

Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i kombina- tion med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft

*Voksne patienter med stadie II-IIIa-sygdom
(TNM vers. 7) hvis tumorer udtrykker PD-L1
 $\geq 1\%$*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 22. november 2023

Ikrafttrædelsesdato 22. november 2023

Dokumentnummer 184176

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Nivolumab (Opdivo)

Indikation Nivolumab i kombination med platin-baseret kemoterapi er indiceret til neoadjuverende behandling af resektabel ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for tilbagefald hos voksne patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 \geq 1 %

Lægemiddelfirma BMS

ATC-kode L01FF01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 1. juni 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 8. august 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 13. oktober 2023

Rådets anbefaling 22. november 2023

Sagsbehandlingstid 106 dage (15 uger og 1 dag)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler, at patienter med potentielt kurabel ikke-småcellet lungekræft fortsat behandles i henhold til gældende nationale kliniske retningslinjer.

Hos den lille gruppe af patienter, hvor der klinisk findes indikation for behandling med neoadjuverende kemoterapi, anbefaler Medicinerådet nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling af resektabel ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for tilbagefald og PD-L1 $\geq 1\%$.

Medicinerådet vurderer, at nivolumab kombineret med kemoterapi som neoadjuverende behandling udskyder tiden til sygdomstilbagefald og øger patienternes overlevelse sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene.

Behandling med nivolumab kan give alvorlige og langvarige bivirkninger, men data tyder på, at bivirkningsbyrden af den kortvarige behandling med nivolumab og kemoterapi (9 uger) er sammenlignelig med kemoterapi alene.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til effekten.

Medicinerådet anbefaler, at nivolumab som neoadjuverende behandling gives i vægtbaseret dosering i maks. 9 uger (3 cyklusser). Patienter, som får neoadjuverende behandling, skal ikke tilbydes adjuverende behandling efter operation.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet en indikationsudvidelse for nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling af resektabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC – *non-small cell lung cancer*) i stadie II-IIIa med høj risiko for tilbagefald hos voksne patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 ≥ 1 %.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed, og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden BMS. Vurderingen er foretaget som en fast-track proces, hvilket betyder, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse.

Tidlig ikke-småcellet lungekræft

Tidlig lungekræft (*early stage*) er karakteriseret ved, at kræften ikke er spredt til andre organer, hvorfor det som regel er muligt at fjerne kræften kirurgisk. I 2021 fik 1.248 danske patienter foretaget en kirurgisk resektion af deres lungekræft [1].

De stadier, der er indeholdt i indikationsudvidelsen for nivolumab, dvs. IIA, IIB, IIIA og IIIB (jf. TNM version 8, se afsnit 1.3 og 2.3.1) udgjorde hhv. ca. 3, 16, 11 og 2 % af det samlede antal tilfælde af kirurgisk behandlet lungekræft i 2021 i Danmark [1]. For patienter med stadium IIA-, IIB-, IIIA- og IIIB-sygdom, som fik foretaget resektion, var 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 87, 86, 84 og 86 %, mens 5-årsoverlevelsen var hhv. ca. 57, 48, 46 og 58 % [2]. Omtrent 30-35 % af patienterne forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion.

I 2021 modtog 244 patienter med NSCLC adjuverende medicinsk behandling efter kirurgi i Danmark, mens i alt 41 patienter er registreret, som havde modtaget neoadjuverende behandling [1]. Med nuværende praksis er der årligt ca. 24-30 patienter, der iht. PD-L1-status vil være kandidater til neoadjuverende behandling med nivolumab (PD-L1-ekspression ≥ 1 %). Medicinrådet vurderer, at 160-180 patienter med tidlig NSCLC årligt er potentielle kandidater til behandlingen, forudsat at praksis ændres fra adjuverende til neoadjuverende behandling, og at langt flere patienter med sygdom i stadie IIIa behandles kirurgisk fremfor med kurativt intenderet kemoradioterapi.

Nivolumab

Nivolumab er et antineoplastisk, monoklonalt antistof, som tilhører gruppen af PD-1/PD-L1-hæmmere. Nivolumab binder til *programmed cell death-1* (PD-1) receptoren og aktiverer et T-cellemediert respons.

Nivolumab har en række andre indikationer – der henvises til det gældende [produktresumé](#) hos EMA.



Nuværende behandling i Danmark

Danske patienter med stadium II-IIIa NSCLC tilbydes som standardbehandling kirurgisk resektion eller specifikt for stadie IIIa oftest kemoradioterapi [3,4]. Efter resektion kan patienterne tilbydes adjuverende behandling bestående af op til fire serier platinbaseret kemoterapi og patienter med PD-L1 \geq 50 % tilbydes derpå adjuverende atezolizumab [5,6]. Neoadjuverende kemoterapi anvendes sjældent i Danmark [5].

Med henblik på tidlig identifikation af recidiv eller ny primær sygdom følges patienterne efter radikal resektion med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første to år og derefter hver 6. måned de efterfølgende 3 år. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da risikoen for recidiv efter dette tidspunkt anses som stort set forsvundet [1,3].

Ved sygdomstilbagefald afhænger behandlingen først og fremmest af sygdomsstadie. Patienter med lokaliseret recidiv kan evt. tilbydes re-resektion eller strålebehandling. Patienter med lokoregionalt recidiv kan i sjældne tilfælde tilbydes resektion, mens flere tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi afhængigt af tumorstørrelse og lokalisation. Patienter med metastatisk recidiv tilbydes pallierende og livsforlængende behandling. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. 1. linjebehandling af uheldelig NSCLC [1,3,7,8].

Effekt og sikkerhed

CheckMate-816 er et randomiseret, multicenter, open-label, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af neoadjuverende behandling med nivolumab kombineret med kemoterapi sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Studiet inkluderede patienter med NSCLC i stadie IB-IIIa uanset PD-L1-status, der var vurderet til at have resektabel sygdom. De primære endepunkter er *event free survival* (EFS) og patologisk komplet respons (pCR), mens sekundære endemål inkluderer samlet overlevelse (OS) og tid til død eller fjernmetastaser (TTDM).

Resultater vedr. klinisk effekt i Medicinrådets vurdering er for subgruppen af patienter med sygdomsstadie II-IIIa, PD-L1 \geq 1 %, svarende til den EMA-godkendte indikation. Resultater vedr. sikkerhed er baseret på alle patienter, som modtog mindst én dosis af intervention eller komparator (sikkerhedspopulation). I Tabel A nedenfor ses et overblik over centrale resultater vedr. effekt og sikkerhed fra CheckMate-816. Resultater for effektmålene i Tabel A stammer fra et dataudtræk fra oktober 2022, hvor den mediane opfølgningstid i ITT-populationen var 41,4 mdr.

Tabel A. Oversigt over resultater vedr. effekt og sikkerhed fra CheckMate-816 (effektdata er fra patienter indeholdt i EMAs indikation [stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 1 %])

Effektmål ¹	Nivolumab + kemoterapi (N = 81)	Kemoterapi (N = 86)	Forskel
EFS, antal events (%) og median (mdr.)	22 (27,2 %) IN [44,4; IN]	39 (45,3 %) 26,7 [13,4; IN]	HR: 0,49 [0,29; 0,83]
OS, antal dødsfald (%) og median (mdr.)	13 (16,0 %) IN [IN; IN]	29 (33,7 %) IN [IN; IN]	HR: 0,43 [0,22; 0,83]
pCR-rate, %	32,1 % [22,2; 43,4]	2,3 % [0,3; 8,1]	29,8 %-point [19,0; 40,7]



Sikkerhed ² (hændelser uanset årsag)	Nivolumab + kemoterapi N = 176	Kemoterapi N = 176
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	19 (11)	17 (10)
Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	76 (43)	79 (45)

IN = ikke nået. ¹ Effektdata er fra patienter indeholdt i EMAs indikation (dvs. stadie II-IIIa, PD-L1 ≥ 1 %) – tilsvarende effektestimater for ITT-populationen er vist i Bilag 7.2, ² Sikkerhedsdata er fra alle patienter, som modtog mindst en dosis af intervention eller komparator.

De primære usikkerheder ved CheckMate-816's resultater vedrører studiets overførbare til dansk klinisk praksis. Der indgår med al sandsynlighed en væsentligt andel af patienter med stadie IIIA i studiet, som man i Danmark ikke ville tilbyde resektion. Dette kan betyde, at studiet overestimerer effekten af tillæg af nivolumab relativt til den effekt, man ville forvente ved dansk ibrugtagning under forudsætning af, at man i Danmark fastholder de nuværende kliniske retningslinjer for kirurgisk behandling, hvor patienterne samlet set vil have mindre avanceret sygdom. Desuden sammenligner CheckMate-816 (og ansøgningen) *neoadjuverende* behandling i form af nivolumab + kemoterapi versus kemoterapi, mens den nuværende danske standardbehandling er *adjuverende* kemoterapi (evt. med efterfølgende adjuverende atezolizumab for subgruppen af patienter, som opnår komplet resektion og har en PD-L1-ekspression på ≥ 50 %). Endeligt beror vurderingen på en subgruppe af patienterne i CheckMate-816 (i alt 167 patienter), hvilket reducerer estimatpræcisionen og vanskeliggør yderligere analyser af subgrupper.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Tidlig ikke-småcellet lungekræft	10
1.3	Nivolumab	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	CheckMate-816	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	17
2.3.1	Population	17
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål	24
2.4	Sammenligning af effekt	24
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	24
2.4.2	EFS (<i>event-free survival</i>)	25
2.4.3	TTDM (<i>time to distant metastasis</i>)	27
2.4.4	Overlevelse	27
2.4.5	pCR (patologisk komplet respons)	28
2.4.6	Kirurgiske effektmål	29
2.4.7	Medicinrådet vurdering af kirurgiske effektmål	30
2.4.8	Livskvalitet	30
2.4.9	EQ-VAS	30
2.5	Sammenligning af sikkerhed	32
2.5.1	Samlede estimater for sikkerhed	32
2.5.2	Fordeling af hændelsestyper	33
3.	Diskussion	35
4.	Referencer	38
5.	Sammensætning af fagudvalg	40
6.	Versionslog	41
7.	Bilag	42
7.1	Baselinekarakteristika for subgruppen med sygdomsstadie II-IIIa og PD-L1 \geq 1%	42
7.2	Centrale effektestimater fra CheckMate-816 for ITT-populationen	43



7.3	DFS Kaplan-Meier-estimer for danske patienter med tidlig NSCLC (stadium IB-III).....	43
-----	--	----

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 40.



Begreber og forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BSA:	<i>Legemsoverflade (Body Surface Area)</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute)</i>
DFS:	<i>Sygdomsfri overlevelse (Disease Free Survival)</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC QLQ:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IN:	<i>Ikke nået</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NSCLC:	<i>Ikke-småcellet lungekræft (Non-Small Cell Lung Cancer)</i>
ORR:	<i>Objektiv responsrate</i>
OS:	<i>Samlet overlevelse (Overall Survival)</i>
pCR:	<i>Pathologic complete respons (patologisk komplet respons)</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
PD-1/-L1:	<i>Programmed death receptor 1/death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progressionsfri overlevelse (Progression Free Survival)</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RCT:	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SD:	<i>Standard deviation (standardafvigelse)</i>
SE:	<i>Standard error (standardfejl)</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis (system til stadieklassifikation)</i>
TTDM:	<i>Time to death or distant metastases (Tid til død eller fjernmetastaser)</i>
UICC:	<i>Union for International Cancer Control</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet en indikationsudvidelse for nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling af resektabel NSCLC i stadie II-IIIa med høj risiko for tilbagefald hos voksne patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 \geq 1 %.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden BMS. Vurderingen er foretaget som en fast-track proces, hvilket betyder, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse.

BMS fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa 26. juni 2023.

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

1.2 Tidlig ikke-småcellet lungekræft

Ca. 5.000 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [9–11]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [12]. Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (fx andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

Lungekræft stadieinddeles afhængig af udbredelsesgraden, jf. *Union for International Cancer Control (UICC) / American Joint Committee on Cancer's (AJCC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)*-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 8, men ofte er studiedata – herunder data fra CheckMate-816 vedrørende den nærværende nivolumab-indikation – relateret til version 7. Når data fra CheckMate-816 omtales i denne rapport, er stadieinddelingen altid relateret til AJCC TNM version 7. Når danske registerdata omtales, er stadieinddelingen relateret til TNM version 8, og undertiden inddrages der data for patienter med sygdom i stadie IIIB, da nogle af disse patienter vil klassificeret som IIIA ved brug af TNM version 7.

Ifølge årsrapporten fra 2021 fra Dansk Lunge Cancer Register diagnosticeres omkring 30 % af danske lungekræftpatienter med tidlig NSCLC [1]. 1.256 patienter blev i 2021 behandlet kirurgisk for lungekræft. De stadier, der er indeholdt i indikationsudvidelsen for nivolumab, dvs. IIA, IIB, IIIA og IIIB (jf. TNM version 8, se afsnit 1.3 og 2.3.1) udgjorde hhv. ca. 3, 16, 11 og 2 % af det samlede antal tilfælde af kirurgisk behandlet lungekræft i 2021 i Danmark [1]. For patienter med stadium IIA-, IIB-, IIIA- og IIIB-sygdom, som fik foretaget resektion, var 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 87, 86, 84 og 86 %, mens 5-årsoverlevelsen var hhv. ca. 57, 48, 46 og 58 % [2].



I 2021 modtog 244 patienter med NSCLC adjuverende medicinsk behandling efter kirurgi, mens blot 41 patienter er registreret, som havde modtaget neoadjuverende behandling forud for kirurgi. I 2022 er 49 patienter registreret, som havde modtaget neoadjuverende behandling [11,13].

Ca. 60 % af patienterne forventes at have PD-L1-ekspression ≥ 1 %. Ud af de ca. 40-50 patienter årligt registreret, som have fået neoadjuverende behandling, vil ca. 24-30 patienter, iht. PD-L1 ekspression, være kandidater til behandling med nivolumab. Ud af de 285 patienter, der modtager enten adjuverende eller neoadjuverende behandling, vil 160-180 patienter være kandidater til behandling med neoadjuverende nivolumab under forudsætning af, at man i Danmark skifter fra adjuverende behandling af NSCLC til overvejende neoadjuverende behandling, og at man ændrer standardbehandling for stadie IIIA fra kemoradioterapi til resektion.

1.3 Nivolumab

Nivolumab er en checkpoint-hæmmer med handelsnavnet Opdivo. Nivolumab er godkendt til en lang række indikationer inden for kræft (der henvises til [produktresuméet](#)). I denne rapport vurderes nivolumab til anvendelse jf. nedenstående indikationsudvidelse:

OPDIVO i kombination med platin-baseret kemoterapi er indiceret til neoadjuverende behandling af resektabel ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for tilbagefald hos voksne patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 ≥ 1 % (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

Der henvises i indikationsbeskrivelsen til afsnit 5.1 i produktresuméet, hvoraf nedenstående udvælgelseskriterier, som definerer patienter i 'høj risiko for tilbagefald', fremgår:

Enhver patient med en tumorstørrelse ≥ 5 cm; enhver patient med N1- eller N2-sygdom (uanset størrelse af primær tumor); patienter med flere tumor noduli i enten samme lungelap eller forskellige ipsilaterale lapper; patienter med tumorer med indvækst i torakale strukturer (med direkte indvækst i pleura visceralis, pleura parietale, brystvæg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal pericardium, mediastinum, hjertet, store kar, trakea, nervus laryngeus recurrens, esofagus, columna vertebralis, carina), eller tumorer, som involverer hovedbronkie; eller tumorer, som er forbundet med atelektase eller obstruktiv pneumonitis med spredning til hilumregionen, eller som involverer hele lungen.

Studiet inkluderede ikke patienter med N2-status med tumorer, som også havde indvækst i mediastinum, hjertet, store kar, trakea, nervus laryngeus recurrens, esofagus, columna vertebralis, carina eller med en eller flere separate tumor noduli i en anden ipsilateral lap.

Ovenstående karakteriserer patienter med stadie II-IIIa ifølge 7. udgave UICC/AJCC TNM. I grove træk svarer dette til patienter med sygdom i stadie IIB-IIIB (N2), ved stadieinddeling med TNM version 8 som anvendes i dansk praksis. Registreringsstudiet CheckMate-816 inkluderede patienter uanset PD-L1 status og patienter med sygdom i



stadie IB (TNM version 7). Jf. EPAR blev indikationen indskrænket til patienter med PD-L1 ≥ 1 % samt sygdom i stadie II-III A (TNM version 7), fordi EMAs *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) vurderede, at disse patienter driver den observerede effektforskel i studiet [14].

I henhold til EMAs produktresumé er den anbefalede dosis for nivolumab som neoadjuverende behandling af NSCLC: 360 mg administreret intravenøst over 30 minutter i kombination med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier.

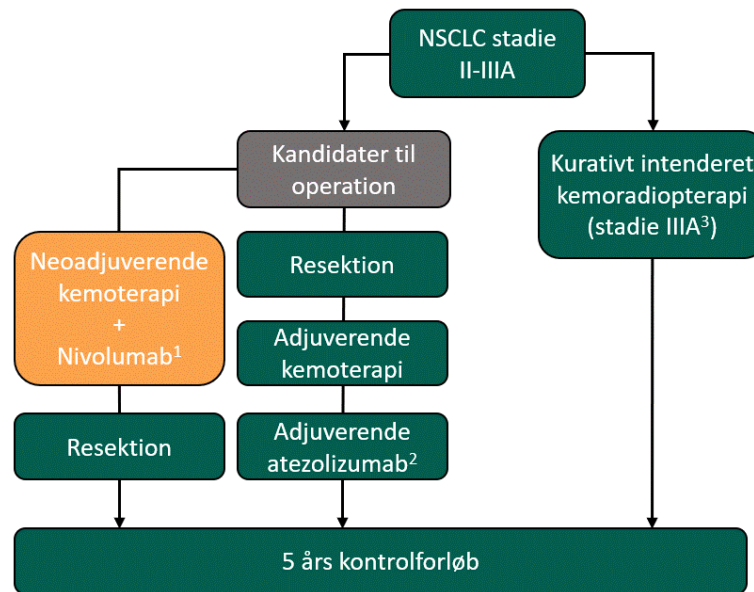
Nivolumab aktiverer et T-cellemedieret respons, herunder et antitumorrespons, ved at blokere bindingen mellem *programmed cell death-1* (PD-1)-receptoren og liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er udtrykt i antigenpræsenterende celler samt tumorceller og celler i tumorens mikromiljø.

1.4 Nuværende behandling

Målet med adjuverende og neoadjuverende behandling af tidlig NSCLC er at nedsætte risikoen for tilbagefald efter kirurgi og dermed øge patienternes overlevelse.

Danske patienter med stadium II-III B NSCLC tilbydes som standardbehandling kirurgisk resektion eller specifikt for stadie III A/B oftest kemoradioterapi, som er dansk standardbehandling for stadie III [3,4]. Valg af kirurgi versus kemoradioterapi for patienter med III A-sygdom afhænger bl.a. af T- og N-stadie og almentilstand. Som udgangspunkt tilbydes patienter med N2-sygdom kemoradioterapi i Danmark [3,4]. Kun et mindretal med minimal N2-udbredelse får foretaget resektion. Det vil ofte dreje sig om patienter med *single-station* N2-sygdom [3].

Efter resektion kan patienterne tilbydes adjuverende kemoterapi bestående af fire serier cisplatin eller carboplatin kombineret med vinorelbin [5]. Patienter, som har PD-L1 ekspression ≥ 50 %, og som hverken har ALK-translokation eller EGFR-mutation, kan efterfølgende tilbydes op til et års adjuverende behandling med atezolizumab [6]. Neoadjuverende kemoterapi anvendes sjældent i Danmark (i 2021 modtog 41 patienter med NSCLC neoadjuverende kemoterapi mod 244 patienter, som fik adjuverende kemoterapi) [1]. I Figur 1 nedenfor er behandlingsalgoritmen for NSCLC stadie II-III A i Danmark skitseret.



Figur 1. Behandling af NSCLC stadie II-III A i Danmark. ¹Tillæg af nivolumab til neoadjuverende kemoterapi (orange) for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ er den intervention, som vurderes. Neoadjuverende kemoterapi anvendes sjældent i Danmark, hvor adjuverende kemoterapi er standardbehandling. ² Adjuverende atezolizumab er kun indiceret til patienter med PD-L1 $\geq 50\%$, efter komplet resektion og *efter* adjuverende kemoterapi. ³ I Danmark tilbydes patienter med stadie IIIA oftest, men ikke udelukkende, kurativt intenderet kemoradioterapi.

Evidensen for anvendelse af adjuverende platinbaseret kemoterapi er samlet i en metaanalyse fra 2015, hvor der blev påvist en overlevelsesgevinst med en absolut forskel på 4 % (fra 60 % til 64 %) efter 5 år [15], og der general konsensus om, at adjuverende platinbaseret kemoterapi forbedrer overlevelsen hos patienter med stadium II-III-sygdom [8]. Der er evidens som tyder på en tilsvarende effekt af neoadjuverende platinbaseret kemoterapi. En meta-analyse fra 2009 fandt ingen signifikante forskelle på den relative effekt af hhv. adjuverende og neoadjuverende kemoterapi [16]. NATCH-studiet randomiserede patienter til enten kirurgi alene (N = 212), kirurgi + adjuverende kemoterapi (N = 211) eller neoadjuverende kemoterapi + kirurgi (N = 201). Studiet fandt ingen forskel på DFS eller OS mellem præ- og postoperativ behandling [17]. Fælleseuropæiske guidelines fra 2017 beskriver neoadjuverende og adjuverende platinbaseret kemoterapi som værende ligeværdige alternativer, men bemærker, at adjuverende behandling er mest velundersøgt og anbefaler derfor denne tilgang [18].

Med henblik på tidlig identifikation af recidiv eller ny primær sygdom følges patienterne efter radikal resektion med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første to år og derefter hver 6. måned de efterfølgende 3 år. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da recidivrisikoen efter dette tidspunkt anses som stort set forsvundet [3,5].

Ved sygdomstilbagefald afhænger behandlingen først og fremmest af sygdomsstadie. Patienter med lokaliseret recidiv kan evt. tilbydes re-resektion eller stereotaktisk strålebehandling. Patienter med lokoregionalt recidiv kan i sjældne tilfælde tilbydes operation, mens flere tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi afhængigt af tumorstørrelse og lokalisation. Patienter med metastatisk recidiv tilbydes pallierende og



livsforlængende behandling, som for flertallet af patienter består af en checkpointhæmmer som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk NSCLC [3,4,7,8].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at CheckMate-816 fyldestgørende belyser effekt og sikkerhed af den nærværende indikation for nivolumab. Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere komparativ dokumentation.

CheckMate-816 er et igangværende forsøg med studiestart den 4. marts 2017, og den estimerede slutdato er den 8. november 2028.

Der er afrapporteret data fra CheckMate-816 i en artikel: Forde et al. 2022 [19] og i EMAs EPAR [14]. I ansøgningen og i Medicinrådets vurderingsrapport er der anvendt data, som findes i artikelformat (Forde et al. 2022 [19] og/eller EMAs EPAR (variation 0117 [14]) samt i visse tilfælde *data-on-file* fra BMS.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 1. Studier anvendt i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Vigtige effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CheckMate-816 [19] [NCT02998528]	Voksne patienter med NSCLC i stadie IB-III A (se afsnit 1.3)	Neoadjuverende behandling med 360 mg nivolumab i.v. i kombination med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier	Neoadjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier	EFS, pCR, OS, TTDM, EFS2, ORR, kirurgiske endepunkter, livskvalitet og sikkerhed	Fast-track proces. Der er ikke udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse

Forkortelser: EFS = event free survival, pCR = patologisk komplet respons, ORR = objektiv responsrate, OS = overlevelse, TTDM = tid til død eller fjernmetastaser.



2.2.1 CheckMate-816

CheckMate-816 [19] er et randomiseret, multicenter, open-label, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af neoadjuverende behandling med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med neoadjuverende platinbaseret kemoterapi alene.

Studiet inkluderede patienter med resektabel NSCLC i stadie IB-IIIa uanset PD-L1-status. Vigtige inklusionskriterier var performance status 0-1, målbar sygdom iht. *response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST 1.1.)-kriterier. Patienter med kendt EGFR-mutation/ALK-translokation eller patienter, som havde modtaget tidligere onkologisk behandling, kunne ikke indgå.

Studiet blev indledningsvist designet til at undersøge neoadjuverende nivolumab + ipilimumab sammenlignet med neoadjuverende platinbaseret kemoterapi. På baggrund af eksternt data fra andre igangværende studier (KEYNOTE-021, NADIM-I og -II) blev der tilføjet en arm med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi, og rekruttering til armen med nivolumab + ipilimumab blev lukket i 2018 (på dette tidspunkt var 113 patienter randomiseret til behandlingen). 34 patienter, som blev randomiseret til kemoterapi før tilføjelse af en arm med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi, er ekskluderet fra analysen. Der fremgår ikke resultater for patienter behandlet med nivolumab + ipilimumab i ansøgningen, og kombinationen er ikke en del af EMAs godkendelse. Samlet er N = 505 patienter blevet randomiseret til en behandling i CheckMate-816, men kun N = 358 indgår i datagrundlaget for denne vurdering. Af disse har i alt 178 patienter sygdom i stadie II-IIIa og tumor PD-L1 ekspression svarende til EMA-indikationen.

Jf. den endelige studieprotokol randomiserer CheckMate-816 patienter 1:1 til neoadjuverende nivolumab (360 mg) + platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier og platinbaseret kemoterapi alene hver 3. uge i 3 serier. I CheckMate-816 bestod kemoterapiregimet af cis-/carboplatin kombineret med enten docetaxel, gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed eller vinorelbin. Patienterne blev stratificeret på køn, PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) og sygdomsstadie (IB-II vs. IIIa). Efter resektion tillod studiet yderligere adjuverende behandling med kemoterapi, jf. lokal praksis hos deltagende klinikker.

De primære endepunkter er EFS og pCR, mens sekundære endemål inkluderer overlevelse, EFS2, ORR, TTDM samt kirurgiske endepunkter. Resultater vedr. klinisk effekt i Medicinrådets vurdering er for subgruppen af patienter med sygdomsstadie II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$ svarende til den EMA-godkendte indikation. For sikkerhed, kirurgiske endepunkter og livskvalitet anvendes der data fra den samlede population (dvs. uanset stadie og PD-L1-status).

Resultaterne i Medicinrådets vurdering stammer fra et dataudtræk fra oktober 2022, hvor der for ITT-populationen var en median opfølgningstid på 41,4 mdr. Enkelte opgørelser er dog baseret på tidligere udtræk. Data vedr. livskvalitet stammer fra oktober 2021, hvor der for ITT-populationen var en median opfølgningstid på 29,5 mdr. Data for pCR er baseret på den endelige analyse af dette effektmål fra september 2020.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Population	Patienter med resektabel NSCLC stadie IB-III A (AJCC TNM version 7)	Der er flere betydende forskelle mellem studiepopulationen og danske patienter. I Danmark tilbydes patienter med stadie IIIA-sygdom overvejende kemoradioterapi, N2-patienter opereres sjældent, flere har performance status ≥ 1 , og der foretages markant færre pneumonektomier
Intervention	Neoadjuverende nivolumab + platinbaseret kemoterapi ¹	Svarer delvist til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark, hvor kemoterapiregimet som standard vil være cis-/carboplatin + vinorelbin. I Danmark benyttes der overvejende adjuverende fremfor neoadjuverende behandling.
Komparator	Neoadjuverende platinbaseret kemoterapi ¹	Dansk standard er adjuverende platinbaseret kemoterapi. Det antages, at præ- og postoperativ platinbaseret kemoterapi er ligeværdigt (se afsnit 2.3.2). I Danmark vil kemoterapiregimet som standard være cis-/carboplatin + vinorelbin. I Danmark tilbydes patienter med stadie IIIA-sygdom overvejende kemoradioterapi (ikke neoadjuverende behandling og resektion).
Effektmål	EFS, pCR, OS TTDM, ORR, EFS2, livskvalitet, kirurgiske endepunkter og sikkerhed	Medicinrådet vurderer, at EFS, pCR, OS, TTDM samt udvalgte kirurgiske effektmål er dækkende for vurderingen.

¹ I CheckMate-816 bestod kemoterapiregimet af cis-/carboplatin kombineret med enten docetaxel, gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed eller vinorelbin.

2.3.1 Population

I Tabel 3 nedenfor præsenteres baselinekarakteristika for patienterne i CheckMate-816 for ITT-populationen. Baselinekarakteristika er meget sammenlignelige for subgruppen med sygdom i stadie II-III A og PD-L1 ≥ 1 % (se Bilag 7.1).

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i CheckMate-816

	Nivolumab + platinbaseret kemoterapi (n = 179)	Platinbaseret kemoterapi (n = 179)
Median alder, år (spænd)	64 (41–82)	65 (34–84)
<65 år – n (%)	93 (52,0)	83 (46,4)
≥ 65 år – n (%)	86 (48,0)	96 (53,6)



	Nivolumab + platinbaseret kemoterapi (n = 179)	Platinbaseret kemoterapi (n = 179)
Kvinder, n (%)	51 (28,5)	52 (29,1)
ECOG PS, n (%)		
0	124 (69,3)	117 (65,4)
1	55 (30,7)	62 (34,6)
Region, n (%)		
Nordamerika	41 (22,9)	50 (27,9)
Europa	41 (22,9)	25 (14,0)
Asien	85 (47,5)	92 (51,4)
Øvrige	12 (6,7)	12 (6,7)
Stadie ¹ , %		
IB-II	65 (36,3)	62 (34,6)
IIIA	113 (63,1)	115 (64,2)
Histologi, %		
Planocellulær	87 (48,6)	95 (53,1)
Ikke-planocellulær	92 (51,4)	84 (46,9)
Rygehistorik ² , %		
Nuværende/tidligere	160 (89,4)	158 (88,3)
Aldrig	19 (10,6)	20 (11,2)
Tumour PD-L1 ekspresion ³ , n (%)		
Ikke evaluerbar	12 (6,7)	13 (7,3)
< 1 %	78 (43,6)	77 (43,0)
≥ 1 %	89 (49,7)	89 (49,7)
1-49 %	51 (28,5)	47 (26,3)
≥ 50%	38 (21,2)	42 (23,5)
Kemoterapiregime, n (%)		
Cisplatin	124 (69,3)	134 (74,9)
Carboplatin	39 (21,8)	33 (18,4)

¹ TNM version 7 – én patient i begge arme havde stadie IV-sygdom, og én patient i kemoterapi-armen havde sygdom i stadie IA. ² Rygehistorik var ukendt for én patient i kemoterapi-armen. ³ n og % er baseret på samtlige randomiserede patienter (herunder patienter i den nivolumab + ipilimumab-arm, som senere blev lukket for rekruttering)



I tillæg til baselinekarakteristika præsenteres i Tabel 4 nedenfor en opgørelse over den udførte kirurgi.

Tabel 4. Typen af kirurgi udført i CheckMate-816

	Nivolumab + platinbaseret kemoterapi (n = 179)	Platinbaseret kemoterapi (n = 179)
Typen af kirurgi ¹ — n (%)		
Thorakotomi	88 (59,1)	85 (63,0)
Minimalt invasiv ²	44 (29,5)	29 (21,5)
Minimalt invasiv til thorakotomi	17 (11,4)	21 (15,6)
Procedure ³ — n (%)		
Lobektomi	115 (77,2)	82 (60,7)
Pneumonektomi	25 (16,8)	34 (25,2)
Andet	29 (19,5)	35 (25,9)

¹ Data mangler for hhv. 2 og 7 af patienterne, der modtog definitiv kirurgi i nivolumab + kemoterapi-armen og kemoterapi-armen. ² Thorakoskopisk/robotkirurgi, ³ Nævner er baseret på andel, som fik udført definitiv kirurgi (n = 149 for nivolumab + kemoterapi og n = 135 for kemoterapi). Patienter kunne få udført mere end ét indgreb.

Medicinerådets vurdering af population

Patientkarakteristika er overordnet balancerede mellem de to arme i CheckMate-816, men adskiller sig på flere parametre fra den forventede danske patientpopulation, der kandiderer til neoadjuverende behandling med nivolumab. Forskellene nedenfor gennemgås her med udgangspunkt i ITT-populationen i CheckMate-816 (Tabel 3 og Tabel 4).

- Danske patienter er lidt ældre end studiepopulationen i CheckMate-816, mediant omkring 72 år for den samlede gruppe patienter med NSCLC [13]. Ældre patienter har en lidt ringere prognose, men forskellen er af begrænset betydning.
- Der er flere patienter med planocellulær sygdom i studiet end i dansk klinisk praksis hvor ca. 19 % i den samlede NSCLC-population har planocellulær sygdom. Disse patienter har en lidt ringere prognose end patienter med ikke-planocellulær sygdom (primært adenokarcinom).
- I CheckMate-816 var der en overvægt af mænd, mens der i dansk klinisk praksis de seneste år har været en lille overvægt af kvinder. Kvinder med NSCLC har en lidt bedre prognose end mænd, hvorfor forskellen kan betyde, at overlevelsen observeret i CheckMate-816 (i begge arme) er lidt lavere, end man ville forvente i dansk klinisk praksis.
- Langt flere patienter i CheckMate-816 får foretaget pneumonektomi (ca. 16 %), end man ser i dansk praksis, hvor pneumonektomi udgør ca. 2 % af det samlede antal totale resektioner (lobektomier udgør 83 % af resektionerne i Danmark) [1]. Dette afspejler muligvis forskelle i kirurgisk praksis mellem lande, men kan også indikere, at patienterne i CheckMate-816 gennemsnitligt havde mere avanceret sygdom end de danske patienter, som falder inden for indikationen og vurderes at være



kandidater til operation. Forskellen kan muligvis betyde, at CheckMate-816 overestimerer effekten af nivolumab relativt til den forventede effekt ved dansk ibrugtagning til indikationen.

- Der anvendes et af fem forskellige neoadjuverende platinbaserede kemoterapiregimer i CheckMate-816. Af disse betragtes kun cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin som standardbehandling i dansk praksis. Regimerne, der anvendes i CheckMate-816, betragtes overordnet som ligeværdige, hvorfor Medicinrådet vurderer, at dette ikke har væsentlig betydning for overførbareheden af resultaterne (se afsnit 2.3.2).
- I dansk klinisk praksis vil patientpopulationen gennemsnitligt være i lidt ringere performance status, end det er tilfældet for studiepopulationen i CheckMate-816. Dette kan resultere i, at studiet overestimerer overlevelsen og underestimerer bivirkningsbyrden i begge arme relativt til, hvad man ville se ved ibrugtagning af behandlingen i Danmark.
- Alle patienter i CheckMate-816 med sygdom i stadie \geq II fik foretaget en scanning (MR/CT) mhp. identifikation af hjernemetastaser. I dansk praksis er anbefalingen at scanne hos patienter med stadium \geq III. Patienter dissemineret vil sandsynligvis have gavn af tidlig behandling med immunterapi. I begge tilfælde scannes samtlige patienter med symptomer på hjernemetastaser og forskellen formodes således at være af begrænset betydning.

I Danmark stadiendeler man patienter efter TNM version 8 fremfor version 7, som anvendes i CheckMate-816 (og som indikationen er baseret på). For patienter i stadium IB og II er denne forskel af mindre betydning. Nogle patienter i stadium IIIA, jf. TNM version 7, vil imidlertid stadienddeles som stadie IIIB med version 8. Over 60 % af patienterne i CheckMate-816 havde stadie IIIA-sygdom¹, så det er sandsynligt, at nogle af disse – i dansk praksis – ikke vil blive betragtet som kandidater til kirurgisk behandling, herunder fx patienter med N2-sygdom. Selve fordelingen mellem stadie II og IIIA er heller ikke repræsentativ for Danmark, hvor ca. dobbelt så mange patienter i stadie II får foretaget resektion, sammenlignet med IIIA. Dette understøttes også af den højere frekvens af pneumonektomier i studiet end i dansk praksis. I Danmark modtager de fleste patienter med sygdom i stadie IIIA og IIIB behandling med kemoradioterapi [1,3,4]. Under 1/3-del af danske patienter med sygdom i stadie IIIA (TNM version 8) får foretaget resektion, og andelen er lavere for patienter i stadie IIIB (TNM version 8) [2].

Samlet set er der med al sandsynlighed en ukendt, men væsentligt andel af patienter i CheckMate-816, som ikke ville blive betragtet som kandidater til kirurgisk resektion i dansk praksis. Det er sandsynligt, at disse patienter, som har en ringere prognose end patienter i stadie II, driver en del af den observerede effekt. Forskellen gør det vanskeligt at vurdere resultaterne af CheckMate-816 i en dansk kontekst, hvor behandlingen af disse patienter ikke ville være (neo)adjuverende kemoterapi og kirurgi [1,3,4].

¹ Blandt patienter med II-IIIa og PD-L1 \geq 1 % svarende til indikationen havde ca. 67 % af patienterne sygdom i stadie IIIA (se Tabel 12)



Medicinrådet har anmodet ansøger om en opgørelse over patienternes T og N-stadier ved baseline. Ansøger har oplyst, at den information ikke er indsamlet i CheckMate-816 og har derfor ikke kunne levere en sådan opgørelse.

Samlet vurderes forskellene mellem studiepopulationen i CheckMate-816 og danske patienter, som kandiderer til behandlingen, at være af væsentlig betydning for overførbareheden af resultaterne. Det forekommer mest sandsynligt, at effekten ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis vil være mindre end effekten observeret i CheckMate-816.

2.3.2 Intervention

Interventionen udgøres af præoperativ behandling med 360 mg nivolumab i.v. i kombination med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier. Kemoterapiregimet bestod af cis-/carboplatin kombineret med enten docetaxel, gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed eller vinorelbin. De neoadjuverende kemoterapiregimer, der anvendes i CheckMate-816, gives i doser, der svarer til dansk klinisk praksis.

Fordelingen af kemoterapiregimer fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Kemoterapiregimer anvendt i CheckMate-816

Kemoterapiregime i CheckMate-816	Nivolumab + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi
Cisplatin +	Pemetrexed	■
	Gemcitabin	■
	Vinorelbin	■
	Docetaxel	■
Carboplatin +	Paclitaxel	■
	Pemetrexed	■
	Gemcitabin	■
	Vinorelbin	■
	Docetaxel	■

Efter kirurgi kunne patienter modtage yderligere adjuverende kemoterapi iht. lokal praksis (samme regimer og sammenlignelig fordeling som i Tabel 5, fraset en større andel, som fik cis-/carboplatin + paclitaxel som postoperativ behandling). I alt modtog 19,9 % og 31,8 % af patienterne i ITT-populationen både neoadjuverende behandling og adjuverende kemoterapi i hhv. interventions- og komparator-armen.



Medicinerådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis anvendes overvejende vinorelbin sammen med cisplatin eller carboplatin. Der er ikke evidens for, at kemoterapiregimerne i CheckMate-816 har signifikant forskellig effekt, hvad angår (neo)adjuverende behandling af NSCLC (herunder baseret på meta-analyser [20] og internationale guidelines [18]). Omvendt er der ikke påvist ligestilling af regimerne. Andelen af patienter i CheckMate-816, som behandles med vinorelbin, forekommer lav, både relativt til andre lignende studier [21], og fordi cis-/carboplatin er den mest velundersøgte kombination [18,20]. Medicinerådet vurderer, at det ikke er kritisk for vurderingen, at en væsentlig del af patienterne i CheckMate-816 modtager et andet kemoterapiregime end det der anvendes i Danmark, primært fordi fordelingen er forholdsvis ens i de to arme.

Det bemærkes, at nivolumab doseres vægtbaseret til andre indikationer i dansk klinisk praksis, herunder til adjuverende behandling af modermærkekræft og til metastatisk lungekræft. Ved ibrugtagning af nivolumab til den nærværende indikation i Danmark vil man forventeligt også anvende vægtbaseret dosering.

I dansk klinisk praksis anvendes der ikke *både* neoadjuverende og adjuverende behandling til samme patient, som det gør sig gældende for en mindre del af patienterne i CheckMate-816 (19,9 % og 31,8 % af patienterne i hhv. interventions- og komparatorarmen). Det er uklart, hvorfor en ca. 12 %-point større andel af patienterne i kemoterapiarmen modtog adjuverende kemoterapi i tillæg til den neoadjuverende kemoterapi, og i CheckMate-816 er årsagerne til igangsættelse af adjuverende behandling med kemoterapi ikke opsamlet. Det kan muligvis skyldes, at færre patienter i kemoterapiarmen opnåede komplet resektion (R0) og/eller komplet patologisk respons. Da flere patienter i kontrolarmen i CheckMate-816 modtager både neoadjuverende og adjuverende kemoterapi, kan den relative effektforskel i studiet være underestimeret sammenlignet med dansk praksis, hvor standardbehandlingen er adjuverende behandling alene, (og hvor der ikke anvendes *både* neoadjuverende og adjuverende behandling til samme patient). Forskellen er dog kun ca. 12 %-point, og overordnet er forholdet sandsynligvis af begrænset betydning for resultaternes overførbarehed.

2.3.3 Komparator

I dansk klinisk praksis er standarden adjuverende behandling med cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin. Neoadjuverende kemoterapi (samme regimer) er ikke standardbehandling i Danmark, men tilbydes til en lille del af patienterne, primært mhp. at gøre det kirurgiske indgreb mere skånsomt. Det kan fx være hos patienter med N0 sygdom og store tumorer, hvor der kan være meget tæt relation til eksempelvis thoraxvæggen. Patienter med PD-L1 \geq 50 % samt fravær af ALK-/EGFR-forandringer og med komplet resektion (R0) kan efter adjuverende kemoterapi tilbydes op til et års adjuverende behandling med atezolizumab. Patienter med sygdom i stadie IIIA tilbydes overvejende kemoradioterapi i dansk klinisk praksis [1,3,4].

Komparatoren i CheckMate-816 og i ansøgningen er forskellig fra standardbehandlingen i dansk klinisk praksis – de væsentligste forskelle gennemgås i Tabel 6 nedenfor.



Tabel 6. Forskelle mellem ansøgningens komparator og dansk klinisk praksis

Forskelle	Dansk praksis	Ansøgning (og CheckMate-816)	Medicinrådets vurdering
Timing af kemoterapi	Langt overvejende adjuverende behandling	Neoadjuverende behandling	Tilgængelig evidens tilsiger, at der ikke er signifikante forskelle (se afsnit 1.4), men adjuverende kemoterapi er mere veldokumenteret
Type af kemoterapi	Cis-/carboplatin + vinorelbin	Cis-/carboplatin + pemetrexed, gemcitabin, vinorelbin eller docetaxel (se Tabel 5)	Regimerne betragtes som ligeværdige (se afsnit 2.3.2).
Adjuverende atezolizumab	Patienter med R0, PD-L1 \geq 50 % uden recidiv på adjuverende kemoterapi kan få adjuverende atezolizumab	Der sammenlignes alene med neoadjuverende kemoterapi	Manglen på en sammenligning indeholdende adjuverende atezolizumab er problematisk, men der er væsentlige designforskelle på CheckMate-816 og IMpower010, som umuliggør dette (se Medicinrådets vurdering af komparator, nedenfor).
Behandling af stadie III-sygdom	Patienter med stadie III-sygdom tilbydes oftest ikke kirurgi (standardbehandlingen er kemoradioterapi [1,3,4])	Der er sandsynligvis en andel patienter, fx med N2-sygdom, som får neoadjuverende behandling og kirurgi, men som i Danmark ville få kemoradioterapi	Det er uklart, hvor stor en andel af patienterne det drejer sig om. Forskellen betyder sandsynligvis, at CheckMate-816 overestimerer effekten relativt til dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3.1)

De neoadjuverende kemoterapiregimer, der anvendes i CheckMate-816, gives i doser, der svarer til dansk klinisk praksis.

Medicinrådets vurdering af komparator

Som anført ovenfor er der forskelle mellem komparatoren i ansøgningen og dansk klinisk praksis. Hvad angår adjuverende atezolizumab er der væsentlige designforskelle mellem CheckMate-816 og IMpower010 (der undersøgte effekten af adjuverende atezolizumab), som betyder, at det ikke er muligt at foretage en indirekte sammenligning mellem hhv. neoadjuverende nivolumab + kemoterapi (CheckMate-816) og adjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende atezolizumab (IMpower010). De mest kritiske forskelle er, at patienterne i IMpower010 blev randomiseret *efter* operation, forudsat R0-status samt fravær af recidiv på den efterfølgende adjuverende kemoterapi. Patienterne i CheckMate-816 blev randomiseret *før* operation. Det betyder, at der dels er tale om mere selekterede patienter i IMpower010 men også, at tidspunkterne, hvorfra OS og DFS (IMpower010)/EFS (CheckMate-816) måles, er forskellige mellem de to studier. I CheckMate-816 opgøres OS og EFS fra et væsentligt tidligere tidspunkt end OS og DFS i IMpower010, og DFS og EFS er ikke direkte sammenlignelige effektmål. Ydermere er



adjuverende atezolizumab kun indiceret til patienter med PD-L1 $\geq 50\%$ med fravær af ALK-translokation og EGFR-mutation, mens neoadjuverende nivolumab er indiceret til patienter med PD-L1 $\geq 1\%$, uafhængigt af ALK- og EGFR-status. Som konsekvens er det ikke muligt at vurdere, om neoadjuverende nivolumab + kemoterapi er en bedre, tilsvarende eller ringere behandling end adjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende atezolizumab for patienter med PD-L1 $\geq 50\%$.

Dertil kommer forskellen i behandling af IIIA- og IIIB-sygdom (TNM version 8), som sandsynligvis betyder, at CheckMate-816 overestimerer effekten relativt til dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3.1). Forskelle, hvad angår timingen af kemoterapi (præ- versus postoperativ) og typen af platinbaseret kemoterapi (kombination med vinorelbin overfor de øvrige lægemidler i Tabel 5), er sandsynligvis i sig selv af begrænset betydning for vurderingen. Summen af forskelle mellem CheckMate-816's design, population samt komparator og den danske kliniske kontekst svækker resultaternes overførbarehed.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for EFS, pCR, OS, TTDM, EFS2, ORR samt en række kirurgiske endepunkter.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har inkluderet data for EFS, pCR, OS, TTDM samt udvalgte kirurgiske endepunkter.

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. EFS2, ORR og visse kirurgiske endepunkter i denne vurdering, fordi de øvrige effektmål anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning mellem neoadjuverende nivolumab + kemoterapi og neoadjuverende kemoterapi alene fra CheckMate-816. Ansøgningen præsenterer overvejende effektdata for både ITT-populationen samt for subgruppen af patienter med sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$.

Effektmålene EFS, TTDM og OS er undersøgt ved Kaplan-Meier-estimatoren, og hazard ratioer (HR) med tilhørende 95 % konfidensinterval er estimeret i stratificerede Cox proportional hazards-modeller.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Den direkte sammenligning i CheckMate-816 og de anvendte analysemetoder kan ligge til grund for vurderingen. I tilfælde, hvor der i ansøgningen både er effektdata fra ITT-populationen og subgruppen af patienter med sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$, præsenterer Medicinrådet kun resultater for subgruppen svarende til EMAs indikation.



Der henvises til ansøgningen og Forde et al. 2022 [19] for yderligere resultater for ITT-populationen.

Oversigt over effektestimater

Table 7. Oversigt over centrale estimater for effekt og sikkerhed fra CheckMate-816

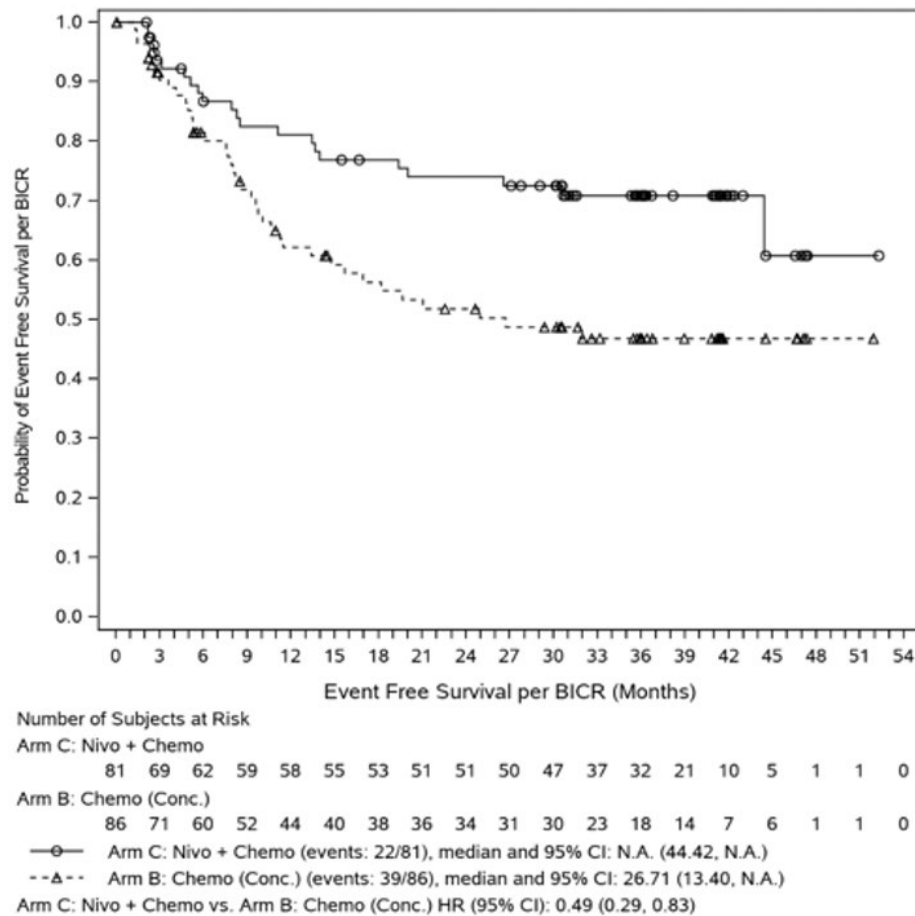
Effektmål ¹	Nivolumab + kemoterapi (N = 81)	Kemoterapi (N = 86)	Forskel
EFS, antal events (%) og median (mdr.)	22 (27,2 %) IN [44,4; IN]	39 (45,3 %) 26,7 [13,4; IN]	HR: 0,49 [0,29; 0,83]
OS, antal dødsfald (%) og median (mdr.)	13 (16 %) IN [IN; IN]	29 (33,7 %) IN [IN; IN]	HR: 0,43 [0,22; 0,83]
pCR-rate, %	32,1 % [22,2; 43,4]	2,3 % [0,3; 8,1]	29,8 %-point [19,0; 40,7]
Sikkerhed (hændelser uanset årsag)	N = 176	N = 176	
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	19 (11)	17 (10)	
Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	76 (43)	79 (45)	

IN = ikke nået. ¹ Effektdata er fra patienter indeholdt i EMAs indikation (stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 1 %) – tilsvarende effektestimater for ITT-populationen er vist i Bilag 7.2, ² Sikkerhedsdata er fra alle patienter, som modtog mindst en dosis af intervention eller komparator.

2.4.2 EFS (event-free survival)

Det primære effektmål EFS defineres som tid fra randomisering til første dokumenteret sygdomsprogression før kirurgi (som forhindrer resektion), recidiv eller død uanset årsag. Ansøger henviser til en FDA-vejledning for ansøgninger om markedsføringstilladelse omhandlende onkologiske endepunkter, hvori anvendelse af EFS angives som et acceptabelt primært effektmål under visse omstændigheder [22].

I subgruppen med sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 1 % var der ved 41,4 mdr. median opfølgning indtruffet alt 22 events i interventionsarmen (n = 81) sammenlignet med 39 i komparatorarmen (n = 86). Median EFS for nivolumab + kemoterapi var ikke nået (IN mdr. [44,4; IN]), mens median EFS for kemoterapi-armen var 26,7 mdr. [13,4; IN]. HR for EFS var 0,49 [0,29; 0,83] (Figur 2) for intervention vs. komparator.



Figur 2. EFS i subgruppen af patienter med stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 1 % (CheckMate-816)

I en subgruppeanalyse iht. sygdomsstadie for patienter med PD-L1 \geq 1 % var HR for EFS for stadie IB til II- vs. IIIA-sygdom hhv. 0,62 [0,24; 1,62] og 0,34 [0,18; 0,65] for nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. For patienter med sygdom i stadie IB-II var median EFS ikke nået hverken for nivolumab + kemoterapi eller kemoterapi alene. For patienter med sygdom i stadie IIIA var median EFS ikke nået for nivolumab + kemoterapi, mens medianen var 16,9 mdr. for kemoterapi alene. Da der er tale om meget små subgrupper, som inkluderer patienter med IB-sygdom – der ikke er indeholdt i indikationen – bør resultaterne tolkes med varsomhed. Disse subgrupperesultater stammer fra EPAR [14].

Medicinerådets vurdering af EFS

Neoadjuverende nivolumab + kemoterapi reducerer risikoen for progression (før kirurgi), recidiv eller død uanset årsag sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Der er væsentlige usikkerheder ift. overførbareheden af resultaterne herunder, at studiepopulationen i CheckMate-816 på nogle parametre afviger fra den danske patientpopulation (se afsnit 2.3.1), at dansk klinisk praksis er adjuverende behandling fremfor neoadjuverende (se afsnit 2.3.1 og 2.3.3), og at der er forholdsvis få patienter i sammenligningen (hhv. n = 81 og n = 86). Særligt det forhold, at der forventeligt er en væsentlig andel stadie III-patienter i studiet, som man i Danmark ikke ville behandle kirurgisk, medfører usikkerhed. Det er mest sandsynligt, at disse usikkerheder vil



resultere i en mindre effekt af tillæg af nivolumab på EFS ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis.

Danske tal fra Aarhus Universitetshospital viser, at median DFS hos post-operative patienter, som ganske vist havde stadium IB-III-sygdom, ligger på 37,8 mdr., og 3-års DFS-raten ligger omkring 50 % ([23], se Bilag 0). EFS-resultaterne i CheckMate-816 er opgjort fra et tidligere tidspunkt i sygdomsforløbet (før operation), men inkluderer til gengæld patienter, som havde progression før operationen (se Tabel 8). Overordnet taler det for overførbareheden af resultaterne fra CheckMate-816, at estimaterne for EFS for kontrol-armen placerer sig på niveau med danske *real-world* data for en lignende patientpopulation.

2.4.3 TTDM (*time to distant metastasis*)

TTDM defineres som tid fra randomisering til første dokumentation af en fjernmetastase eller død uanset årsag. Hændelser, der indgår i TTDM, vil også være opgjort i EFS, men TTDM repræsenterer specifikt progressions-/recidivhændelser, som er forbundet med en ringere prognose (dvs. dissemineret sygdom).

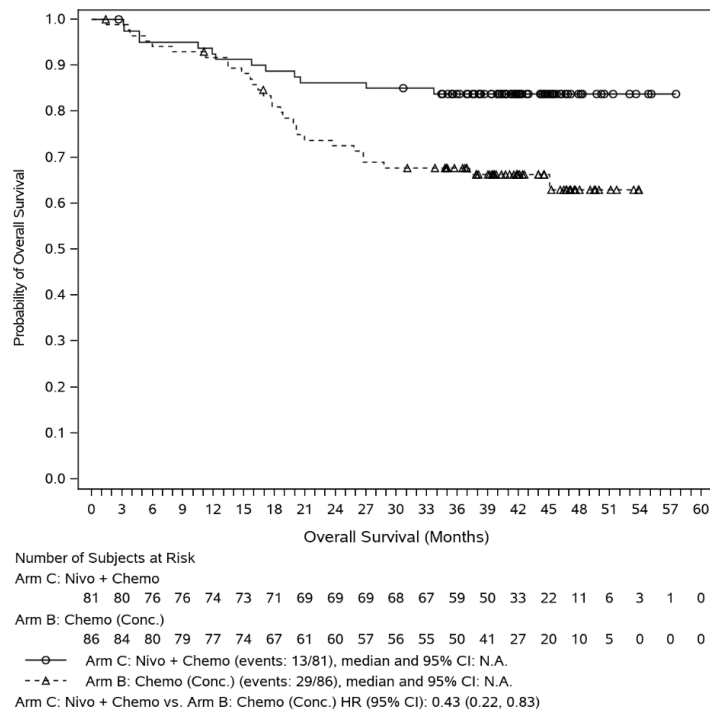
I subgruppen med sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 ≥ 1 % var der ved 41,4 mdr. median opfølgning indtruffet alt 16/81 events i interventionsarmen sammenlignet med 35/86 i komparatorarmen. Median TTDM for nivolumab + kemoterapi var ikke nået (IN mdr. [44,4; IN]). Median TTDM for kemoterapi-armen var heller ikke nået (IN mdr. [18,3; IN]). HR for TTDM var 0,40 [0,22; 0,72] for intervention vs. komparator.

Medicinerådets vurdering af TTDM

Neoadjuverende nivolumab + kemoterapi reducerer risikoen for fjernmetastaser eller død uanset årsag sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Der gælder de samme usikkerheder for TTDM som for EFS (afsnit 2.4.2).

2.4.4 Overlevelse

I subgruppen med sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 ≥ 1 % var der ved 41,4 mdr. median opfølgning indtruffet alt 13 (16,0 %) dødsfald i interventionsarmen (n = 81) sammenlignet med 29 (33,7 %) i komparatorarmen (n = 86). Median OS var hverken nået for nivolumab + kemoterapi eller for kemoterapi. HR for OS var 0,43 [0,22; 0,83] (Figur 3) for intervention vs. komparator.



Figur 3. OS i subgruppen af patienter med stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 1 % (CheckMate-816)

Medicinerådets vurdering af OS

Neoadjuverende nivolumab + kemoterapi reducerer risikoen for død sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Efter 41,4 mdrs. opfølgning var der 17,7 %-point flere patienter i live i nivolumab + kemoterapi-gruppen.

Der gælder de samme usikkerheder for OS som for EFS (afsnit 2.4.2). De primære usikkerheder vedrørende overførbare resultater skyldes forskelle i studiepopulationen sammenlignet med den forventede danske patientpopulation ved evt. ibrugtagning (afsnit 2.3), herunder at en del af studiepopulationen ikke ville blive betragtet som kandidater til kirurgi i dansk klinisk praksis. Særligt for OS er resultaterne baseret på relativt få hændelser (13 for nivolumab + kemoterapi og 29 for kemoterapi).

Overlevelsen for kemoterapi-armen i CheckMate-816, fx. efter 36 måneder, er på niveau (ca. 60-70 %) med overlevelsen hos danske patienter med NSCLC i tilsvarende sygdomsstadier efter definitiv kirurgi (+ evt. adjuverende kemoterapi) [1].

2.4.5 pCR (patologisk komplet respons)

Patologisk komplet respons (pCR) defineres ved komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet. Der findes evidens, som indikerer, at pCR kan være prædiktiv for OS i NSCLC [24,25], men sammenhængen er mindre velbelyst end indenfor andre områder, såsom brystkræft.

I alt 32,1 % [22,2; 43,4] af patienterne (sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 1 %) behandlet med nivolumab + kemoterapi opnåede pCR, sammenlignet med 2,3 % [0,3; 8,1] af patienter behandlet med kemoterapi alene.



Medicinrådet vurdering af pCR

I CheckMate-816 gav tillæg af neoadjuverende nivolumab til neoadjuverende kemoterapi en øgning i pCR-raten på 29,8 %-point [19,0; 40,7]. Der gælder de samme usikkerheder for resultaterne vedr. pCR som for EFS (afsnit 2.4.2).

2.4.6 Kirurgiske effektmål

En relevant bekymring ved anvendelse af neoadjuverende behandling, herunder ved potentielt at ændre nuværende praksis (adjuverende behandling) er, at progression og/eller komplikationer under den neoadjuverende behandling forsinket/forhindrer den potentielt kurative kirurgiske behandling. Derfor er en række deskriptive kirurgiske endepunkter fra CheckMate-816 gennemgået nedenfor i Tabel 8. Medicinrådet har efterspurgt opgørelse specifikt for den subgruppe af patienter, der er indeholdt i indikationen (stadie II-IIIa, PD-L1 ≥ 1 %), men dette har ansøger ikke kunnet levere. Data er derfor opgjort på ITT-populationen.

Tabel 8. Kirurgiske effektmål – ITT-populationen (CheckMate-816)

	Nivolumab + kemoterapi (N = 179)	Kemoterapi (N = 179)
Patienter, som fik udført definitiv kirurgi ¹ , n (%)	149 [83,2]	135 [75,4]
Tid fra sidste neoadjuvante dosis til kirurgi, median i uger (IQR)	5,3 [4,6; 6,0]	5,0 [4,6; 5,9]
Patienter med aflyst definitiv kirurgi, n (%)	28 [15,6]	37 [20,7]
Progression	12 [6,7]	17 [9,5]
Uønskede hændelser	2 [1,1]	1 [0,6]
Andet ²	14 [7,8]	19 [10,6]
Patienter med forsinket kirurgi ^{3,4} , n (%)	31 [20,8]	24 [17,8]
Forsinkelse af kirurgi, median i uger (IQR)	2,0 [0,6; 3,0]	2,4 [1,0; 3,7]
Varighed af det kirurgiske indgreb ⁵ , median i minutter (IQR)	185,0 [133; 260]	213,5 [150; 283]
Komplethed af resektion ⁴ , n (%)		
R0 (ingen resttumor)	124 [83,2]	105 [77,8]
R1 (mikroskopisk resttumor)	16 [10,7]	21 [15,6]
R2 (makroskopisk resttumor)	5 [3,4]	4 [3,0]
Rx (resttumor ikke vurderet)	4 [2,7]	5 [3,7]
Indlæggelsestid ifbm. kirurgi, median i dage (IQR)	10,0 [7,0; 14,0]	10,0 [7,0; 15,0]

Forkortelser: IQR = interquartile range.

¹ Data for definitiv kirurgi er ikke afrapporteret for n = 2 (nivolumab + kemoterapi) og n = 7 (kemoterapi).

² Andre årsager: patienters fravalg af operation (n = 9 for nivolumab + kemoterapi og n = 8 for kemoterapi), tilbagetrækning af samtykke (n = 3 patienter for kemoterapi), COVID-19 n = 1 (kemoterapi), forværret lungefunktion (n = 2 for nivolumab + kemoterapi og n = 4 for kemoterapi) og fravær af resektabilitet (n = 2 for nivolumab + kemoterapi og n = 2 for kemoterapi).

³ Patienter med > 6 uger fra sidste dosis af neoadjuverende behandling til kirurgi.

⁴ Nævner er baseret på patienter, der fik udført definitiv kirurgi (n = 149 for nivolumab + kemoterapi og n = 135 for kemoterapi).

⁵ Variablen er baseret på data fra n = 122 og n = 121 for hhv. nivolumab + kemoterapi og kemoterapi.



2.4.7 Medicinrådet vurdering af kirurgiske effektmål

Data fra CheckMate-816 tyder ikke på, at tillæg af nivolumab forsinker eller forhindrer den planlagte kirurgi sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Der er ikke noget, som tyder på, at tillæg af nivolumab forringer mulighederne for og resultaterne af kirurgi. Ca. 20 % af patienterne når imidlertid ikke frem til kirurgi på tværs af de to arme, hvilket er en større andel end i dansk praksis. Det er sandsynligt, at en større andel af patienterne ville være nået frem til kirurgi, hvis behandlingen, med eller uden nivolumab, havde været givet postoperativt – som er nuværende dansk praksis – fremfor præoperativt (blandt gruppen af patienter, som ville være kandidater til resektion i Danmark).

Medicinrådet noterer sig, at det vigtige kirurgiske mål, resektion af al tumorvæv (R0), kun opnås hos ca. 80 % af patienterne, hvilket er lavere end ventet baseret på danske erfaringer. Dette indikerer en mindre konservativ kirurgisk tilgang i CheckMate-816 sammenlignet med dansk praksis – herunder at en ukendt andel IIIA-patienter får foretaget resektion i studiet, som man i Danmark ville vurdere bedre egnede til kemoradioterapi fremfor kirurgi.

2.4.8 Livskvalitet

I CheckMate-816 blev patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EQ-5D-3L. Spørgeskemaerne blev administreret ved baseline, ved dag 1 i hver cyklus af den neoadjuverende behandling (umiddelbart før administration) og ca. 30 og 70 dage efter sidste administration af neoadjuverende, typisk hhv. før og efter operation. Efterfølgende blev spørgeskemaet administreret ca. hver 3. måned (livskvalitetsdata fra denne fase af studiet er ikke vist).

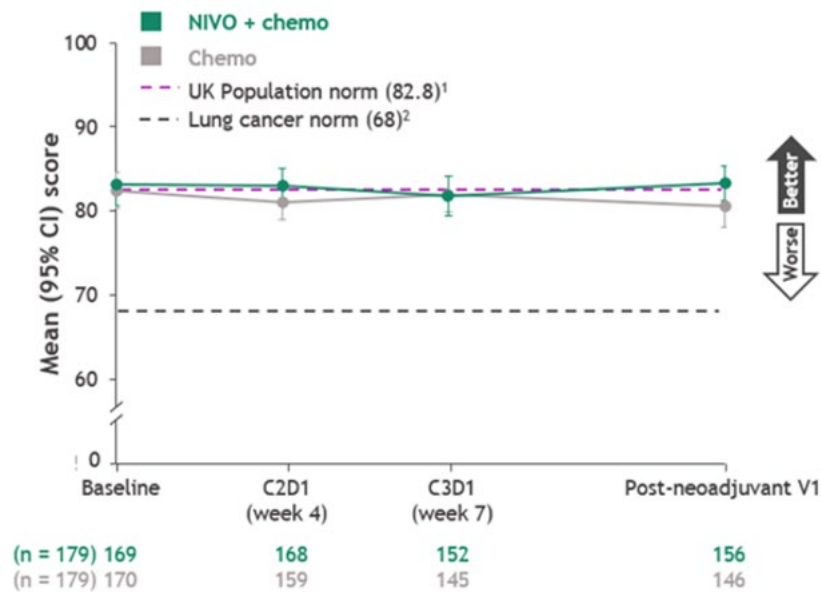
Der ses et mindre fald i responsraterne for EQ-5D-3L fra baseline til senere opfølgningstidspunkter. Ved baseline udfyldte ca. 95 % af patienterne spørgeskemaet. Dette faldt moderat efter endt neoadjuverende behandling til en responsrate på ca. 80-90 % for resterende opfølgningstidspunkter.

Data stammer fra udtræk fra oktober 2021, hvor median opfølgning for ITT-populationen var 29,5 måneder.

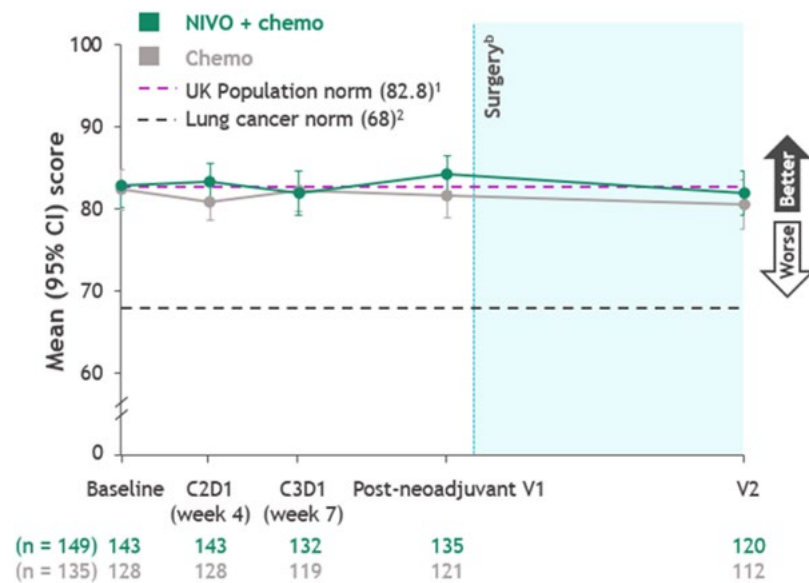
2.4.9 EQ-VAS

EQ-5D-3L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. EQ-5D-3L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred). I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres målinger fra EQ-VAS.

I Figur 4 og Figur 5 nedenfor ses resultater for livskvalitet opgjort med EQ-VAS fra CheckMate-816.



Figur 4. EQ-VAS-resultater fra CheckMate-816 før kirurgi (ITT-population). Det bemærkes, at den referenceværdi, der angives for lungekræftpatienter i Storbritannien, gælder for patienter med fremskreden sygdom (ikke tidlig NSCLC). ¹[26], ²[27].



Figur 5. EQ-VAS-resultater fra CheckMate-816 før og efter kirurgi (kun patienter som gennemførte kirurgi). Det bemærkes, at den referenceværdi, der angives for lungekræftpatienter i Storbritannien, gælder for patienter med fremskreden sygdom (ikke tidlig NSCLC). ¹[26], ²[27].

Medicinerådets vurdering af EQ-VAS

Livskvalitet målt med EQ-VAS var stabil og sammenlignelig for patienter behandlet med nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene.



Medicinrådet konstaterer, at der ikke er noget, som taler for, at behandling med nivolumab + kemoterapi påvirker patienternes livskvalitet negativt set i forhold til behandling med kemoterapi alene.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

I CheckMate-816 er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Gradering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 (CTCAE).

Der er i ansøgningen indsendt resultater for bl.a. antal uønskede hændelser (alvorlige og grad ≥ 3) samt antal uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør. Der er desuden indsendt data for hændelsernes type og alvorlighed.

Ansøger har foretaget sammenligning af sikkerhed for patientpopulationen bestående af patienter, der uanset PD-L1-status har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator. Data for sikkerhed er i ansøgningen afleveret deskriptivt. Der er ikke foretaget en formel statistisk analyse. Al sikkerhedsdata tager afsæt i dataudtræk fra oktober 2022, hvor den mediane opfølgning for ITT-populationen var 41,4 mdr. Alle patienter i sikkerhedsdatasættet har været ophørt med behandlingen i ≥ 18 måneder.

Medicinrådet accepterer data for sikkerhed baseret på data for alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status og sygdomsstadie, da dette giver et større antal eksponerede, og idet frekvensen og typen af uønskede hændelser ikke forventes at være påvirket af disse variable.

2.5.1 Samlede estimater for sikkerhed

Tabel 9 nedenfor viser forekomsten af uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og hændelser, der medførte behandlingsophør (både uønskede hændelser uanset årsag og behandlingsrelaterede hændelser). Desuden vises behandlingsrelaterede dødsfald og kirurgi-relaterede uønskede hændelser.

Tabel 9. Samlede estimater vedr. sikkerhed fra CheckMate-816

Hændelse, n (%)	Nivolumab + kemoterapi (N = 176)		Kemoterapi (N = 176)	
	Alle	Grad 3-4	Alle	Grad 3-4
Uønskede hændelser uanset årsag				
Alle ¹	165 (94)	76 (43)	173 (98)	79 (45)
Medførte behandlingsophør	18 (10)	10 (6)	20 (11)	7 (4)
Alvorlige hændelser	30 (17)	19 (11)	24 (14)	17 (10)



Hændelse, n (%)	Nivolumab + kemoterapi (N = 176)		Kemoterapi (N = 176)	
	Alle	Grad 3-4	Alle	Grad 3-4
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser				
Alle	147 (84)	63 (36)	159 (90)	67 (38)
Medførte behandlingsophør	18 (10)	10 (6)	17 (10)	6 (3)
Alvorlige hændelser	21 (12)	15 (8)	18 (10)	14 (8)
Dødsfald ^{2,5}		0		3 (2)
Kirurgi-relaterede uønskede hændelser ^{3,4}				
Alle	67 (45)	17 (11)	66 (49)	20 (15)

Der vises hændelser fra første dosis neoadjuverende behandling og op til 100 dage efter sidste dosis.

¹ Uønskede hændelser defineret ved højeste CTCAE grad i $\geq 10\%$ af alle behandlede patienter.

² Nævner baseret på andel, som gennemgik definitiv kirurgi (N = 149 for nivolumab + kemoterapi og N = 135 for kemoterapi).

³ Inkluderer hændelser op til 90 dage efter kirurgi.

⁴ Kirurgi-relaterede dødsfald blev rapporteret hos n = 2 patienter i nivolumab + kemoterapi-armen (en lungeemboli og en aortaruptur). Investigator vurderer disse som værende urelaterede til den medicinske behandling.

⁵ Behandlingsrelaterede dødsfald i kemoterapi-armen (n = 3) var pancytopeni, diarré og nyresvigt (samme patient), enterokolitis og pneumoni.

2.5.2 Fordeling af hændelsestyper

I Tabel 10 nedenfor vises grad 3-4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som forekom i mindst to patienter.

Tabel 10. Grad 3-4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser

Hændelse, n (%)	Nivolumab + kemoterapi (N = 176)		Kemoterapi (N = 176)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Nedsat antal hvide blodlegmer	■	■	■	■
Neutropeni	■	■	■	■
Febril neutropeni	■	■	■	■
Anafylaktisk reaktion	■	■	■	■
Astheni	■	■	■	■
Nedsat appetit	■	■	■	■
Hyperglykæmi	■	■	■	■



Hændelse, n (%)	Nivolumab + kemoterapi (N = 176)		Kemoterapi (N = 176)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Hyponatriæmi	■	■	■	■
Myelosuppression	■	■	■	■
Makulopapuløst udslæt	■	■	■	■
Opkast	■	■	■	■
Nedsat antal hvide blodlegmer	■	■	■	■
Diarré	■	■	■	■
Leukopeni	■	■	■	■
Forstoppelse	■	■	■	■
Nedsat antal blodplader	■	■	■	■

Der vises grad 3-4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som forekom hos mindst to patienter. Hændelser er opgjort fra første dosis neoadjuverende behandling og op til 100 dage efter sidste dosis.

En særlig bekymring ved anvendelse af PD-(L)1-hæmmer er risikoen for alvorlige immunmedierede bivirkninger. I Tabel 11 nedenfor gennemgås de immunmedierede uønskede hændelser, der blev observeret i CheckMate-816 (uanset årsag).

Tabel 11. Immunmedierede uønskede hændelser

Hændelse, n (%)	Nivolumab + kemoterapi (N = 176)		Kemoterapi (N = 176)	
	Alle	Grad 3-4	Alle	Grad 3-4
Udslæt	■	■	■	■
Hypersensitivitet/infusionsreaktion	■	■	■	■
Pneumonitis	■	■	■	■
Binyrebarkinsufficiens	■	■	■	■
Hypophysitis	■	■	■	■
Hypothyreose/thyreoidit	■	■	■	■
Hyperthyreose	■	■	■	■
Diabetes mellitus	■	■	■	■

Hændelser er opgjort fra første dosis neoadjuverende behandling og op til 100 dage efter sidste dosis [19].



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Baseret på sikkerhedsdata fra CheckMate-816 har tillæg af nivolumab til neoadjuverende platinbaseret kemoterapi begrænset betydning for den samlede toksicitet. Der var ikke væsentlige forskelle på antallet af uønskede hændelser, SAEs eller hændelser, der førte til behandlingsophør. Det er bemærkelsesværdigt, at tillæg af nivolumab til kemoterapi ikke resulterer i flere bivirkninger end kemoterapi alene. Det kan være fordi, patienterne er i forholdsvis god helbredstilstand og/eller grundet den korte behandlingsvarighed (tre administrationer). Data indikerer heller ikke, at tillæg af nivolumab forsinket eller forhindrer den planlagte kirurgi, eller at det resulterer i øget forekomst af kirurgiske komplikationer, sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene.

Som ventet sås der flere immunmedierede uønskede hændelser hos patienter behandlet med nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Langt hovedparten af disse uønskede hændelser var dog < grad 3. Mindre alvorlige hændelser, særligt af længerevarende eller kronisk karakter, hvilket ofte er tilfældet for immunmedierede bivirkninger, kan være til stor gene for patienterne. Dette er væsentligt i kontekst af en neoadjuverende tillægsbehandling til en patientgruppe, hvor 30-40 % af patienterne forventes at være kurerede for deres kræftsygdom efter resektion og (neo)adjuverende kemoterapi.

Medicinrådet noterer sig, at CHMP fremhæver, at bivirkningerne ved nivolumab i CheckMate-816 overordnet er konsistente med post-marketing sikkerhedsdata for nivolumab.

3. Diskussion

Intervention- og komparator-populationerne i CheckMate-816 er forholdsvis balancerede. Sammenlignelige andele – og > 98 % af patienterne i de to grupper – modtog den behandling, de blev randomiseret til. Andelen af patienter, der ophørte med behandlingen, var også sammenlignelig på tværs af de to grupper, dog gennemførte lidt flere patienter definitivt kirurgi i nivolumab + kemoterapi-armen (N = 149) sammenlignet med kemoterapi alene (N = 135). Der er dog flere usikkerheder vedrørende overførbareheden af CheckMate-816's resultater, som gennemgås nedenfor.

- En stor del af de patienter, som får recidiv, vil overgå til førstelinjebehandling for uheldelig sygdom. Her vil de jf. aktuel praksis i Danmark få tilbudt behandling med en checkpoint-hæmmer som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer, at der er begrænset evidens for genbehandling med immunterapi, og at det er sandsynligt, at effekten af immunterapi vil være mindre hos patienter ved eventuel genbehandling [28,29]. Ovenstående observeres i CheckMate-816. Patienter med PD-L1 ≥ 1 % i kontrolarmen fik hyppigere immunterapi som efterfølgende systemisk behandling end patienter i interventionsarmen (hhv. ca. [redacted] vs. ca. [redacted]), mens patienter med PD-L1 ≥ 1 % i interventionsarmen hyppigere fik kemoterapi end patienter i kontrolarmen (hhv. ca. [redacted] vs. ca. [redacted]). Medicinrådet bemærker, at andelen af patienter i kontrolarmen,



som efterfølgende får immunterapi, forekommer lidt lav sammenlignet med nuværende dansk praksis.

Hvis man ser bort fra muligheden for genbehandling med immunterapi, vil flertallet af patienter, som har fået neoadjuverende behandling med nivolumab, være kandidater til platinbaseret kemoterapi i førstelinjebehandling for uheldelig sygdom, hvilket udgør en mindre effektiv behandling end immunterapi [30]. Beslutning om eventuel genbehandling er en lægefaglig vurdering, som bør forudgås af ny PD-L1-analyse.

Teoretisk kunne patienter med PD-L1 $\geq 50\%$ være kandidater til adjuverende immunterapi efter at have fået neoadjuverende nivolumab. Neoadjuverende nivolumab er som tillæg til neoadjuverende kemoterapi. Adjuverende atezolizumab forudsætter, jf. indikationen, forudgående adjuverende kemoterapi. Der er ikke god evidens for effekt af at give både neo- og adjuverende kemoterapi. Der er heller ikke evidens for effekt af adjuverende atezolizumab efter forudgående immunterapi som neoadjuverende behandling (IMpower010 ekskluderede patienter, som tidligere havde fået checkpoint immunterapi). I fravær af evidens vurderer Medicinrådet, at patienter, som får neoadjuverende behandling, ikke skal tilbydes adjuverende behandling efter operation.

- På en række parametre adskiller studiepopulationen i CheckMate-816 sig fra den danske patientpopulation, herunder hvad angår køn og performance status og fordeling af sygdomsstadier. Desuden adskiller studiets design sig markant fra dansk klinisk praksis hvad angår timingen af kemoterapi (præ-/perioperativt fremfor postoperativt), valg af kemoterapiregimer, typen af resektion og fravær af sammenligning med adjuverende atezolizumab, som er dansk standardbehandling for patienter med PD-L1 $\geq 50\%$. Den væsentligste forskel for overførbareheden af resultaterne er, at ca. 67 % af patienterne i subgruppen med PD-L1 $\geq 1\%$, stadie II-III A, har sygdom i stadie III A, hvoraf en forventeligt stor andel ikke vil blive betragtet som kandidater til kirurgi i dansk klinisk praksis. Dette kan betyde, at den relative effekt af nivolumab overestimeres sammenlignet med dansk praksis, hvor kun en mindre andel af patienter med stadie III A (og kun ganske få patienter med fx N2-sygdom) vil få foretaget definitiv kirurgi jf. gældende retningslinjer [1,3,4]. CheckMate-816 belyser ikke, om neoadjuverende nivolumab og kirurgi er en bedre behandling end konkurrent kemoradioterapi for subgruppen af patienter med stadie III A, for hvem sidstnævnte er standardbehandling i Danmark.

Øvrige forskelle og deres potentielle betydning for fortolkning af resultaterne fremgår af afsnit 2.3.

- Det giver ophav til væsentlig statistisk usikkerhed for alle estimater for effekt, at den samlede stikprøvestørrelse for den relevante population er relativt lille ($n = 81$ for nivolumab + kemoterapi og $n = 86$ for kemoterapi). Dette er mest udtalt for endepunkter, hvor der er relativt få hændelser, fx for overlevelse.

Data fra CheckMate-816 tyder ikke på, at tillæg af nivolumab forsinket eller forhindrer den planlagte kirurgi sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Det er dog sandsynligt, at en større andel af patienterne ville være nået frem til kirurgi, hvis behandlingen, med eller uden nivolumab, havde været givet postoperativt – som er



nuværende dansk praksis – fremfor præoperativt. Til gengæld får en større andel af patienterne kemoimmunterapi ved præoperativ behandling, og de eksponeres tidligere, end hvis den først gives postoperativt. Det er uklart, om dette kan opveje, at nogle patienter ikke når frem til operationen. CheckMate-816 belyser ikke denne problemstilling. CheckMate-816 viser, at tillæg af nivolumab til neoadjuverende kemoterapi er forbundet med en overlevelsesgevinst for patienter med NSCLC stadie II-III A og PD-L1 ekspresion ≥ 1 %. Studiet belyser imidlertid ikke, om neoadjuverende behandling med kemoimmunterapi samt kirurgi er bedre end kurativt intenderet kemoradioterapi, der er standardbehandling for patienter med sygdom i stadie III A i Danmark. Patienter med stadie III A udgør ca. 67 % af studiepopulationen (i subgruppen med sygdom i stadie II-III A og PD-L1 ≥ 1 %) og driver en del af den observerede effekt på EFS (se afsnit 2.4.2). De forskelle, der er mellem CheckMate-816 og dansk praksis, både hvad angår design og studiepopulation, gør det vanskeligt at vurdere resultaternes overførbarehed (se beskrivelse i afsnit 2.3).



4. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021. 2021; Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2022/09/Årsrapport-2021offentlig.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2019-2020 [internet]. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/Årsrapport-20192020_netudgave.pdf
3. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Lungecancer – Kirurgisk behandling [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2020/05/DLCG_Kirurgisk-behandling_v.2.0_AdmGodk150520.pdf
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft. 2021;(december).
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG_Adj_beh_ikke_småcellet_lungekræft_v2.1_AdmGodk071221.pdf
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. atezolizumab til adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Medicinrådet [internet]. 2023;0–78. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/emplgcu4/medicinraadets-anbefaling-vedr-atezolizumab-til-adjuverende-behandling-af-nsclc-vers-1-0-x.pdf>
7. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG_pall_beh_ikke_småcellet_lungekræft_v3.0_AdmGodk071221.pdf
8. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>
9. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
10. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
11. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2022. Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2023/06/Årsrapport-2022-DLCR-offentlig.pdf>
12. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
13. DLCG. Dansk Lunge Cancer Register Årsrapport 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: www.lungecancer.dk
14. CHMP. EMA EPAR (Assessment report) - EMEA/H/C/003985/II/0117. 2023;31(May).
15. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2015; Tilgængelig fra: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011430>
16. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* [internet]. 2009;4(11):1380–8. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca>



17. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3138–45.
18. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [internet]. 2017;28(Supplement 4):iv1–21. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
19. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–85.
20. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G V., Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol*. 2008;
21. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344–57.
22. Brown CS, Scott RA, Sridharan M, Rabinstein AA. Real-world utilization of andexanet alfa. *Am J Emerg Med* [internet]. 2020;38(4):810–4. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.12.008>
23. Meldgaard P. EP03.01-015 Disease-Free Survival and Clinical Characteristics in Early-Stage NSCLC Patients From a Danish Cohort. *J Thorac Oncol* [internet]. 2022;17(9):S243–4. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086422007511>
24. Ren S, Xu A, Lin Y, Camidge DR, Di Maio M, Califano R, et al. A narrative review of primary research endpoints of neoadjuvant therapy for lung cancer: Past, present and future. *Translational Lung Cancer Research*. 2021.
25. Nadler E, Vasudevan A, Wentworth C, Robert N, Penrod JR, Fiore J, et al. Real-world relationship of early endpoints to survival endpoints in patients with resectable non-small-cell lung cancer. *Futur Oncol*. 2023;
26. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D. *Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D*. 2014.
27. Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antras L, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):311–23.
28. Cai Z, Zhan P, Song Y, Liu H, Lv T. Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(8):1555–66.
29. OA15.06 - Rodríguez-Abreu et al. Pooled Analysis of Outcomes With Second-Course Pembrolizumab Across 5 Phase 3 Studies of Non-Small-Cell Lung Cancer. I: WCLC. 2022.
30. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;37(7):537–46. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand

Lotte Holm Land
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Anja Pagh
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Svetlana Borissova
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Amal Durakovic
Overlæge

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Steen Riisgaard de Blanck
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Peter Licht
Overlæge, klinisk professor

Inviteret af formanden

Finn Klausen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Lisbeth Søbæk Hansen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Daniela Zitnjak
Overlæge

Region Sjælland

Nina Hannover Bjarnason
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Christa Haugaard Nyhus (tidligere
formand)
Overlæge

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi



6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. november 2023	Godkendt af Medicinrådet.



7. Bilag

7.1 Baselinekarakteristika for subgruppen med sygdomsstadie II-III A og PD-L1 ≥ 1 %

Tabel 12. Baselinekarakteristika for subgruppen af patienter i CheckMate-816 med sygdomsstadie II-III A og PD-L1 ≥ 1 % (svarende til EMA-indikationen)

	Nivolumab + platinbaseret kemoterapi (n = 81)	Platinbaseret kemoterapi (n = 86)
Median alder, år	64,0	65,5
Andel ≥ 65 år, n (%)	37 (45,7)	46 (53,5)
Kvinder, n (%)	19 (23,5)	24 (27,9)
Region		
Nordamerika	14 (17,3)	21 (24,4)
Europa	18 (22,2)	11 (12,8)
Asien	45 (55,6)	49 (57,0)
Øvrige	4 (4,9)	5 (5,8)
ECOG performance status		
0	59 (72,8)	62 (72,1)
1	22 (27,2)	24 (27,9)
Sygdomsstadie		
IIA	13 (16,0)	19 (22,1)
IIB	12 (14,8)	11 (12,8)
IIIA	56 (69,1)	56 (65,1)
Histologi		
Planocellulær	42 (51,9)	47 (54,7)
Non-planocellulær	39 (48,1)	39 (45,3)
Rygehistorik		
Nuværende/tidligere	72 (88,9)	77 (89,5)
Aldrig	9 (11,1)	8 (9,3)
Missing	0	1 (1,2)



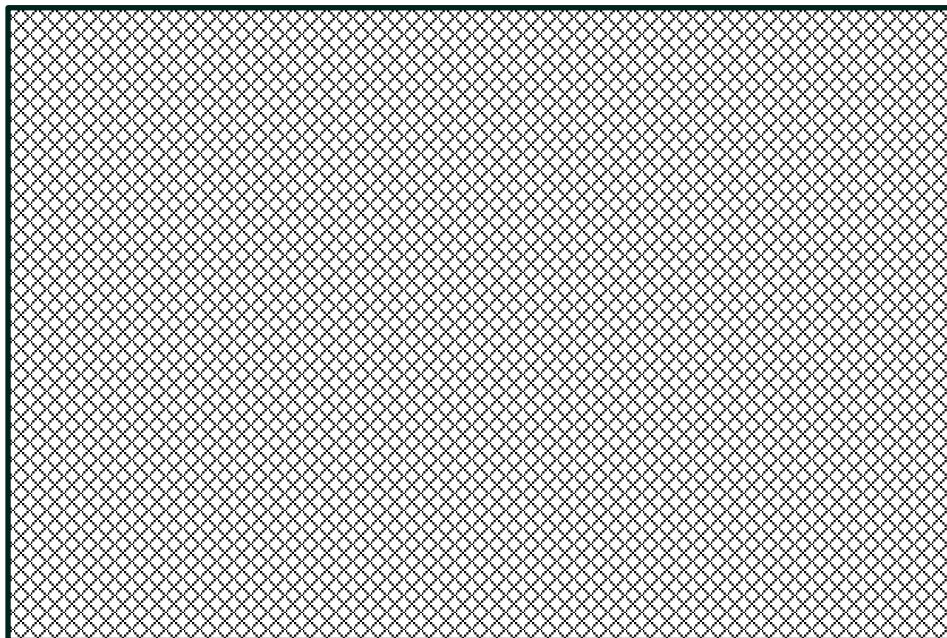
7.2 Centrale effektestimater fra CheckMate-816 for ITT-populationen

Tabel 13. Oversigt over centrale estimater for effekt fra CheckMate-816 (ITT-population [stadie IB-IIIa, uanset PD-L1-status], data cut-off oktober 2022)

Effekt mål ¹	Nivolumab + kemoterapi (N = 179)	Kemoterapi (N = 179)	Forskel
EFS, antal events (%) og median (mdr.)	69 (38,5 %) IN [31,6; IN]	88 (49,2 %) 21,1 [14,8; 42,1]	HR: 0,68 [0,49; 0,93]
OS, antal dødsfald (%) og median (mdr.)	44 (24,6 %) IN [IN; IN]	67 (37,4 %) IN [46,8; IN]	HR: 0,62 [0,42; 0,90]
pCR-rate, %	24,0 %	2,2 %	21,6 %-point OR: 13,9 [99 % CI: 3,49; 55,8]

IN = Ikke nået.

7.3 DFS Kaplan-Meier-estimater for danske patienter med tidlig NSCLC (stadium IB-III)



Figur 6. DFS for patienter med stadium IB-III-sygdom fra 2010-2018, behandlet på Aarhus Universitetshospital. Kaplan-Meier-plottet er ikke publiceret, men registerudtrækket er beskrevet i [23], hvor medianestimaterne også fremgår.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk