

Medicinrådets vurdering vedrørende nivolumab til behandling af planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. maj 2021
------------------	--------------

Dokumentnummer	107468
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	6
3.1	Spiserørskræft.....	6
3.2	Nivolumab.....	7
3.3	Nuværende behandling	8
4.	Metode	11
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	14
5.1.3	Evidensens kvalitet	15
5.1.4	Effektestimater og kategorier	15
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	23
6.	Andre overvejelser	23
6.1	PD-L1-ekspression.....	23
6.2	Overførbare af data til dansk population	24
6.3	Dosering	25
7.	Relation til behandlingsvejledning	25
8.	Referencer	26
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	28
10.	Versionslog	29
11.	Bilag	30
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	30
	Bilag 2: GRADE.....	31



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at nivolumab til patienter med planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med kemoterapi (paclitaxel eller docetaxel).

MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. maj 2021



MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

5FU:	5-Fluoropyrimidin
CI:	Konfidensinterval
CPS:	<i>Combined Positive Score</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
I.V.	Intravenøst
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OS:	<i>Overall survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death-1</i>
TPS:	<i>Tumor Proportion Score</i>
S1:	<i>Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) inhibitory fluoropyrimidine (DIF) based on a biochemical modulation of 5-fluorouracil (5FU); S-1 contains tegafur (FF) and two types of enzyme inhibitor, 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP) and potassium oxonate (Oxo) in a molar ratio of 1:0.4:1.</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af nivolumab til planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Bristol Myers Squibb (BMS). Medicinrådet modtog ansøgningen den 16. marts 2021.

De(t) kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har nivolumab sammenlignet med paclitaxel, docetaxel eller irinotecan for patienter med planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi?

3.1 Spiserørskræft

Kræft i esophagus (spiserør), ventrikel (mavesæk) og gastroesophageal overgang (mavemund) hører samlet til den 8. hyppigste kræftform i Danmark. Medianalderen for diagnosetidspunktet er for alle tre kræftformer omkring 70 år. En stor del af patienterne kan ikke tilbydes helbredende behandling, da de på diagnosetidspunktet enten har spredt sygdom eller er i for dårlig almen tilstand til at gennemgå behandling.

I Danmark håndteres patientgruppen samlet via et multidisciplinært esophagus- og ventrikelcancerteam på fire afdelinger (Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital).

Spiserørskræft forekommer dobbelt så hyppigt hos mænd som hos kvinder. Rygning og alkohol øger risikoen for kræft i spiserøret. Den hyppigste form for kræft i spiserøret er planocellulært karcinom, som overvejende er lokaliseret højt og/eller midt i spiserøret. Planocellulære karcinomer, der involverer mavemunden, betragtes også som spiserørskræft. En lille andel af karcinomerne i spiserøret udgøres af adenokarcinomer. Forekomsten af adenokarcinom i mavemunden er steget i de senere år og er nu hyppigere end både planocellulære karcinomer i spiserøret og adenokarcinomer i den distale del af mavesækken.

Symptomer

Det første symptom på kræft i spiserøret eller mavemunden er som regel synkebesvær og eventuelt opkastninger. Ofte ses ledsagende betydende vægttab og kvalme. Der kan være trykken eller en brændende fornemmelse bag brystbenet eller højt i maveregionen, og mange patienter føler sig unormalt trætte, eventuelt med lav blodprocent på grund af blødning fra kræftknuden. Smerter er et hyppigt symptom, der ofte kræver smertestillende medicin.

Forekomst

I 2019 blev der i Danmark registreret 1.167 nye tilfælde af patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund ifølge Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC)



database [1]. Af disse var der 626 tilfælde af adenokarcinom i mavemunden, 221 tilfælde af adenokarcinom i mavesækken og 320 tilfælde af planocellulær spiserørskræft. Behandlingen med nivolumab vil være relevant for de patienter med planocellulær spiserørskræft, der er kandidater til 2. linjebehandling (se afsnit 3.3).

3.2 Nivolumab

Nivolumab, som markedsføres under handelsnavnet Opdivo®, er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Nivolumab tilhører den nye behandlingsmodalitet inden for immunterapi, som også kaldes "check-point inhibition". Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet PD-L1 til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet *Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)*, kan nedregulere/hæmme immunforsvarets angreb [2]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvarets cytotoksiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller. Udtryk af PD-L1 kan vurderes ved immunhistokemisk undersøgelse på histologisk materiale, hvor det opgøres, hvor mange celler i tumor der udtrykker PD-L1 i forhold til det samlede antal tumorceller. Hvis udtrykket vurderes på tumorceller, kaldes undersøgelsen Tumor Proportion Score (TPS). Hvis udtrykket vurderes på både tumorceller og associerede immunceller, kaldes undersøgelsen Combined Positive Score (CPS).

Nivolumab har indikation til en række forskellige kræftformer, hvoraf nogle har været vurderet af Medicinrådet (angivet i kursiv):

- Inoperabel eller metastatisk melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab.
- Efter komplet resektion af melanom med lymfeknudeinvolvering eller metastase(r) som monoterapi (adjuverende behandling). *Anbefalet af Medicinrådet til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III og IV.*
- Lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulært ikke-småcellet lungecancer efter tidligere kemoterapi.
- Fremskredent renalcellekarcinom (nyrekræft) som 1. linjebehandling i kombination med ipilimumab eller som monoterapi efter tidligere kemoterapi. *Anbefalet af Medicinrådet i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC) i intermedieær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling.*
- Recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom efter autolog stamcelletransplantation og behandling med brentuximab vedotin.
- Recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-hals-cancer under eller efter platinbaseret kemoterapi.
- Lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk urothelkarcinom (kræft i blære og urinveje) efter tidligere platinbaseret kemoterapi. *Anbefalet af Medicinrådet til patienter i performancestatus 0-1 med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.*



Den aktuelle indikationsudvidelse gælder planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi. Nivolumab administreres intravenøst (i.v.) og doseres med 240 mg hver 2. uge. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Nivolumab har ikke status af *orphan drug* til behandling af planocellulært karcinom i spiserøret og har ikke været igennem *accelerated assessment* i EMA i forbindelse med denne indikation.

Check-point inhibitorer

Behandling med check-point inhibitorer er undersøgt i flere studier til patienter med planocellulær spiserørskræft. I et fase II enkeltarm-studie med pembrolizumab i 3. eller senere linje viste subgruppeanalyser lovende responsrater hos patienter med planocellulært karcinom og hos patienter med PD-L1-positive tumorer [3]. I et fase III-studie blev 628 patienter randomiseret til pembrolizumab eller standard kemoterapi (taxan eller irinotecan) i 2. linje [4]. Den største effekt sås i gruppen af patienter med planocellulært karcinom og CPS > 10, svarende til højt PD-L1-udtryk. Her blev overlevelsen forlænget fra 6,7 til 10,3 måneder (HR 0,64 [95 % CI 0,46; 0,90]) samt i gruppen af asiatiske patienter uanset PD-L1-udtryk (HR 0,66 [95 % CI 0,50; 0,87]) [4]. Tilsvarende viser de foreløbige data fra et randomiseret fase III-studie i 1. linje til patienter med spiserørskræft især overlevelsesgevinst i gruppen af patienter med planocellulært karcinom og et højt PD-L1-udtryk (HR 0,57 [95 % CI 0,43; 0,75] samt i en asiatisk subpopulation (HR 0,64 [95 % CI 0,51; 0,81]) [5].

Pembrolizumab er godkendt af FDA til behandling af planocellulært karcinom i spiserøret. I forbindelse med den europæiske ansøgning noterede EMA, at effekten ikke var dokumenteret i de præspecificerede grupper. I en ikke-præspecificeret subgruppe (PDL-1 > 10 og ESCC) var der en overlevelsesgevinst, men denne var drevet af en asiatisk subpopulation. Herefter trak firmaet (Merck) ansøgningen tilbage [6].

3.3 Nuværende behandling

De kliniske retningslinjer er beskrevet af Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) [1]. Behandlingsmulighederne er i al væsentlighed de samme for planocellulært karcinom og adenokarcinom. Datagrundlaget for behandling af planocellulær spiserørskræft er dog sparsomt, og retningslinjerne baserer sig overvejende på undersøgelser af patienter med adenokarcinom i mavesæk og mavemund [1].

Patienter, der diagnosticeres med kræft i spiserøret, vil – afhængigt af udbredelsen af sygdommen – kunne behandles med enten kurativ intention ved kirurgi og/eller kemostråleterapi eller palliativ kemoterapi, eventuelt palliativ stråleterapi, se figur 1. Patienter, der ikke er kandidater til disse behandlinger på grund af dårlig almentilstand, modtager symptomlindrende behandling (best supportive care).



Planocellulær spiserørskræft (ca. 320 patienter/år)

<u>Kurativ intention</u> Kirurgi og/eller kemostråleterapi (ca. 120 patienter/år)	<u>Palliativ systemisk behandling</u> 1. linje (ca. 90 patienter/år) platin + 5-FU/ capecitabin/S1	<u>Best supportive care</u> (ca. 110 patienter/år)
--	---	---

Behandling ved progression (avanceret sygdom)

	<u>Palliativ systemisk behandling</u> 2. linje (< 50 patienter/år) irinotecan Taxan (docetaxel og paclitaxel)	EMA indikationsudvidelse Nivolumab monoterapi
--	---	--

Figur 1. Oversigt over behandling for patienter med spiserørskræft

Af de årligt 320 nydiagnosticerede tilfælde af planocellulær kræft i spiserøret anslår fagudvalget, at ca. 120 blev behandlet med kurativ intention. Heraf fik ca. 40 patienter foretaget 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 *best supportive care*.

Samlet anslår fagudvalget derfor, at der årligt er ca. 90 patienter med planocellulær spiserørskræft, der påbegynder palliativ systemisk 1. linjebehandling, og færre end 50 patienter årligt, der påbegynder palliativ systemisk 2. linjebehandling og dermed vil være kandidater til nivolumab.

1. linjebehandling

Der er sparsom evidens for effekten af palliativ systemisk behandling til planocellulær spiserørskræft [7]. Europæiske guidelines [8] foreslår derfor, at *best supportive care* eller kemoterapi som monoterapi bør overvejes som 1. linje palliativ systemisk behandling. Der er dog generel konsensus om, at palliativ kemoterapi til tidligere ubehandlede patienter eller patienter med recidiverende uhelbredelig kræft i spiserøret består af en kombination af et platinholdigt kemoterapeutikum (cis-, oxali- eller carboplatin) og en antimetabolit (5-Fluoropyrimidin (5-FU), capecitabin eller S1), eventuelt med tillæg af taxan.

Ved avanceret kræft i mavesækken, som i nogen grad har samme prognose som spiserørskræft, er kemoterapi forbundet med en median overlevelsesgevinst på 7 måneder (fra 4 til ca. 11 måneder) sammenlignet med *best supportive care* [9]. Det er vist, at kombinationsbehandling er mere effektiv end enkeltstofbehandling [9]. Andelen af patienter, der overlever 1 år efter start på 1. linjebehandling er i Danmark 34 % [1]. Efter 1. linjebehandling er behandlingsmulighederne begrænsede. Uden behandling er den forventede progressionsfri overlevelse (PFS) mindre end 2 måneder og overlevelse (OS) 2-4 måneder [10–13].

2. linjebehandling

Indikationen, der ligger til grund for denne vurdering, er patienter, som tidligere har modtaget kemoterapi og er kandidater til 2. linje systemisk behandling af spiserørskræft.



Som 2. linjebehandling anbefaler både europæiske (ESMO [6]) og amerikanske (NCCN [7]) guidelines et taxan eller irinotecan ved progression under eller efter 1. linjebehandling med platinholdigt kemoterapeutikum og antimetabolit.

I Danmark følges disse anbefalinger med brugen af de to taxaner, paclitaxel og docetaxel, samt irinotecan. Disse lægemidler er ikke godkendt til behandling af kræft i spiserøret i 2. linje (off label-anvendelse). Dog er docetaxel godkendt i 1. linje til adenokarcinom i mavesæk/mavemund i kombination med platin/5-FU. Desuden har alle tre lægemidler den tidligere anvendte danske indikation "visse maligne lidelser" og har været anvendt i Danmark i en årrække.

Brugen af lægemidlerne understøttes af studier, som viser effekt i 2. linje for patienter med adenokarcinom i mavesæk eller mavemund. Tabel 1 viser en oversigt over resultater på OS og PFS i kliniske studier for de forskellige 2. linjebehandlinger til patienter med adenokarcinom i spiserør, mavemund og mavesæk. Ved behandling med et taxan er den mediane OS 5-6 måneder – i nyere, randomiserede studier dog 7-8 måneder [14–16]. Ved behandling med irinotecan er den mediane OS 4-6,5 måneder og median PFS 2,5 måneder. Etårsoverlevelsen efter start på 2. linjebehandling er i randomiserede studier mellem 20-30 % [10–16]. Af ovenstående årsager er 2. linje kemoterapi standard til patienter i god almen tilstand og normalt eller let nedsat funktionsniveau [10,12,13,16,17].

Paclitaxel, docetaxel og irinotecan anses som ligeværdige behandlinger til 2. linjebehandling af kræft i spiserøret. Da der er betydelig toksicitet ved behandling med irinotecan, opstartes behandling hermed ofte i en lavere dosis (80 % af anbefalet dosis), som øges, hvis patienten har et acceptabelt niveau af bivirkninger ved kontrol efter 1. cyklus af behandlingen. De typiske akutte bivirkninger til kemoterapi er træthed, der påvirker patienternes funktionsniveau. Kemoterapi medfører ofte kvalme, opkastninger, nedsat appetit, mundhulegener, mavesmerter eller diarré, hvilket yderligere øger risikoen for vægttab, som er et kardinalsymptom hos denne patientgruppe. Påvirkning af knoglemarven kan give nedsat immunforsvar, blodmangel og risiko for blødninger. Af mere kronisk karakter kan være risikoen for påvirkning af hørelse, nedsat nyrefunktion, nervebetændelse samt påvirkning af hjerte- og lungefunktion.



Tabel 1. PFS og OS ved 2. linjebehandling hos patienter med adenokarcinom i mavesæk eller mavemund

	Best supportive care [10–13]	Thuss-Patience 2011 [12]	Kang 2012 [13]		Ford 2014 [10]	Wilke 2014 [14]	Thuss-Patience 2017 [15]	Shitara 2018 [16]
		Irinotecan	Irinotecan	Taxan	Taxan	Taxan	Taxan	Taxan
Antal patienter		21	133		84	335	117	296
Median PFS, måneder	1-2	2,5				2,9	2,9	4,1
Median OS, måneder	2-4	4,0	6,5	5,2	5,2	7,4	8,6	8,3
OS-rate	23-32 %* v. 6 mdr. 12 % v. 12 mdr.	-	-	-	39 % v. 6 mdr.	30 % v. 12 mdr.	-	27 % v. 12 mdr.

*OS-raterne ved 6 måneder er kun rapporteret i to af studierne: Ford 2014 [10] og Fuchs 2013 [11]. Ford 2014 er et relativt lille studie med højere andel af patienter med kræft i spiserør/mavemund (84 patienter sv.t. 54 %) end i Fuchs 2013 (238 patienter sv.t. 25 %). Der er generelt bedre prognose ved kræft i mavesækken sammenlignet med kræft i spiserør/mavemund, hvilket forklarer forskellen i overlevelsesraten ved 6 måneder (henholdsvis 23 % og 32 %), da studierne omhandler forskellige populationer.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af nivolumab til planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har nivolumab sammenlignet med paclitaxel, docetaxel eller irinotecan for patienter med planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi?



5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen er baseret på det kliniske studie (ATTRACTION-3), der er angivet i protokollen. Studiekarakteristika er angivet i tabel 2. Fagudvalget bemærker, at dosis af paclitaxel er højere end i dansk praksis, hvor der gives 80 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge.

Tabel 2. Oversigt over studiekarakteristika

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Behandlingsarme
Kato 2019. The Lancet Oncology 20(11): 1506-1517 [18]	ATTRACTION-3: fase III-randomiseret, internationalt, multicenter, open label-studie	NCT02569242	Inoperabel, avanceret eller tilbagevendende spiserørskræft efter tidligere behandling med palliativ kemoterapi (platin + 5-FU/capecitabin/S1), uanset PD-L1-udtryk	Nivolumab 240 mg i.v. hver 2. uge Kemoterapi (lægens valg): paclitaxel 100 mg/m ² i.v. hver uge i 6 uger + 1 uges pause; <i>eller</i> docetaxel 75 mg/m ² i.v. hver 3. uge

ATTRACTION-3 rekrutterede patienter fra 90 hospitaler og kræftcentre i Danmark, Tyskland, Italien, Japan, Sydkorea, Taiwan, Storbritannien og USA. Patienterne havde ECOG performance status 0 eller 1, var refraktære eller intolerante for tidligere behandling med palliativ kemoterapi (platin + 5-FU/capecitabin/S1) og havde en forventet levetid på mindst tre måneder. Baselinekarakteristika for patienterne ses i tabel 3.

Tabel 3. Baselinekarakteristika [18,19]

	Nivolumab N=210a	Kemoterapi N=209b
Alder, median (range)	64 (57 - 69)	67 (57 - 72)
< 65, n (%)	112 (53)	85 (41)
≥ 65, n (%)	98 (47)	124 (59)
Køn, mænd, n (%)	179 (85)	185 (89)
ECOG PS, n (%)		
0	101 (48)	107 (51)
1	109 (52)	102 (49)
Race, n (%)		
Asiatisk	201 (96)	200 (96)
Kaukasisk	9 (4)	9 (4)
Tilbagevendende sygdom, n (%)		
Nej	107 (51)	120 (57)
Ja	103 (49)	89 (43)
Sygdomsstadie (TNM classification), n (%)		
II-III	8 (7)	13 (11)
IV	94 (88)	100 (83)



	Nivolumab N=210a	Kemoterapi N=209b
Ukendt	5 (5)	7 (6)
<i>Tidligere behandlinger, n (%)</i>		
Kirurgi	111 (53)	94 (45)
Radioterapi	153 (73)	142 (68)
Systemisk anticancer-terapi	210 (100)	209 (100)
<i>Rygehistorik, n (%)</i>		
Aldrig	30 (14)	32 (15)
Tidligere	159 (76)	147 (70)
Nuværende	21 (10)	30 (14)
<i>Antal organer med metastaser, n (%)</i>		
≤ 1	89 (42)	91 (44)
≥ 2	121 (58)	118 (56)
<i>Lokalisation af metastaser, n (%)</i>		
Lymfeknude	159 (76)	163 (78)
Lever	57 (27)	54 (26)
Lunge	98 (47)	92 (44)
Knogle	23 (11)	25 (12)
<i>PD-L1-udtryk, n (%)</i>		
< 1 %	109 (52)	107 (51)
≥ 1 %	101 (48)	102 (49)
< 5 %	136 (65)	137 (66)
≥ 5 %	74 (35)	72 (34)
< 10 %	146 (70)	152 (73)
≥ 10 %	64 (30)	57 (27)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. TNM: Tumour, node and metastases.

a: Intention-to-treat population. b: Docetaxel (n = 65) and paclitaxel (n = 144).

Baselinekarakteristika var ikke væsentligt forskellige mellem grupperne. Størstedelen (96 %) af patienterne var asiater. Knap halvdelen af alle patienterne havde tumorer med PD-L1-udtryk ≥ 1 %. PD-L1-udtryk blev målt på mindst 100 tumorceller.

Fagudvalget bemærker, at patientpopulationen adskiller sig væsentligt fra den danske patientpopulation, idet der næsten kun indgår asiatiske patienter i studiet. Effekten hos ikke-asiater er ikke tilstrækkeligt dokumenteret, og derfor er der usikkerhed om overførbareheden af resultaterne fra ATTRACTION-3 til danske patienter.

I EMAs EPAR beskrives denne problemstilling, og det fremgår, at der er argumenter både for og imod, at resultaterne kan overføres. EMA konkluderer, at ikke-asiatiske patienter også vil have gavn af nivolumab, men at effektstørrelsen ikke er fastslået.

Fagudvalget fremhæver et studie, hvor effekten af pembrolizumab til spiserørskræft undersøges (KEYNOTE-181). I dette studie var der en større andel af ikke-asiater, men ellers var populationen sammenlignelig med ATTRACTION-3. Studiet viser, at anti-PD-1-behandling er mere effektiv ved asiatiske patienter sammenlignet med ikke-asiater. Derfor har fagudvalget forbehold for at overføre effekten til en dansk patientpopulation.

I afsnit 6, *Andre overvejelser*, gennemgås ansøgers svar på fagudvalgets spørgsmål vedrørende overførbarehed.



5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Analyserne i ansøgningen er baseret på data fra alle 419 randomiserede patienter (210 i nivolumab-armen og 209 i kemoterapi-armen) i ATTRACTION-3-studiet. Det primære effektmål var samlet overlevelse (OS). Øvrige relevante effektmål, som blev rapporteret i studiet, var PFS (sekundært effektmål), helbredsrelateret livskvalitet (præspecificeret eksplorativt effektmål) og bivirkninger.

Overlevelse

For effektmålet *Samlet overlevelse* har ansøger indsendt data i overensstemmelse med protokollen. Ansøger bemærker, at overlevelseskurven følger et mønster, som også tidligere er observeret ved nivolumab og andre immunterapier til solide tumorer. Her ser effekten ud til at være bedre i kontrolgruppen i starten, men kurverne krydser ved fem måneder og forbliver adskilt herefter, hvilket indikerer en bedre effekt af nivolumab.

At kurverne krydser indikerer, at antagelsen om proportional hazard ikke er opfyldt, hvilket også er indikeret ved en test for dette. Derfor er effektforskellen også målt i en post-hoc-analyse, hvor halen af kurven er vægtet højere end starten, men med hovedvægt på det midterste segment. Post-hoc-analysen bekræfter en statistisk forskel mellem nivolumab og kemoterapi. Resultaterne for sammenligningen er dog usikre, idet antagelserne om proportional hazards ikke er opfyldt.

Fagudvalget vurderer, at data for overlevelse kan anvendes i vurderingen, dog med forbehold for den nævnte usikkerhed. Usikkerheden overføres også til den interaktionsanalyse, som ansøger har foretaget for at identificere, hvilke patienter der har størst effekt af behandlingen.

Bivirkninger

Sikkerhed blev evalueret blandt alle patienter, som modtog mindst en behandlingsdosis (209 i nivolumab-armen og 208 i kemoterapi-armen). Der blev registreret tilfælde af uønskede hændelser op til 28 dage fra sidste dosis samt alvorlige uønskede hændelser gennem behandlingsperioden og 100 dage efter ophør af behandling. Sikkerhedsdata blev registreret ifølge CTCAE, version 4.0.

For effektmålet *Andel af patienter, der oplever grad 3-5-bivirkninger* har ansøger indsendt data for andelen, der oplever grad 3-4-bivirkninger (treatment related adverse events). Fagudvalget vurderer, at disse data kan anvendes i vurderingen.

Livskvalitet

Effektmålet *Livskvalitet* er ikke opgjort ved EORTC-QOL-C30 og EORTC-QOL-OES18 som anført i protokollen. Ansøger har i stedet indsendt data for livskvalitet opgjort ved EuroQoL five-dimension three-level questionnaire (EQ-5D-3L) utility index (UI) og visuel analog skala (VAS). Ansøger har indsendt data for den gennemsnitlige ændring fra baseline i henholdsvis nivolumab-armen og kemoterapi-armen, baseret på målinger af livskvalitet hver 6. uge fra uge 6 til 42. Andelen af udfyldte livskvalitetsspørgeskemaer



var faldende over tid, fra 96 % og 97 % i uge 6 til 16 % og 6 % i uge 42, i henholdsvis nivolumab- og kemoterapigruppen.

EQ-5D-3L UI omfatter fem domæner: mobilitet, personlig pleje, almindelige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression. Der er for hvert domæne tre svarmuligheder: Ingen problemer, nogle/moderate problemer og ekstreme problemer (kan ikke udføre). Baseret på patientens svar kan index-scoren udregnes på en skala fra 0 til 1, hvor 0 er død (negative værdier indikerer et helbredsstadie værre end død), og 1 er perfekt helbred. Ansøger har angivet den mindste klinisk relevante forskel til 0,08 [20].

EQ-5D-3L VAS måler personens selvvalgte helbredstilstand på en skala fra 0 til 100, hvor 0 er værst tænkelige helbredstilstand, og 100 er bedst tænkelige helbredstilstand. Ansøger har angivet den mindste klinisk relevante forskel til 7 [20].

Fagudvalget vurderer, at de indsendte data for livskvalitet kan anvendes. Dog er estimaterne baseret på få patienter og er derfor usikre. Derfor vil effektmålet livskvalitet ikke vægte højt i den samlede vurdering.

Progressionsfri overlevelse

For effektmålet *Progressionsfri overlevelse* har ansøger indsendt data i overensstemmelse med protokollen. Overlevelseskurverne for PFS krydser, hvilket indikerer, at antagelsen om proportional hazard ikke er opfyldt. Da dette også er indikeret ved en test, vurderes det, at antagelserne om proportional hazards ikke er opfyldt. Resultaterne er dermed usikre.

Fagudvalget vurderer, at data for PFS kan anvendes i vurderingen, dog med forbehold for den nævnte usikkerhed.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen. Årsagen til den lave vurdering af evidensens kvalitet er dels, at der kun findes et studie, dels at populationen i dette studie næsten udelukkende er af asiatisk herkomst. Da der er usikkerhed om overførbareheden af resultaterne fra studiet til en dansk population, vurderes evidensens kvalitet samlet set at være meget lav.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 4. Resultater for klinisk spørgsmål 1, baseret på resultater fra ATTRACTION-3 [18] (nivolumab sammenlignet med docetaxel eller paclitaxel), samt EMAs EPAR for nivolumab [21]

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (overall survival, OS)	Median overlevelse (3 mdr.)	Kritisk	2,5 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR 0,77 [0,62 - 0,96]	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
	Andel, der fortsat er i live efter 12 måneder (5 %-point)		12,5 %-point*	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger	Andel, der oplever grad 3-4 bivirkninger (10 %-point)	Kritisk	-44,8 %-point [-49,6; -38,3]	Merværdi af ukendt størrelse	RR 0,29 [0,21 - 0,39]	Stor merværdi	Stor merværdi
	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger		Se tekst nedenfor				
Livskvalitet	EQ-5D-3L UI (0,08)	Vigtig	0,076 [0,011; 0,142]	Ingen dokumenteret merværdi			Ingen dokumenteret merværdi
	EQ-5D-3L VAS (7 point)		6,9 [3; 10,9]	Ingen dokumenteret merværdi			
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 mdr.)	Vigtig	-1,7 måneder*	Kan ikke kategoriseres	HR 1,08 [0,87 - 1,34]	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel, der fortsat er i PFS efter 12 måneder (5 %-point)		4,7 %-point*	Kan ikke kategoriseres			

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Merværdi af ukendt størrelse

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

MKRF = Mindste klinisk relevante forskel. CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = Relativ risiko, grå celle: kan ikke beregnes.

*Resultat beregnet ud fra data angivet i EMAs EPAR.

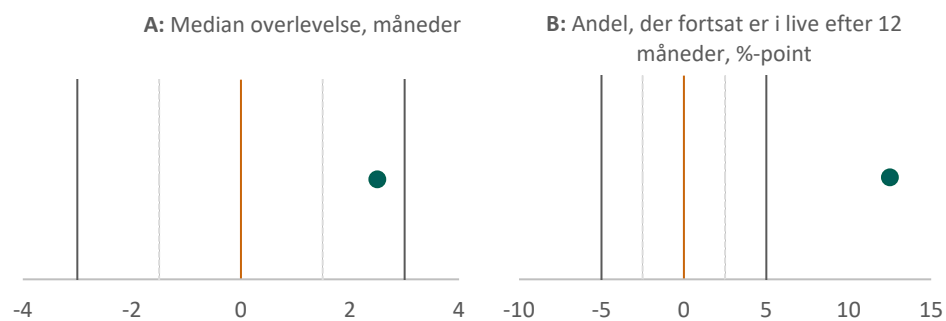


Samlet overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi spiserørskræft er en livstruende sygdom, og forbedret overlevelse med mindst mulig toksicitet er det primære behandlingsmål.

Overlevelse er opgjort som median overlevelse i antal måneder og som en overlevelseshastighed efter 12 måneder.

I interventionsarmen var den mediane overlevelse 10,9 måneder [9,2; 13,3]. I komparatorarmen var den mediane overlevelse 8,4 måneder [7,2; 9,9]. Andelen af patienter i live efter 12 måneder var 46,9 % [39,9; 53,5] ved behandling med nivolumab. I komparatorarmen var andelen i live efter 12 måneder 34,4 % [27,8; 40,9].



Figur 2. Punktestimater for den absolutte forskel for A) median overlevelse, og B) andel, der fortsat er i live efter 12 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på 2,5 måneder i median overlevelse afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (figur 2A). Punktestimatet for den absolutte effektforskel på 12,5 %-point for overlevelseshastighederne ved 12 måneder afspejler derimod en klinisk relevant effektforskel (figur 2B). Der er ikke beregnet konfidensintervaller for forskelle i median overlevelse og overlevelseshastigheder, da metoden for dette ikke er veldefineret. Effektforskellen mellem nivolumab og komparator kan derfor ikke kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel på HR 0,77 (0,62; 0,96), som fremgår af tabel 4, har nivolumab foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. samlet overlevelse. Der er dog tale om to forskellige kurveforløb, hvor antagelsen om proportionelle hazards ikke er opfyldt, hvilket betyder, at der er usikkerhed om estimatet.

Fagudvalget vurderer, at nivolumab aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. *samlet overlevelse*. Fagudvalget lægger vægt på, at såvel de absolutte som den relative effektforskel peger på en bedre effekt af nivolumab sammenlignet med kemoterapi. Kurveforløbene og den mediane overlevelse indikerer, at effekten af nivolumab først sætter ind efter ca. fire måneder, hvilket forklarer den forholdsvis lille forskel på medianerne. Men den klinisk relevante forskel på overlevelseshastighederne efter 12 måneder viser, at nivolumab giver en bedre overlevelse. Effekttørrelsen er dog usikker,



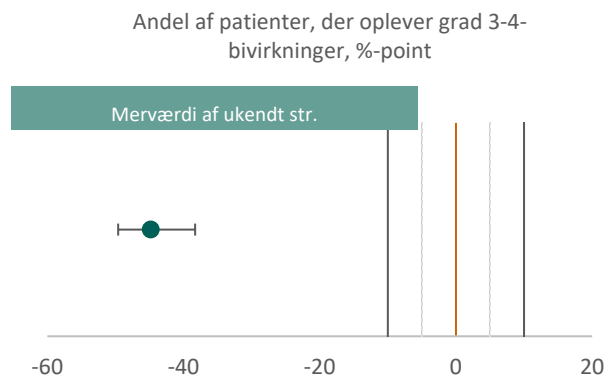
også på grund af tvivl om overførbareheden af resultaterne fra den asiatiske studiepopulation til den danske patientpopulation.

Bivirkninger

Andelen, der oplever grad 3-4-bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi bivirkningerne ved behandling af spiserørskræft i 2. linje kan være meget alvorlige og i nogle tilfælde kan medføre døden. Behandlingen er ikke kurativ, og det er derfor afgørende for valg af behandling, at patienterne ikke er påvirket af bivirkninger i deres resterende levetid. Den mindste klinisk relevante forskel er 10 %-point.

Bivirkninger er opgjort som andelen af patienter, der oplever grad 3-4-bivirkninger. I interventionsarmen oplevede 18,2 % (38/209) en grad 3-4-bivirkning. I komparatorarmen oplevede 63,0 % (131/208) en grad 3-4-bivirkning.



Figur 3. Punktestimat for den absolutte forskel for andel, der oplever grad 3-4-bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimat og konfidensinterval for den absolutte effektforskel på -44,8 [-49,6; -38,3] %-point afspejler en klinisk relevant effektforskel (se figur 3). Baseret på denne forskel har nivolumab en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med komparator.

Baseret på den relative effektforskel på RR 0,29 [0,21; 0,39], som fremgår af tabel 4, har nivolumab foreløbigt en stor merværdi vedr. *andelen af patienter, der oplever grad 3-4-bivirkninger*.

Gennemgang af bivirkninger

Ansøger bemærker, at kun i forvejen kendte bivirkninger til nivolumab blev rapporteret i ATTRACTION-3. Dermed blev ingen nye bivirkninger opdaget. Nivolumab og kemoterapi har forskellige bivirkningsprofiler. Nivolumab er primært karakteriseret ved immunrelateret toksicitet, mens taxan-baseret kemoterapi er karakteriseret ved hæmatologiske bivirkninger, neurotoksicitet og hårtab. Hyppigheden af uønskede hændelser (uanset grad), alvorlige uønskede hændelser (uanset grad) og



behandlingsrelaterede uønskede hændelser er lavere ved nivolumab sammenlignet med kemoterapi som vist i tabel 5.

Tabel 5. Oversigt over behandlingsrelaterede uønskede hændelser (uanset grad) [21]

Hændelser, n (%)	Nivolumab, n = 209	Kemoterapi, n = 208
Alle hændelser	137 (65,6)	198 (95,2)
Alvorlige hændelser (alle grader)	33 (15,8)	47 (22,6)
Hændelser, som fører til dosisforsinkelse	(16,3)*	104 (50)
Hændelser, som fører til dosisreduktion	- ^a	75 (36,1)
Hændelser, som fører til ophør i studiet	18 (8,6)	19 (9,1)
Hændelser, som fører til død ^b	2 (1)	3 (1,4)

^a Dosisreduktion var ikke tilladt i nivolumab-gruppen. ^b To dødsfald i nivolumab-gruppen skyldtes interstitiel lungesygdom og lungebetændelse; de tre dødsfald i kemoterapigruppen skyldtes lungeinfektion, rygmarvsinfektion og interstitiel lungesygdom. Nogle patienter havde uønskede hændelser lavere end grad 5, som slutteligt ledte til dødsfald. *Antal ikke angivet.

I ATTRACTION-3 blev hændelser med potentiel immunologisk ætiologi (immunmedierede hændelser) registreret ved NCI CTCAE (version 4.0) under behandling og op til 28 dage efter sidste dosis eller til start af efterfølgende behandling. Immunmedierede hændelser (f.eks. endokrine lidelser, diarré/tyktarmsbetændelse, leverbetændelse, lungebetændelse, nyrebetændelse og udslæt) er observeret i andre nivolumab-studier og kan tilskrives virkningsmekanismen ved nivolumab. Der var flere af disse hændelser i nivolumab-gruppen sammenlignet med kemoterapigruppen, men størstedelen var grad 1-2. Grad 3-4 forekom hos færre end 2 % af patienterne.

De behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som forekom hyppigere i nivolumab-gruppen sammenlignet med kemoterapigruppen (forskel på mindst 5 %-point) var lavt stofskifte (8,1 % vs. 0,5 %).

De behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som forekom hyppigere i kemoterapigruppen sammenlignet med nivolumab-gruppen (forskel på mindst 5 %-point) var hårtab (1,4 % vs. 47,1 %), fald i neutrofile granulocytter (1,4 % vs. 36,5 %), fald i hvide blodlegemer (1 % vs. 34,6 %), perifer sensorisk neuropati (0,5 % vs. 22,6 %), blodmangel (2,4 % vs. 23,6 %), lav appetit (7,7 % vs. 26,9 %), neutropeni (0,5 % vs. 19,2 %), utilpashed (4,3 % vs. 21,6 %), svimmelhed (1,9 % vs. 16,3 %), udmattende træthed (7,2 % vs. 20,7 %), febril neutropeni (0 % vs. 10,6 %), perifer neuropati (0 % vs. 10,6 %), mundbetændelse (2,4 % vs. 12 %), ledsmerter (1,4 % vs. 10,1 %), leukopeni (0 % vs. 8,2 %), muskelsmerter (1,4 % vs. 8,7 %), fald i lymfocytter (1,9 % vs. 8,7 %), opkast (0,5 % vs. 6,7 %), forstoppelse (1,9 % vs. 7,7 %) og smagsforstyrrelse (1,4 % vs. 6,7 %) [21].

Ansøger bemærker, at immunterapi efterhånden er velkendt i onkologisk behandling i Danmark, og at antallet af patienter, som oplever immunrelaterede uønskede hændelser, dermed også er øget. Derfor er der opbygget en standardiseret håndtering af



disse hændelser, og de fleste bliver opdaget hurtigt og kan håndteres ved behandling eller dosisjustering. Nogle af de mindre hyppige hændelser kræver involvering af specialister, hvorfor der på de større onkologiske afdelinger er etableret samarbejde med de relevante øvrige afdelinger.

Fagudvalget bemærker, at bivirkningsprofilerne svarer til deres kliniske erfaring med lægemidlerne. Bivirkningerne ved kemoterapi er velkendte. Nogle af dem, f.eks. febril neutropeni, er indlæggelseskrævende. Men på grund af erfaringerne med behandlingerne, er det i langt de fleste tilfælde muligt at forebygge og mindske de alvorlige gener, som bivirkningerne kan medføre for patienten. Fagudvalget er enig med ansøger i, at der også er standardiseret håndtering af bivirkningerne ved immunterapi.

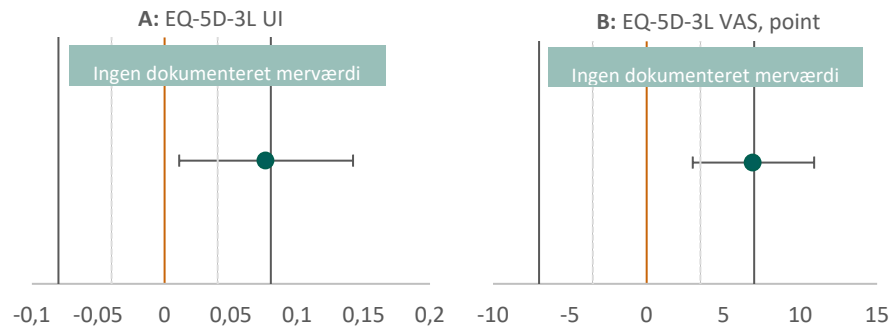
Fagudvalget vurderer, at nivolumab aggregeret har en stor merværdi vedr. *bivirkninger*, fordi der overordnet forekommer langt færre bivirkninger ved nivolumab end ved kemoterapi, og fordi bivirkningerne ved nivolumab har mindre betydning for patienterne og for fortsættelse af behandlingen. Fagudvalget bemærker, at dosis for paclitaxel var større end i dansk klinisk praksis, hvilket kan have øget bivirkningsfrekvensen og dermed potentielt overvurdere effektforskellen i forhold til nivolumab. Forskellen er imidlertid så stor, at uoverensstemmelsen i dosis vurderes ikke at have nogen betydning for konklusionen.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for bivirkninger kan overføres til en dansk patientpopulation, da der ikke er grund til at antage forskelle i bivirkninger sammenlignet med en asiatisk population.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Livskvalitet* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi påvirkning af livskvaliteten som følge af behandling og grundsygdom betyder meget for den enkelte patient. Den potentielle negative effekt på livskvaliteten vil ofte være afgørende for valg af behandling, særligt i en population med kort restlevetid. Det er vanskeligt at måle effekten på livskvalitet af en behandling i 2. linje, idet behandlingen forventes at medføre betydelige bivirkninger og desuden gives til progression. Dermed er patientens livskvalitet sandsynligvis påvirket af enten bivirkninger eller af sygdomsprogression, uanset hvilket tidspunkt det opgøres på. Livskvalitet er således i denne sammenhæng et mål for bivirkningsbyrden under behandlingen.

Livskvalitet er opgjort ved EQ-5D-3L UI og VAS. Ansøger har ikke rapporteret niveauerne for henholdsvis interventionsarmen og komparatorarmen.



Figur 4. Punktestimater og 95 % konfidensinterval for de absolutte forskelle for A) EQ-5D-3L UI, og B) EQ-5D-3L VAS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel på 0,076 målt ved EQ-5D-3L UI afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (figur 4A). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel på 6,9 point for EQ-5D-3L VAS afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (figur 4B). For begge effektmål ligger den nedre grænse af konfidensintervallet tættere på 0 (ingen forskel) end på en klinisk relevant forskel. Derfor har nivolumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

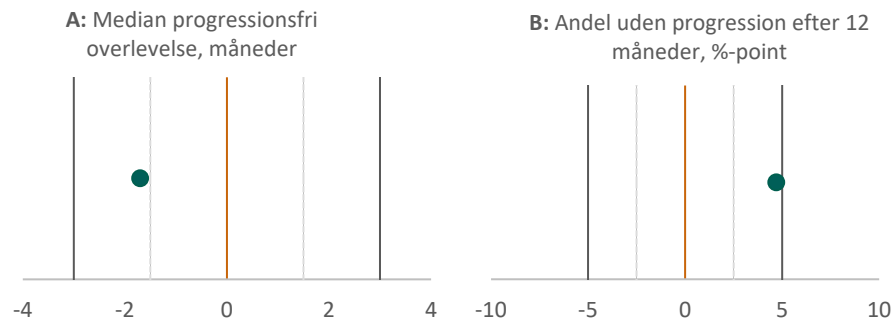
Fagudvalget vurderer, at nivolumab aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. *livskvalitet*. Forskellen er dog statistisk signifikant og tæt på klinisk relevant. Det er plausibelt, at patienterne oplever en bedre livskvalitet, når man tager den store forskel i bivirkningsprofilen i betragtning. Dog er der usikkerhed om effektmålet, og det er baseret på en lille andel af patienterne. Derfor kan data ikke dokumentere, at der er en merværdi af nivolumab sammenlignet med kemoterapi.

Progressionsfri overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet progressionsfri overlevelse vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi tiden uden sygdomsprogression typisk er præget af stabilitet eller bedring i symptomerne, herunder færre smerter og gener samt bedre spisefunktion, hvilket har stor indflydelse på patientens dagligdag og livskvalitet.

Progressionsfri overlevelse er opgjort som median progressionsfri overlevelse i antal måneder og som andelen uden progression efter 12 måneder.

I interventionsarmen var den mediane progressionsfri overlevelse 1,68 måneder [1,51; 2,73]. I komparatorarmen var den mediane progressionsfri overlevelse 3,35 måneder [2,99; 4,21]. Andelen af patienter uden progression efter 12 måneder var 11,9 % [7,8; 16,8] ved behandling med nivolumab. I komparatorarmen var andelen uden progression efter 12 måneder 7,2 % [3,8; 12,0].



Figur 5. Punktestimater for den absolutte forskel for A) median PFS, og B) andel uden progression efter 12 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på -1,7 måneder i median progressionsfri overlevelse afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (figur 5A). Det viser, at den mediane progressionsfri overlevelse numerisk er bedre i komparatorarmen.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på 4,7 %-point for progressionsfri overlevelsesserater ved 12 måneder afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (figur 5B). Beregning af konfidensintervaller for forskelle i median progressionsfri overlevelse og progressionsfri overlevelsesserater er ikke veldefinerede, og effektforskellen mellem nivolumab og komparator kan derfor ikke kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel på HR 1,08 (0,87; 1,34), som fremgår af Tabel 3, kan værdien af nivolumab foreløbigt ikke kategoriseres for effektmålet progressionsfri overlevelse. Grunden til, at den foreløbige kategori for den relative effektforskel ikke kan kategoriseres, er det brede konfidensinterval, som indeholder både positive og negative værdier. Punktestimatet for HR antyder, at der ikke er forskel mellem interventions- og komparatorarmen i studiet. Forløbet af kurverne for de to behandlingsarme er forskellige, hvilket betyder, at antagelsen om proportionelle hazards ikke er opfyldt. Dermed bør den relative forskel beregnet ved HR ikke tillægges stor betydning, da denne er meget usikker.

Fagudvalget vurderer, at nivolumab aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. *progressionsfri overlevelse*. Selvom effektforskellene ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder, indikerer estimaterne, at der ikke er nogen forskel på PFS. Der er en lavere median PFS i nivolumab-gruppen, dog er forskellen ikke klinisk relevant. Omvendt er der flere i PFS efter 12 måneder med nivolumab, men igen er forskellen ikke klinisk relevant. Disse resultater afspejler kurvens forløb, som indikerer, at effekten af nivolumab sætter ind senere end kemoterapi.



5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at nivolumab til patienter med planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi giver en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med kemoterapi (paclitaxel eller docetaxel).

I den samlede kliniske vurdering af lægemidlet vægter fagudvalget værdien af effektmålet overlevelse højt og finder, at EMAs bemærkning om, at effektstørrelsen ikke er fastslået i ikke-asiatisk population, understøtter, at den samlede vurdering bliver merværdi af ukendt størrelse.

Fagudvalget lægger vægt på, at resultaterne viser en bedre overlevelse og væsentligt færre bivirkninger med nivolumab. Især den klinisk relevante forskel på overlevelseshastigheder efter 12 måneder bemærkes. Desuden er livskvaliteten mindst lige så god og formentlig bedre sammenlignet med kemoterapi. Data viser ikke, at der er forskel på progressionsfri overlevelse. Resultaterne i sig selv viser, at nivolumab er en væsentlig bedre behandling end kemoterapi. Idet fagudvalget tager forbehold for usikkerheden vedrørende overførbareheden fra den asiatiske studiepopulation, er den samlede merværdi af ukendt størrelse.

Fagudvalget bemærker, at data indikerer, at kun en del af populationen vil have bedre effekt af nivolumab. Dette understreges af data fra ATTRACTION-studiet, som ikke er medtaget i vurderingen. Her er rapporteret, at væsentligt flere patienter i nivolumab-gruppen oplever progression sammenlignet med kontrolgruppen (55 % vs. 32 %). Tilsvarende er der væsentligt færre i nivolumab-gruppen, der oplever stabil sygdom sammenlignet med kontrolgruppen (18 % vs. 41 %). Den positive effekt af nivolumab hos en lille gruppe af patienterne ledsages således af manglende effekt hos en væsentlig del af patienterne. Beklageligvis er der ikke påvist parametre ved subgruppe- og interaktionsanalyser, herunder tumors PDL-1-ekspression, der kan selektere patienterne til behandling.

6. Andre overvejelser

6.1 PD-L1-ekspression

Jf. protokollen blev ansøger bedt om data for, hvorvidt behandlingseffekten af nivolumab er afhængig af tumors ekspression af PD-L1 vurderet ved immunhistokemisk undersøgelse, herunder hvorvidt PD-L1-status kan relateres til de valgte effektmål. Fagudvalget ønsker i den forbindelse oplyst, hvilket setup der er anvendt for at teste ekspression af PD-L1, herunder platform, antistof (clon) og scoringsprincipper.

Svar fra ansøger

Patienter blev inkluderet i ATTRACTION-3 uanset PD-L1-udtryk. Der var signifikant effekt på overlevelse og færre bivirkninger med nivolumab sammenlignet med kemoterapi. Der var ikke signifikant forskel mellem overlevelseseffekten på tværs af PD-L1-niveauer. Den



mediane overlevelse var 10,9 måneder for både PD-L1 < 1 % og \geq 1 %. Det understøttes af en interaktionstest, som ikke finder, at OS er afhængig af PD-L1-niveau. Der er således ikke datagrundlag for at selektere patienter til behandling med nivolumab på baggrund af PD-L1-udtryk.

Fagudvalget er enig i ansøgers betragtninger.

6.2 Overførbare data til dansk population

Jf. protokollen blev ansøger bedt om at redegøre for, om resultater baseret på den overvejende asiatiske studiepopulation i ATTRACTION-3 er overførbare til den danske patientpopulation, herunder om der er forskel på effektstørrelsen mellem etniske grupper.

Svar fra ansøger

Ansøger argumenter for, at resultaterne fra ATTRACTION-3 er overførbare til den danske patientpopulation. Ansøger fremfører EMAs konklusion om, at resultaterne er overførbare, men at størrelsesordenen ikke er fastslået.

Yderligere bemærker ansøger, at farmakokinetiske analyser på tværs af forskellige tumortyper viser, at nivolumab-eksponering og -clearance er ens i forskellige etniske grupper, herunder asiatiske og ikke-asiatiske patienter med spiserørskræft.

Ansøger beskriver blandt andet følgende data for at belyse betydningen af herkomst på overlevelse hos patienter med spiserørskræft:

- Et registerstudie (Zhang et al.) viste, at patienter med spiserørskræft fra henholdsvis østlige og vestlige lande adskiller sig; der var signifikant flere kvinder i den kaukasiske gruppe, og diagnosen blev stillet tidligere (alder og sygdomsstadie) i den kinesiske gruppe. Effekten på overlevelse adskilte sig ikke mellem grupperne, dog var der signifikant forskel i subgruppen af mænd.
- Et andet registerstudie (Lin et al.) viste, at for patienter med spiserørskræft, bosiddende i USA, var kinesisk herkomst uafhængigt associeret med en bedre overlevelse sammenlignet med kaukasere.
- KEYNOTE-181 er et randomiseret, ublindt fase III-studie, hvor effekten af pembrolizumab blev sammenlignet med docetaxel, paclitaxel eller irinotecan til patienter med avanceret/metastatisk spiserørskræft (planocellulær og adenokarcinom samt kræft i mavemund, Siewert type 1). I KEYNOTE var 42 % ikke-asiater. Subgruppeanalyser viste, at anti-PD-L1-behandling er mere effektivt til asiatiske patienter med planocellulær spiserørskræft end til ikke-asiater. Ansøger mener dog ikke, at KEYNOTE-181 bør sammenlignes med ATTRACTION-3 på grund af forskelle i studiedesign, populationer, lægemidler, dosering og administration (Kojima 2020).
- Data fra et igangværende randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (CA209-566, som undersøger nivolumab til 2. linjebehandling af spiserørskræft og kræft i mavemund (NCT02743494), blev præsenteret på



ESMO 2020 (Kelly 2020). De foreløbige data viser samme 'disease-free survival', uanset herkomst, i en population med 85 % ikke-asiater.

Ansøger fremhæver, at selvom data fra ATTRACTION-3 næsten udelukkende er baseret på asiatiske patienter, er bivirkningsprofilen ved nivolumab sammenlignelig med, hvad der er observeret i populationer med andre sygdomme, bestående af både asiatiske og ikke-asiatiske patienter.

6.3 Dosering

Jf. protokollen blev ansøger bedt om at fremsende eventuelle data, som kan understøtte brugen af fast vs. vægtjusteret dosis (kan der som alternativ til 240 mg nivolumab hver 2. uge anvendes 480 mg hver 4. uge eller en vægtbaseret dosis (f.eks. 3 mg/kg hver 2. uge eller 6 mg/kg hver 4. uge)). Ansøger blev ligeledes bedt om at beskrive, om der er forskel på at give fast eller vægtjusteret dosis for effektmålene og i givet fald hvorfor.

Svar fra ansøger

Ansøger anfører, baseret på data fra nivolumab-studier, at der ikke er forskel i effekt eller bivirkninger for fast dosis sammenlignet med vægtjusteret dosis.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet på området.



8. Referencer

1. Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus , GEJ og ventrikel. Bd. 2020. 2020. s. 1–17.
2. European Medicines Agency. Summary of product characteristics, nivolumab. 2019. s. 167–72.
3. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):546–50.
4. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu C-H, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4138–48.
5. Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, et al. LBA8_PR Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. *Ann Oncol.* 2020;31:S1192–3.
6. EMA. Withdrawal Assessment Report - KN-181. 2020;EMA/774827(EMA/H/C/2259/December 2012).
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. 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.
9. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;8:CD004064.
10. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78–86.
11. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31–9.
12. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2306–14.



13. Kang JH, Lee S Il, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513–8.
14. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224–35.
15. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640–53.
16. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123–33.
17. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2850–4.
18. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506–17.
19. Chin, K., Cho, Takahashi, Okada, Lin, Kadowaki, Ahn, Hamamoto, Doki, Yen, Kubota, Kim, Hsu, Holtved, Xynos, Matsumara, Takazawa K. Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. *I* 2021.
20. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
21. European Medicines Agency E. Assessment report Opdivio. Bd. 31. 2020.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lene Bæksgaard Jensen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Mette Karen Nytoft Yilmaz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Marianne Nordsmark <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Helle Anita Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Kenneth Hofland <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jon Kroll Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Natalia Marta Luczak <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Zandra Nymand Ennis <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikkel Eld <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>Kan ikke udpege</i>	Dansk Esophagus-, Gastroesophageal overgangscancer og Ventrikel-cancergruppe

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Tabel 6. Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Kato 2019: ATTRACTION-3 NCT02569242

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisation was done using an interactive web response system. Investigators registered patients at each site via the web registration system. An authorised vendor used their original internal system to generate the sequentially numbered containers to ensure random allocation, and to assign patients to study treatments. The web registration system ensured that the container sequence was concealed until the treatment allocation was completed.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Patients and investigators were not masked to treatment allocation. Intention-to-treat analysis. Der synes ikke at være forskel på grupperne ud over interventionerne.
Manglende data for effektmål	Forbehold	Der er en høj andel af behandlingsophør, men dette gælder i både nivolumab- og kemoterapigruppen (hhv. 193/209 og 205/208). Det har betydning for effektmålet livskvalitet, hvor ændring fra baseline er baseret på en lille andel af populationen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Den manglende blinding kan have betydning for effektmålet livskvalitet, hvor patienterne kan overestimere effekten på grund af forventninger om en bedre behandling. Potentielt kan bivirkninger underrapporteres ved en ny behandling med forventet færre bivirkninger. Men det er anført, at: <i>An independent data monitoring committee monitored safety data</i> . Under antagelse om, at datakomiteen er blindet, vurderes risikoen for dette ikke at være af betydning.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ikke noget der tyder på selektionsbias ved tjek af clinicaltrials.gov.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den manglende blinding giver anledning til forbehold for, at der kan være risiko for bias. Det formodes dog kun at have betydning for effektmålet livskvalitet, som kan være påvirket af den forventede effekt.



Bilag 2: GRADE

Tabel 7. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1 – nivolumab sammenlignet med kemoterapi til behandling af spiserørskræft (direkte sammenligning fra ATTRACTION-3)

Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Sikkerhedsvurdering				Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
			Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Nivolumab	Kemoterapi	Relativ [95 % CI]	Absolut [95 % CI]		
Samlet overlevelse (overall survival, OS): Median overlevelse												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	210	209	HR 0,77 [0,62 - 0,96]	2,5 måneder	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Samlet overlevelse (overall survival, OS): Andel, der fortsat er i live efter 12 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	210	209	HR 0,77 [0,62 - 0,96]	12,5 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger: Andel, der oplever grad 3-4-bivirkninger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	209	208	RR 0,29 [0,21 - 0,39]	-44,8 %-point [-49,6; -38,3]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Livskvalitet: EQ-5D-3L UI												
1	RCT	Alvorlig ^d	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	34	13	-	0,076 [0,011; 0,142]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Livskvalitet: EQ-5D-3L VAS												
1	RCT	Alvorlig ^d	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	34	13	-	6,9 [3; 10,9]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Progressionsfri overlevelse (PFS): Median PFS												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	210	209	HR 1,08 [0,87 - 1,34]	-1,7 måneder	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Progressionsfri overlevelse (PFS): Andel, der fortsat er i PFS efter 12 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	210	209	HR 1,08 [0,87 - 1,34]	4,7 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^e												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da evidensgrundlaget kun består af ét studie. ^b Der er nedgraderet to niveauer, da studiepopulationen adskiller sig fra den danske patientpopulation, hvilket betyder at der er væsentlig usikkerhed forbundet med at overføre resultaterne. ^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse, hvilket betyder at værdien kan tilhøre forskellige kategorier jf. Medicinrådets metoder. ^d Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias for effektmålet livskvalitet. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.