYNOTE 590 er dobbeltblindet, hvilket kan have haft indflydelse på opgørelsen af frekvenser og sværhedsgrader for de uønskede hændelser. Medicinerådet vurderer samlet set, at bivirkningsbyrden er sammenlignelig for de to behandlinger, hvilket stemmer overens med den ensartede virkningsmekanisme.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Både CheckMate 648 og KEYNOTE 590 er store velkarakteriserede randomiserede fase 3-studier, der hver for sig har lav risiko for bias (dog er CheckMate 648 open-label, hvilket kan have indvirkning på opgørelserne for sikkerhed og livskvalitet). Studiepopulationerne ligner hinanden, og de ligner på mange parametre også danske patienter.

Studiepopulationerne er dog lidt yngre, og en større andel er asiater. Der er for både nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi risiko for unøjagtighed af effektestimaterne, idet ansøgningen udelukkende er baseret på et enkelt studie for hver af de to interventioner. Den indirekte sammenligning bidrager ligeledes til usikkerheden.

Både nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi omfatter selektion af patienter med høj PD-L1, men med forskellige definitioner for cut-off på hhv. TPS $\geq 1\%$ og CPS ≥ 10 . Samtidig er der i CheckMate 648 og KEYNOTE 590 anvendt to forskellige assays til måling af PD-L1. Dette udgør en ligeledes til usikkerhed for sammenligningen mellem de to behandlinger.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, da der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle i effekt og sikkerhedsprofil mellem nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi. Ansøgers analyse inkluderer omkostninger til lægemidler, administration og patientomkostninger. Medicinrådet inkluderer kun lægemiddelomkostninger, da det antages, at alle andre omkostninger forbundet med de to behandlinger er ens. Se uddybning herunder.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Modellen har en tidshorisont på [REDACTED], svarende til den gennemsnitlige behandlingsvarighed med både nivolumab og pembrolizumab.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers valgte tidshorisont, da analysens tidshorisont er så lang, at alle væsentlige forskelle i omkostninger mellem nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi er opfanget.

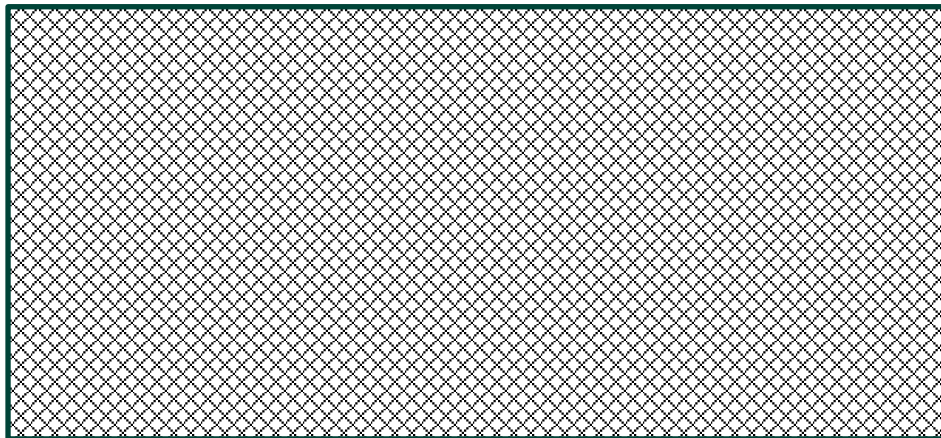
3.2 Model

For at kunne estimere de gennemsnitlige udgifter til de to behandlinger estimeres den gennemsnitlige behandlingsvarighed for både nivolumab og pembrolizumab på baggrund af data for tid til behandlingsophør (TTD) med nivolumab fra CheckMate 648. Ansøger har testet de 6 standard parametriske modeller til ekstrapolering af TTD, hvoraf ansøger



vælger at ekstrapolere data med en eksponentiel fordeling, se Figur 3-1. Ekstrapolering af det observerede TTD-data for nivolumab med en eksponentiel fordeling estimerer en gennemsnitlig behandlingsvarighed på [REDACTED].

Ansøger argumenterer for, at behandlingsvarigheden ved de to behandlinger er sammenlignelig. Til sammenligning er behandlingsvarigheden for pembrolizumab baseret på det observerede data ca. 7,3 måneder i KEYNOTE 590. Behandlingsvarigheden af kemoterapi vurderes ligeledes ikke at variere betydeligt mellem de to behandlinger. Derfor anvendes en gennemsnitlig behandlingsvarighed for både nivolumab, pembrolizumab og kemoterapi på [REDACTED].



Figur 3-1. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for nivolumab og pembrolizumab

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at antage, at behandlingsvarigheden er ens for de to interventioner. Det er sandsynligt, at de observerede forskelle i behandlingsvarigheden mellem studierne kan tilskrives tilfældig variation eller mindre forskelle i studiepopulationerne. Medicinrådet anvender derfor ansøgers estimering af behandlingsvarigheden.

3.3 Omkostninger

Ansøgers analyse inkluderer omkostninger til lægemidler, administration og patientomkostninger. Bivirkningsomkostninger inkluderes ikke, da den indirekte analyse viser, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle i sikkerhedsprofilen mellem de to behandlinger.

3.3.1 Lægemedelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemedelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Som beskrevet i afsnit 2.3.3 og afsnit 2.3.4 forventes det, at nivolumab i dansk klinisk praksis vil blive doseret efter vægt med en dosis på 4,5 mg/kg hver 3. uge. Pembrolizumab er i Danmark anbefalet til indikationen med en vægtbaseret dosering på



2 mg/kg hver 3. uge. Ansøger har indsendt analyser med både fast- og vægtbaseret dosering af nivolumab og pembrolizumab.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Som beskrevet i afsnit 2.3 forventer Medicinerådet ikke, at tilpasning af doseringen af nivolumab til hver 3. uge vil have betydning for nivolumabs effekt. Dermed tilpasses doseringsfrekvensen for nivolumab, så den stemmer overens med CAPOX i Medicinerådets hovedanalyse.

For både nivolumab og pembrolizumab anvender Medicinerådet vægtbaseret dosering i Medicinerådets hovedanalyse. Til at estimere den gennemsnitlige vægtbaserede dosering anvender Medicinerådet en gennemsnitlig vægt på 76,5 kg, hvilket er den gennemsnitlige vægt for mænd og kvinder i alderen 65+ år opgjort i Den Nationale Sundhedsprofil 2021 [32]. Omkostninger i forbindelse med spild er ikke inkluderet i Medicinerådets hovedanalyse, da regionernes sygehusapoteker i videst muligt omfang tilstræber at dele hætteglas mellem patienterne.

Medicinerådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) i Medicinerådets hovedanalyse, se Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Anvendte lægemiddelpriser (december 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP [DKK]	SAIP [DKK]	Kilde
Nivolumab	40 mg	1 stk.	3.598,42	■	Amgros
	100 mg	1 stk.	8.939,02	■	Amgros
	120 mg	1 stk.	10.726,83	■	Amgros
	240 mg	1 stk.	21.453,65	■	Amgros
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	22.624,49	■	Amgros
Capecitabin	150 mg	60 stk.	679,00	■	Amgros
	500 mg	120 stk.	600,00	■	Amgros
Oxaliplatin	5 mg/ml	10 ml	41,18	■	Amgros
	5 mg/ml	20 ml	68,80	■	Amgros
	5 mg/ml	40 ml	127,82	■	Amgros

3.3.2 Hospitalsomkostninger

3.3.2.1 Administrationsomkostninger

Da nivolumab, pembrolizumab, 5-FU og cisplatin administreres intravenøst, har ansøger inkluderet administrationsomkostninger i form af DRG-takster. Ansøger anvender DRG-



taksten 06MA98 (MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, DRG-takster 2022), svarende til 2.358 kr. som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet ændrer doseringsfrekvensen af nivolumab til hver 3. uge. Derfor vil der ikke være forskel i omkostninger i forbindelse med administration mellem de to behandlinger, hvorfor Medicinrådet ekskluderer administrationsomkostninger i Medicinrådets hovedanalyse.

3.3.3 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrationsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger antager, at patienterne bruger 2 timer pr. administrationsbesøg.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ændrer doseringsfrekvensen af nivolumab til hver 3. uge. Derfor vil der ikke være forskel i patientomkostningerne mellem de to behandlinger, hvorfor Medicinrådet ekskluderer patientomkostninger i Medicinrådets hovedanalyse.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers analyse. Ændringerne er listet i Tabel 3-2.

Tabel 3-2. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger	Afsnit 3.3.2 og 3.3.3
Dosering			Afsnit 3.3.1
Nivolumab:	240 mg i.v. hver 2. uge eller 480 mg nivolumab hver 4. uge	4,5 mg/kg i.v. hver 3. uge	
Pembrolizumab:	200 mg i.v. hver 3. uge	2 mg/kg i.v. hver 3. uge	



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Gennemsnitlig vægt			Afsnit 3.3.1
Nivolumab:	59,0 kg	76,5 kg	
Pembrolizumab:	62,6 kg	76,5 kg	

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient til ca. [REDACTED] DKK for nivolumab + kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi, mens effekten af de to behandlinger antages at være ens. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. -44.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3-3.

Tabel 3-3. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab + kemoterapi	Pembrolizumab + kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementelle omkostninger		Beregnet med AIP: -44.065 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet finder ikke anledning til at præsentere nogle følsomhedsanalyser, da der er tale om en meget simpel sundhedsøkonomisk model uden betydende usikkerheder.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Medicinrådet præsenterer i denne sag ikke en budgetkonsekvensanalyse, da nivolumab indgår i Amgros' udbud for immunterapi. Da lægemiddelleverandørerne har mulighed for at justere priserne løbende, er det ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel nivolumab vil opnå over de næste fem år.



5. Diskussion

I denne vurdering sammenlignes nivolumab + kemoterapi med nuværende standardbehandling, som er pembrolizumab + kemoterapi. CheckMate 648 og KEYNOTE 590 udgør datagrundlaget for vurderingen. De to studier har ensartet studiedesign og patientpopulation og samme komparator i form af kemoterapi, hvilket har muliggjort en Buchers analyse. Analysen kan ikke påvise en forskel på den samlede overlevelse (HR 1,00 (95 % CI: 0,70; 1,44)) eller progressionsfri overlevelse (HR 1,25 (95 % CI: 0,89; 1,74)) for nivolumab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi. Heller ikke den narrative sammenstilling af sikkerhedsprofilen giver anledning til særlige forbehold. Der er begrænsede tilgængelige data for helbredsrelateret livskvalitet, men heller ikke de indikerer, at der skulle være forskel på de to behandlingskombinationer.

Et forbehold ved at sammenligne nivolumab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi er forskellen på PD-L1-selektionskriterierne. Indikationen for nivolumab + kemoterapi selekterer patienter med PD-L1 TPS ≥ 1 %, mens indikationen for pembrolizumab + kemoterapi selekterer patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 som selektionskriterie. Dette kompliceres yderligere af, at der i CheckMate 648 og KEYNOTE 590 er anvendt to forskellige assays til evaluering af PD-L1 (hhv. 28-8 og 22C3). Dog gælder det, at selektionskriterierne PD-L1 TPS ≥ 1 % og CPS ≥ 10 begge selekterer de ca. 50 % af patienterne fra hhv. CheckMate 648 og KEYNOTE 590. Der forventes derfor at være et stort overlap mellem patienterne, der har hhv. PD-L1 TPS ≥ 1 % og CPS ≥ 10 .



6. Referencer

1. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the Esophago-Gastric Junction. *Scand J Surg.* 2006;95(4):260–9.
2. Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus , GEJ og ventrikel. Bd. 2020. 2020.
3. Schønnemann KR, Mortensen MB, Bjerregaard JK, Fristrup C, Pfeiffer P. Characteristics, therapy and outcome in an unselected and prospectively registered cohort of patients with gastro-oesophageal cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2014;53(3):385–91.
4. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af nivolumab til behandling af planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi. 14 January. 2021.
5. Harris C, Croce B, Munkholm-Larsen S. Esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(2):190.
6. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381(9864):400–12.
7. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RHJ, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(11).
8. (DECG) DECGd. Årsrapport 2019.
9. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598–606.
10. Cheng YF, Chen HS, Wu SC, Chen HC, Hung WH, Lin CH, et al. Esophageal squamous cell carcinoma and prognosis in Taiwan. *Cancer Med.* 2018;7(9):4193–201.
11. Patel N, Benipal B. Incidence of Esophageal Cancer in the United States from 2001-2015: A United States Cancer Statistics Analysis of 50 States. *Cureus.* 2018;10(12).
12. Kawamoto T, Nihei K, Sasai K, Karasawa K. Clinical outcomes and prognostic factors of chemoradiotherapy for postoperative lymph node recurrence of esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(3):259–64.
13. Steber C, Hughes RT, McTyre ER, Soike M, Farris M, Levine BJ, et al. Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) Versus Carboplatin/Paclitaxel Chemoradiotherapy as Definitive or Pre-Operative Treatment of Esophageal Cancer. *Cureus.* 2021;
14. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;
15. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI



- van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*. 2012;
16. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;386(5):449–62.
 17. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759–71.
 18. Mansoor W, Kulkarni AS, Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase III KEYNOTE-590 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(3_suppl):168.
 19. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Opdivo EMEA/H/C/003985/II/0107. 2022.
 20. [Tværregional arbejdsgruppe]. Retningslinje for diagnostik af biomarkøren PD-L1 - 1. Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC). 2018.
 21. Guo L, Ji Y, Guo W, Song P, Xue XM, Bai GY, et al. Programmed cell death ligand 1 expression in esophageal squamous cell carcinoma: A comparative analysis of three different assays. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(23):2890–2.
 22. Ahn S, Kim KM. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28-8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Mod Pathol*. 2021;34(9):1719–27.
 23. Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, Tan BKJ, Chan YH, Tay RYK, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. *Gastric Cancer*. 2022;25(4):741–50.
 24. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(suppl 5):v50–7.
 25. Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables with Benefit from Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2022;55905(10):1456–65.
 26. European Medicines Agency E. Assessment report Opdivo EMEA/H/C/003985/II/0080. Bd. 31. 2020.
 27. Long G V., Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(11):2208–13.
 28. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate



- 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;
29. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. 2022;
 30. Metges J-P, Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced esophageal cancer: Longer-term efficacy, safety, and quality-of-life results from the phase 3 KEYNOTE-590 study. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):241.
 31. Merck Sharp & Dohme Corp M. Clinical Study Report, Esophageal carcinoma (Confidential). 2021.
 32. Sundhedsstyrelsen. Danskernes sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2021. 2022.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

Formand

Lene Bæksgaard Jensen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

Medlemmer

Mette Karen Nytoft Yilmaz
Overlæge

Region Nordjylland

Marianne Nordsmark
Overlæge

Region Midtjylland

Helle Anita Jensen
Overlæge

Region Syddanmark

Kenneth Hofland
Ledende overlæge

Region Sjælland

Jon Kroll Bjerregaard
Overlæge

Region Hovedstaden

Line Jarvig
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Morten Ragn Jakobsen
Patolog

Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC)

Medicinrådets sekretariat

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



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	20. januar 2023	PD-L1-score er præciseret i rapporten fra "PD-L1 \geq 1 %" til "PD-L1 TPS \geq 1 %".
1.0	18. januar 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Indikationer for nivolumab behandlet af Medicinrådet

Indikationer for nivolumab anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling

Kræft i spiserør og mavemund: nivolumab som adjuverende behandling til patienter med kræft i spiserør eller mavemund. Anbefalingen gælder patienter, der har modtaget neoadjuvant kemoradioterapi efterfulgt af kirurgi uden at opnå komplet patologisk remission. Det vil sige, at der var patologiske fund i det bortopererede væv.

Melanom, hudkræft: nivolumab som adjuverende behandling til patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV.

Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC): nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi som 1. linjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft til patienter med planocellulær lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %. Anbefalingen omfatter patienter, som er i god almen tilstand (performance status 0-1).

Nyrecellekarcinom: nivolumab i kombination med ipilimumab som mulig standardbehandling til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediaær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling.

Kræft i blære/urinveje: nivolumab som mulig standardbehandling til kræft i blære og urinveje til patienter i performance status 0-1 med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.

Lungehindekræft (ikke-resektabel): nivolumab i kombination med ipilimumab som 1. linjebehandling af patienter med lungehindekræft og ikke-epiteloid histologi.

Indikationer for nivolumab ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling

Spiserørskræft, 2. linje, planocellulært karcinom: nivolumab til behandling af fremskreden kræft i spiserøret (planocellulært karcinom), efter at patienterne har modtaget kemobehandling.

Lungehindekræft (ikke-resektabel): nivolumab i kombination med ipilimumab som 1. linjebehandling af patienter med lungehindekræft og epiteloid histologi.

Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC): nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi som 1. linjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft til patienter med planocellulær lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %. Anbefalingen omfatter patienter, som er i god almen tilstand (performance status 0-1).



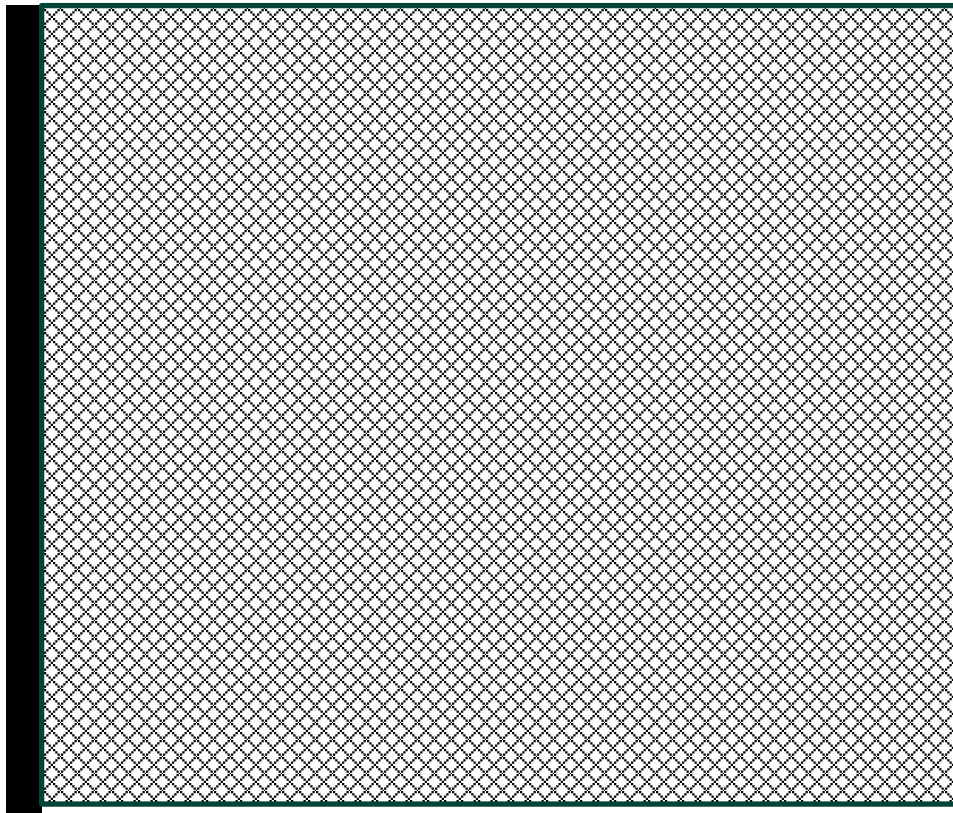
9.2 Eksplorative subgruppeanalyser af forskellige PD-L1 TPS $\geq 1\%$ og CPS ≥ 10

Tabel 8-1. Data for selektionskriterierne PD-L1 TPS $\geq 1\%$ og CPS ≥ 10 for nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi selekteret efter hhv. den samlede overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse PFS evalueret fra data cut, marts 2021 [19]

		PD-L1 TPS $\geq 1\%$		PD-L1 CPS ≥ 10	
		Nivolumab + kemoterapi (n=158)	Kemoterapi (n=156)	Nivolumab + kemoterapi (n=135)	Kemoterapi (n=145)
OS	HR (95 % CI)	0,55 (0,42; 0,72)		0,63 (0,47; 0,84)	
	Hændelser	98	81	81	103
	Median	15,4 (11,9; 18,6)	9,2 (7,7; 10,0)	16,1 (12,3; 21,9)	11,6 (8,8; 13m5)
PFS	HR (95 % CI)	0,64 (0,48; 0,84)		0,74 (0,56; 0,98)	
	Hændelser	117	100	101	99
	Median	6,9 (5,7; 8,3)	4,4 (2,9; 5,8)	7,0 (5,6; 8,4)	5,8 (4,2; 7,1)

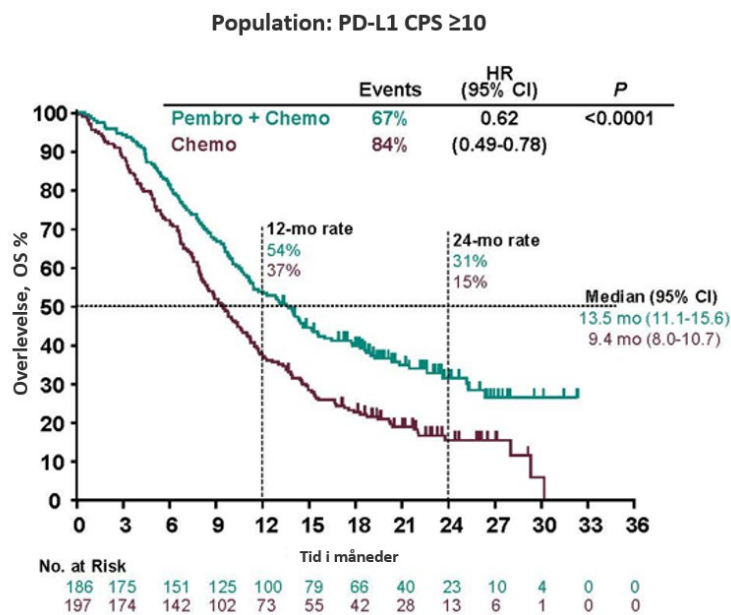


9.3 Samlet overlevelse



Abbreviations: CI, Confidence Interval; HR, Hazard Ratio; Nivo + chemo, nivolumab plus chemotherapy; OS, Overall Survival.

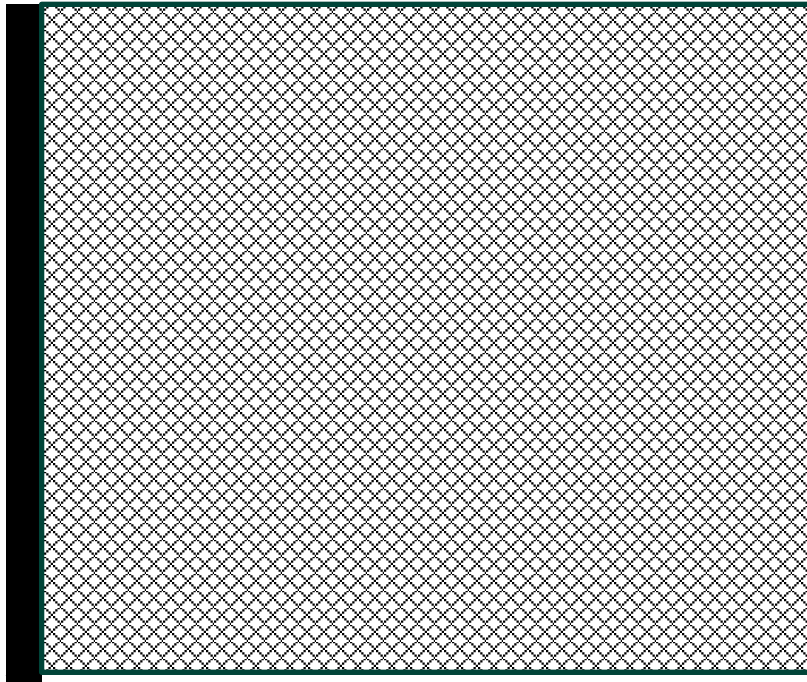
Figur 8-1. Samlet overlevelse for patienter med tumorekspression PD-L1 (TPS \geq 1 %) i CheckMate 648 (minimum 20 måneders opfølgning) [16]





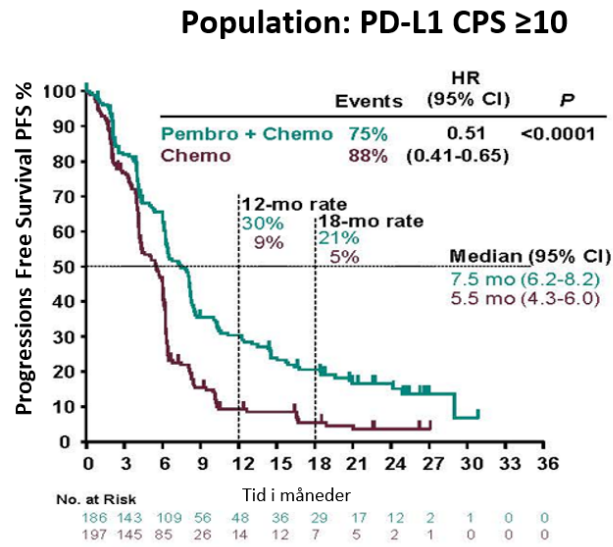
Figur 8-2. Samlet overlevelse for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 i KEYNOTE 590 (mediant 22,6 måneders opfølgningstid) [17]

9.4 Progressionsfri overlevelse



Abbreviations: BICR, blinded independent central review CI, Confidence Interval; HR, Hazard Ratio; Nivo + chemo, nivolumab plus chemotherapy; PFS, progression free survival

Figur 8-3. Progressionsfri overlevelse (BICR) for patienter i CheckMate 648 med PD-L1-tumorekspression (TPS) $\geq 1\%$ (minimum 20 måneders opfølgning) [16]



Figur 8-4. Progressionsfri overlevelse for patienter med PD-L1 combined positive score (CPS) ≥ 10 i KEYNOTE 590 (mediant 22,6 måneders opfølgningstid). [17]

9.5 Helbredsrelateret livskvalitet

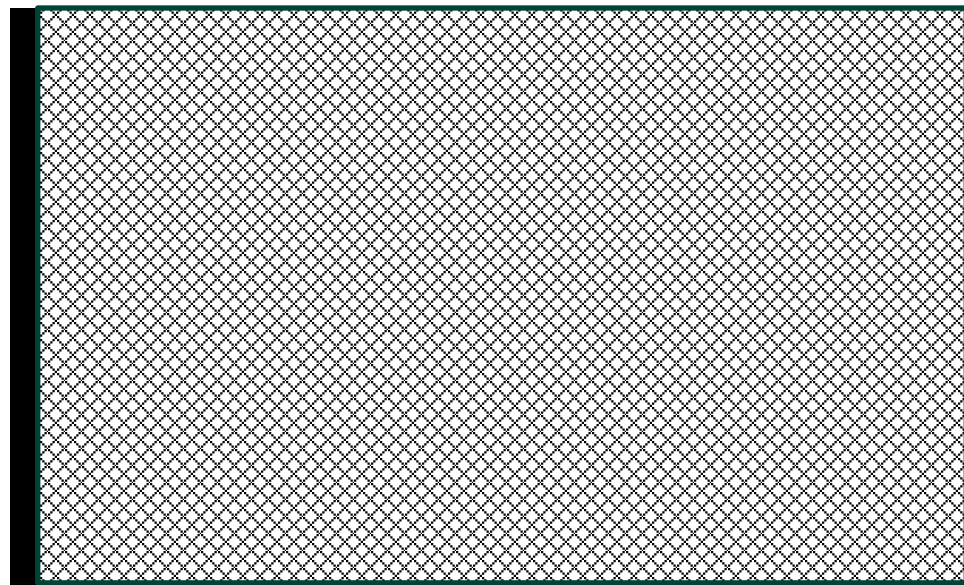
9.5.1 Helbredsrelateret livskvalitet fra CheckMate 648

[Redacted]

Figur 8-5:

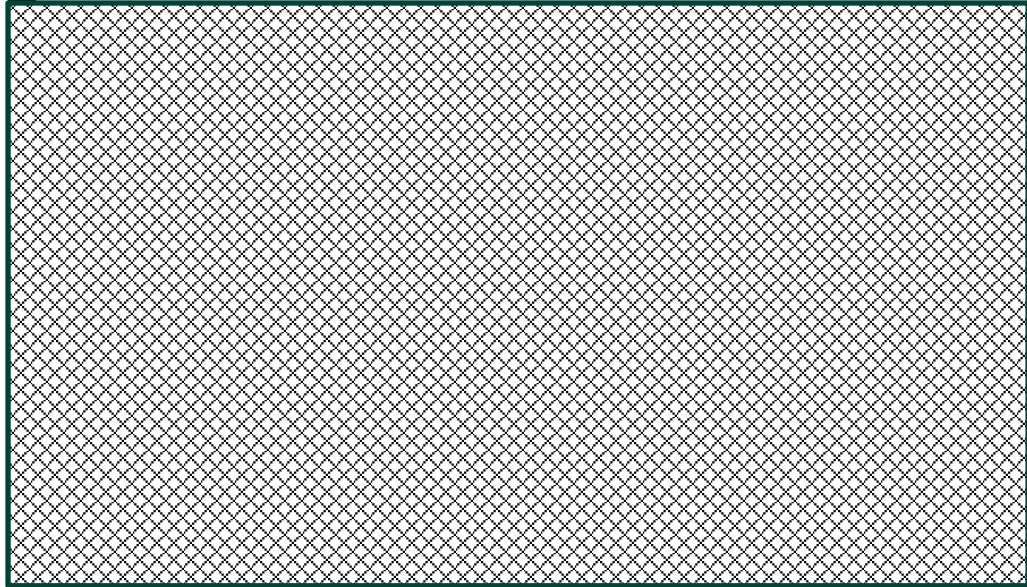
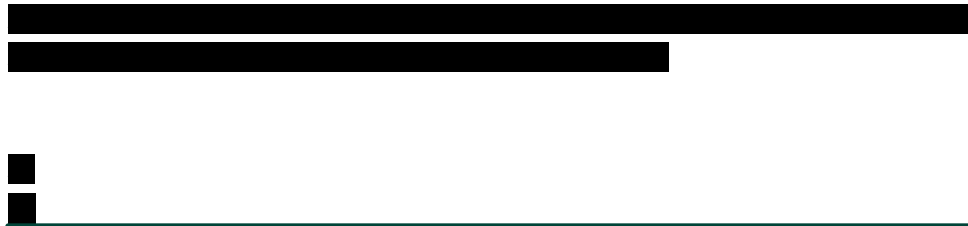
[Redacted]

[Redacted]





Figur 8-6:



Figur 8-7:



9.5.2 Helbredsrelateret livskvalitet fra KEYNOTE 590

Tabel 2. EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life-score, *Least Square Means* (LSM) ved baseline for ITT-populationen efter 18 og 60 uger (ikke publicerede data)

	EORTC-QLQ-C30, LSMs fra baseline til uge 18 (95 % CI)	Forskel uge 18 (95 % CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=356)	■	■
Placebo + kemoterapi (n=355)	■	■
	EORTC-QLQ-C30, LSM fra baseline til uge 60 (95 % CI)	Forskel uge 60 (95 % CI)



Pembrolizumab +
kemoterapi
(n=356)

Placebo +
kemoterapi
(n=353)

* Ved uge 60 var der [redacted] respondenter ([redacted] var i live) i behandlingsarmene pembrolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi. NA: ikke tilgængeligt

Tabel 3. Ændringen i EQ-VAS for ITT-populationen fra baseline til 18 uger

	n	LSM (95 %CI)	Forskel i LSM (95 %CI)
Pembrolizumab + kemoterapi	367	-2,29 (-4,35; -0,24)	1,20 (-1,61; 4,01)
Placebo + kemoterapi	359	-3,49 (-5,61; -1,37)	

9.6 Uønskede hændelser

Tabel 8-4: Uønskede hændelser opgørelse fra CheckMate 648 [16] og KEYNOTE 590 [17] (engelsk version bibeholdt for at undgå unøjagtigheder)

Patients	CheckMate 648 20-month minimum follow-up				KEYNOTE 590 22.6-month median follow-up			
	Nivolumab plus Chemotherapy (n=310)		Chemotherapy (n=304)		Pembrolizumab plus chemotherapy (n=370)		Chemotherapy (n=370)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3+a	Any grade	Grade 3+a

All-causality, n (%)

Any AEs	308 (99.4)	226 (72.9)	301 (99)	170 (55.9)	370 (100)	318 (86)	368 (99)	308 (83)
Serious AEs	186 (60.0)	145 (46.8)	130 (42.8)	100 (32.9)	NR	NR	NR	NR
AEs leading to discontinuation	130 (41.9)	56 (18.1)	81 (26.6)	33 (10.9)	90 (24)	NR	74 (20)	NR

TRAEs, n (%)



Patients	CheckMate 648 20-month minimum follow-up				KEYNOTE 590 22.6-month median follow-up			
	Nivolumab plus Chemotherapy (n=310)		Chemotherapy (n=304)		Pembrolizumab plus chemotherapy (n=370)		Chemotherapy (n=370)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3+a	Any grade	Grade 3+a
Any AEs	297 (95.8)	151 (48.7)	275 (90.5)	110 (36.2)	364 (98)	226 (72)	360 (97)	250 (68)
Serious AEs	74 (23.9)	58 (18.7)	49 (16.1)	40 (13.2)	NR	NR	NR	NR
TRAEs leading to discontinuation	106 (34.2)	30 (9.7)	63 (20.7)	18 (5.9)	NR	NR	NR	NR

Most common TRAEs, %^b

Nausea	59	4	52	3	63	7	59	6
Decreased appetite	43	4	43	3	39	4	32	4
Stomatitis	32	6	23	2	26	6	25	4
Anemia	30	10	22	6	39	12	44	15
Decreased neutrophil count	21	8	17	8	36	23	29	17
Fatigue	20	2	16	4	36	6	29	5
Diarrhea	19	1	15	2	26	3	23	2
Constipation	19	1	22	<1	14	0	17	0
Vomiting	18	2	16	3	30	6	27	5
Malaise	16	<1	15	0	12	1	11	1
Decreased white-cell count	14	4	9	2	24	9	19	5
Hiccups	14	0	17	0	11	0	9	0



Patients	CheckMate 648 20-month minimum follow-up				KEYNOTE 590 22.6-month median follow-up			
	Nivolumab plus Chemotherapy (n=310)		Chemotherapy (n=304)		Pembrolizumab plus chemotherapy (n=370)		Chemotherapy (n=370)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3+a	Any grade	Grade 3+a
Increase blood creatinine level	13	<1	11	<1	18	1	19	<1
Decreased platelet count	12	1	11	2	16	2	15	5
Mucosal inflammation	11	3	9	1	16	3	18	4
Alopecia	10	0	11	0	14	0	11	0
Hypothyroidism	6	0	0	0	10	0	6	0
Neutropenia	n/a	n/a	n/a	n/a	26	14	24	16
Asthenia	n/a	n/a	n/a	n/a	12	3	9	1
Decreased weight	n/a	n/a	n/a	n/a	12	1	13	2
Hyponatremia	n/a	n/a	n/a	n/a	9	5	11	5
Leukopenia	n/a	n/a	n/a	n/a	6	2	8	33
Thrombocytopenia	n/a	n/a	n/a	n/a	7	1	9	3
Tinnitus	n/a	n/a	n/a	n/a	9	1	7	0
Hyperthyroidism	n/a	n/a	n/a	n/a	5	0	1	0
Increased aspartate	n/a	n/a	n/a	n/a	5	1	5	1



Patients	CheckMate 648 20-month minimum follow-up				KEYNOTE 590 22.6-month median follow-up			
	Nivolumab plus Chemotherapy (n=310)		Chemotherapy (n=304)		Pembrolizumab plus chemotherapy (n=370)		Chemotherapy (n=370)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3+a	Any grade	Grade 3+a
aminotransferase								
Decreased lymphocyte count	n/a	n/a	n/a	n/a	6	2	5	1
Dehydration	n/a	n/a	n/a	n/a	5	2	4	2
Hypokalaemia	n/a	n/a	n/a	n/a	9	5	11	5
Hypomagnesaemia	n/a	n/a	n/a	n/a	6	1	4	1
Dysgeusia	n/a	n/a	n/a	n/a	9	0	9	0
Peripheral neuropathy	n/a	n/a	n/a	n/a	9	<1	9	0
Peripheral sensory neuropathy	n/a	n/a	n/a	n/a	9	<1	8	<1
Pneumonitis	n/a	n/a	n/a	n/a	5	2	0	0
Pruritus	n/a	n/a	n/a	n/a	6	<1	2	0
Rash	n/a	n/a	n/a	n/a	8	0	5	<1
AEs of special interest, immune mediated, %^c								
Pneumonitis	3.7	2.2	0	0	6	1	1	<1
Diarrhea/Colitis	3.4	1.2	0	0	2	1	2	1
Hepatitis	4.0	2.8	0	0	1	1	0	0



Patients	CheckMate 648 20-month minimum follow-up				KEYNOTE 590 22.6-month median follow-up			
	Nivolumab plus Chemotherapy (n=310)		Chemotherapy (n=304)		Pembrolizumab plus chemotherapy (n=370)		Chemotherapy (n=370)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3+a	Any grade	Grade 3+a
Nephritis/Re nal dysfunction	1.2	0.6	0	0	<1	0	1	<1
Rash	13.7	2.5	0.7	0.3	n/a	n/a	n/a	n/a
Hypersensiti vity	0.3	0	0	0	n/a	n/a	n/a	n/a
Adrenal Insufficiency	5.6	2.2	0	0	1	1	1	0
Hypophysitis	6.5	3.1	0	0	1	<1	0	0
Hypothyroidi sm/ Thyroiditis	15.5	0.3	0	0	11	0	6	0
Hyperthyroi dism	5.9	0.6	0.3	0	6	<1	1	0
Diabetes Mellitus/ Type 1 diabetes	1.6	0.6	0	0	<1	<1	0	0
Infusion reaction	n/a	n/a	n/a	n/a	2	<1	1	0
Severe skin reaction	n/a	n/a	n/a	n/a	1	1	1	1
Pancreatitis	n/a	n/a	n/a	n/a	1	0	<1	<1
Myositis	n/a	n/a	n/a	n/a	<1	<1	0	0
Thyroiditis	n/a	n/a	n/a	n/a	<1	<1	0	0

Abbreviations: AE, adverse events; TRAE, treatment related adverse events.

^a Treatment-related grade 5 events included febrile neutropenia, diarrhoea, multiple organ dysfunction, hepatic failure, pneumonia, acute kidney injury, interstitial lung disease, pneumonitis, and pulmonary embolism, which each occurred in one patient in the pembrolizumab plus chemotherapy group, and febrile neutropenia, death,



multiple organ dysfunction syndrome, sepsis, and interstitial lung disease, which each occurred in one patient in the placebo plus chemotherapy group.

^b In CheckMate 648 AEs that occurred in $\geq 10\%$ of patients were reported, while in KEYNOTE 590, AEs that occurred in $\geq 5\%$ were reported.

^c For CheckMate 648, patients who received ≥ 1 dose of study treatment were included, where select TRAEs are those with potential immunologic etiology that require frequent monitoring/intervention, and consider events reported between first dose and 30 days after last dose of study drug. For KEYNOTE 590, immune-mediated adverse events and infusion reactions were based on a list of terms specified by the sponsor, regardless of attribution to any study treatment by investigators.

^d Differences in collecting and registering of safety data between CheckMate 648 and KEYNOTE 590 can effect comparability of reported safety data outcomes. [16,17].

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk