

Medicinrådets anbefaling
vedrørende nivolumab i
kombination med kemoterapi
til 1. linjebehandling af
fremskredent HER2-negativ
adenokarcinom i mavesæk,
mavemund eller spiserør og
PD-L1 CPS ≥ 5

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 26. oktober 2022

Dokumentnummer 150998

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb

Lægemiddel Nivolumab (Opdivo)

Indikation OPDIVO i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kombinationskemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med HER2-negativ fremskredent eller metastatisk adenokarcinom i ventrikel, gastroøsofageal junction eller esofagus, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) \geq 5.

ATC-nummer L01FF01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 30. juni 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 3. juni 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. september 2022

Rådets anbefaling 26. oktober 2022

Sagsbehandlingstid 20 uger og 5 dage (145 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedr. kræft i mavesæk og mavemund



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som 1. linjebehandling til patienter med kræft af typen HER2-negativ adenokarcinom i enten spiserør, mavemund eller mavesæk og høj PD-L1 ekspression (CPS \geq 5).

Medicinrådet vurderer, at behandlingen forlænger patienternes levetid sammenlignet med nuværende behandling med platinbaseret kemoterapi alene. Behandlingen kan dog give flere bivirkninger.

Behandlingen med nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi er dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer dog, at omkostningerne samlet set er rimelige i forhold til den forventede effekt.

Medicinrådet anbefaler, at nivolumab doseres vægtbaseret, og at patienterne maksimalt får nivolumab i to år.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (videre omtalt som nivolumab + kemoterapi) til 1. linje palliativ behandling af patienter med fremskredent HER2-negativ og PD-L1 CPS \geq 5 adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Meyers Squibb.

Patienter med fremskredent adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør

Hvert år tilbydes behandling med lindrende og livsforlængende kemoterapi til ca. 300 patienter med fremskredent adenokarcinom i spiserør, mavemund og mavesæk. Sygdommen viser sig ofte ved synkebesvær, og patienterne taber sig derfor ofte og bliver afkræftede. Den nuværende livsforlængende 1. linje palliative behandling består af platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi. 12-måneders overlevelseshraten for patienter i palliativ behandling er i 2020 opgjort til 35 %. Det forventes, at ca. 130 patienter er HER2-negative med en PD-L1-ekspression med CPS \geq 5 og dermed kandiderer til behandling med nivolumab + kemoterapi.

Nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi

Nivolumab er et humaniseret antistof, der binder til receptoren på proteinet programmed cell death-1 (PD-1) og aktiverer et T-cellemediert respons. Nuværende førstevalg af platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi er i Danmark oftest en kombination af capecitabin + oxaliplatin (CAPOX), der administreres intravenøst. Nivolumab administreres ligeledes intravenøst og doseres i dansk klinisk praksis vægtbaseret. Det forventes, at 4,5 mg/kg hver 3. uge effektmæssigt svarer til den faste dosis på 360 mg hver 3. uge, som er anvendt i CheckMate 649. Behandlingsvarigheden er op til to år eller indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling

Nuværende standardbehandling består i Danmark oftest af CAPOX administreret intravenøst hver 3. uge. For en mindre andel af patienterne med tumorlokationen Siewert I og PD-L1 CPS \geq 10 er nuværende standardbehandling pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på studiet CheckMate 649, som er et randomiseret open-label-studie med HER2-negative patienter (samt patienter med ukendt HER2-status) med adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør. I alt var 60 % af studiepopulationen i CheckMate 649 PD-L1-positive med CPS \geq 5 fordelt på 473 patienter i armen med nivolumab + kemoterapi og 482 i kontrolarmen med kemoterapi alene.

Behandling med nivolumab + kemoterapi øgede den samlede overlevelse sammenlignet med kemoterapi (HR 0,70 (95 % CI: 0,61; 0,81)). Efter en opfølgning på mindst 24



måneder var den forskellen i median overlevelse 3,3 måneder for patienter behandlet med nivolumab + kemoterapi (14,4 måneder (95 % CI: 13,1; 16,2)) sammenlignet med kemoterapi (11,1 måneder (95 % CI: 10,0; 12,1)). Efter 24 måneder var der 12 %-point flere patienter i live blandt de patienter, der fik nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene.

Den progressionsfri overlevelse blev ligeledes øget ved behandling med nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi (HR 0,70 (95 % CI: 0,60; 0,81)). Efter mindst 24 måneders opfølgning var forskellen i median progressionsfri overlevelse 2,0 måneder. Efter 24 måneder var 8 %-point flere patienter progressionsfri blandt de patienter, der fik nivolumab + kemoterapi sammenlignet med dem, som fik kemoterapi alene.

Livskvalitet blev evalueret ved spørgeskemaerne EQ-VAS og FACT-Ga og indikerede en forbedring over tid for hele patientpopulationen, men særligt for nivolumab + kemoterapi-armen, hvor der for EQ-5D-VAS var en klinisk relevant forbedring efter uge 73, mens patienterne i kemoterapi-armen ikke opnåede en klinisk relevant forbedring på noget tidspunkt.

Samtlige [redacted] patienter i CheckMate 649 oplevede uønskede hændelser uanset behandlingsarm, og størstedelen havde en eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 [redacted]. Heraf var neutropeni (nivolumab + kemoterapi: 15,1 % vs. kemoterapi: 12,1 %), anæmi (nivolumab + kemoterapi: 6 % vs. kemoterapi: 2,7 %) og diarré (nivolumab + kemoterapi: 4,5 % vs. kemoterapi: 3,1 %) blandt de mest almindelige.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse baseret på en *partitioned survival*-model til at estimere omkostningseffektiviteten af nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Modellen består af tre stadier: progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for progressionsfri og samlet overlevelse estimeret i CheckMate 649. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet benyttes behandlingsspecifikke rapporterede EQ-5D-3L-data fra CheckMate 649-studiet mappet til EQ-5D-5L og vægtet med danske præferencevægte i modellens stadier; progressionsfri sygdom og progredieret sygdom.

Medicinerådet har foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis. Dette inkluderer primært ændringer i dosering, der er ændret fra fast til vægtbaseret dosis, rutinemæssig monitorering samt efterfølgende behandlinger.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinerådet finder mest sandsynlig, er præsenteret i Tabel 1. Analysen viser, at ibrugtagning af nivolumab + kemoterapi giver en kvalitetsjusterede leveår (QALY)-gevinst på ca. 0,64 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [redacted] DKK. Det resulterer i en ICER på ca. [redacted] DKK. De inkrementelle omkostninger er i høj grad drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten hovedsageligt drives af



overlevelsesevinsten. Der er begrænset usikkerhed vedr. ekstrapolering af data, da data er relativt modent. Valget af ekstrapolering har derfor mindre betydning for analysens resultat. Usikkerhed vedr. patienternes helbredsrelaterede livskvalitet har ligeledes mindre betydning for analysens resultat.

Ansøgers analyse er udelukkende baseret på studiedata fra CheckMate 649, hvor nivolumab administreres som fast dosis, hvilket adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvor der er præference for vægtbaseret dosering. Medicinrådets følsomhedsanalyse viser, at ved at vælge fast dosis stiger ICER'en til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med kemoterapi, diskonterede tal

	Nivolumab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,05	1,33	0,72
Totale QALY	1,70	1,06	0,64

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK Beregnet med AIP: 507.788 DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK Beregnet med AIP: 573.158 DKK

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af nivolumab + kemoterapi som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med kemoterapi alene. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 47,0 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 130 patienter om året fra år 2.



Indholdsfortegnelse

Anbefaling	2
Opsummering	3
Begreber og forkortelser	8
1. Baggrund	10
1.1 Problemstilling	10
1.2 Kræft i mavesæk, spiserør og mavemund	10
1.3 Nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi.....	11
1.4 Nuværende behandling	11
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed	13
2.1 Litteratursøgning.....	13
2.2 Kliniske studier	14
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator	15
2.4 Population.....	16
2.5 Intervention	19
2.6 Komparator	20
2.7 Effektmål	20
2.8 Sammenligning af effekt	21
2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3. Sundhedsøkonomisk analyse	34
3.1 Analyseperspektiv	34
3.2 Metode, model og antagelser.....	35
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	37
3.4 Omkostninger	39
3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	47
3.6 Resultater.....	47
4. Budgetkonsekvenser	51
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel	51
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	52
5. Diskussion	52
6. Referencer	54
7. Sammensætning af fagudvalg	56



8.	Versionslog	57
9.	Bilag.....	58
9.1	Indikationer for nivolumab behandlet af Medicinrådet	58
9.2	Sikkerhed	59

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 56.



Begreber og forkortelser

95 % CI:	95 % konfidensinterval
AIP:	Apotekernes indkøbspris
BMI:	<i>Body Mass Index</i>
CAPOX:	Kemoterapi bestående af capecitabin og oxaliplatin
CPS:	<i>Combined positive score</i>
CT:	<i>Computed tomography</i>
DEGC:	Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe
DRG:	Diagnoserelaterede grupper
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FOLFOX:	Kemoterapi bestående af Folinsyre (leucovorin), fluorouracil (5-FU) og oxaliplatin (Eloxatin)
HER2:	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR:	Hazard ratio
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (Health related quality of life)
ICER:	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IgG 4:	Immunoglobulin 4
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PD:	Progredieret
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PRO:	Patientrapporterede data (<i>Patient reported Outcomes</i>)
PSA:	Probalistisk følsomhedsanalyse



QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality-adjusted life year</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosisintensitet
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Problemstilling

I denne vurderingsrapport tager Medicinrådet stilling til anvendelsen af nivolumab til 1. linjebehandling af fremskreden HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserøret og PD-L1 CPS \geq 5. Indikationen har været godkendt af Det Europæiske Lægemiddelsagentur (EMA) siden 19. oktober 2021.

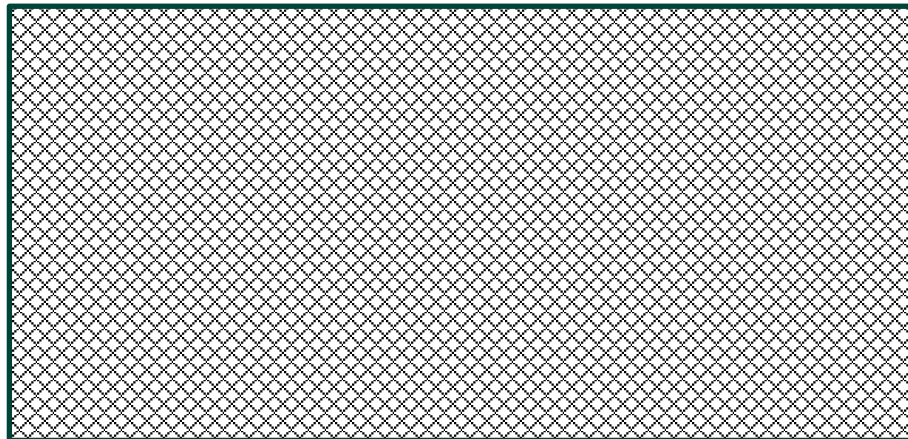
Vurderingen er baseret på en ansøgning fra Bristol Myers Squibb. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kræft i mavesæk, spiserør og mavemund

Kræft i den øvre gastrointestinale kanal inddeles efter, om tumorlokationen er i mavesækken, mavemunden (overgangen mellem spiserør og mavesæk) eller spiserøret. Tumorer ved mavemunden inddeles endvidere efter Siewert Type I, Siewert Type II og Siewert Type III (se Figur 1). I 2020 blev der ifølge årsrapporten fra Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC) registreret hhv. 278, 617 og 224 nye tilfælde af kræft i spiserør, mavemund og mavesæk.

Histologisk inddeles patienterne efter, om de har planocellulære karcinomer eller adenokarcinomer. Planocellulære karcinomer er oftest lokaliseret højt eller midt i spiserøret, mens adenokarcinomer oftest optræder i mavesæk og mavemund [4]. Adenokarcinomer kan også være lokaliseret distalt i spiserøret, men er kun i få tilfælde at finde i den proksimale del [3]. I Danmark er andelen af adenokarcinomer steget de seneste år og er nu den hyppigste histologiske subgruppe af kræft i den øvre del af det gastrointestinale system med ca. dobbelt så mange tilfælde som planocellulære karcinomer [3].

De mest almindelige symptomer er synkebesvær, opkastninger, træthed, kvalme og et betydeligt vægttab. Patienterne kan klage over trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen. Nogle patienter har en lav blodprocent grundet blødning fra tumoren [5,6]. Adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale kanal optræder hyppigst hos mænd, mens alder, rygning, lav fysisk aktivitet, stråling og familiehistorik ligeledes er kendte risikofaktorer. Blandt risikofaktorer for særligt adenokarcinomer i mavemunden er reflux (spiserørsbrok) og Barretts spiserør. For adenokarcinomer i mavesækken er bakterien *Helicobacter pylori* en risikofaktor og findes hos størstedelen af patienterne [1]. Gennemsnitsalderen for patienter med kræft i den øvre gastrointestinale kanal er ved diagnostidspunktet ca. 70 år [9].



Figur 1. Den øvre gastrointestinale kanal opdeles i spiserør, mavemund og mavesæk. Tumorer lokaliseret ved mavemunden inddeles yderligere i Siewert Type I, Type II og Type III-tumorer.

EAC: esophageal adenocarcinoma (adenokarcinomer i spiserør); ESCC: esophageal squamous cell carcinoma (planocellulære karcinomer i spiserør); GEJ: gastroesophageal junction (mavemunden) [2].

1.3 Nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi

Nivolumab er et humant immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, der binder sig til programmeret death-1-receptoren (PD-1). Nivolumab markedsføres under handelsnavnet Opdivo. EMA har godkendt anvendelsen af nivolumab til en række indikationer. En opdateret oversigt kan findes på EMAs hjemmeside (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_da.pdf). I bilag 10.1 fremgår en liste over, hvilke indikationer for nivolumab Medicinrådet har behandlet. Af relevans for denne behandling har Medicinrådet tidligere anbefalet nivolumab som adjuverende behandling til spiserørskræft efter kurativt intenderet kemoterapi, stråleterapi og kirurgi. Nivolumab til den ansøgte indikation har hverken status som *orphan drug* eller været igennem *Accelerated Assessment* i EMA. Administrationen af nivolumab er intravenøs og gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 2 år. I dansk klinisk praksis bliver nivolumab hovedsageligt anvendt med en vægtbaseret dosis på enten 3 mg/kg hver 2. uge eller 6 mg/kg hver 4. uge.

1.4 Nuværende behandling

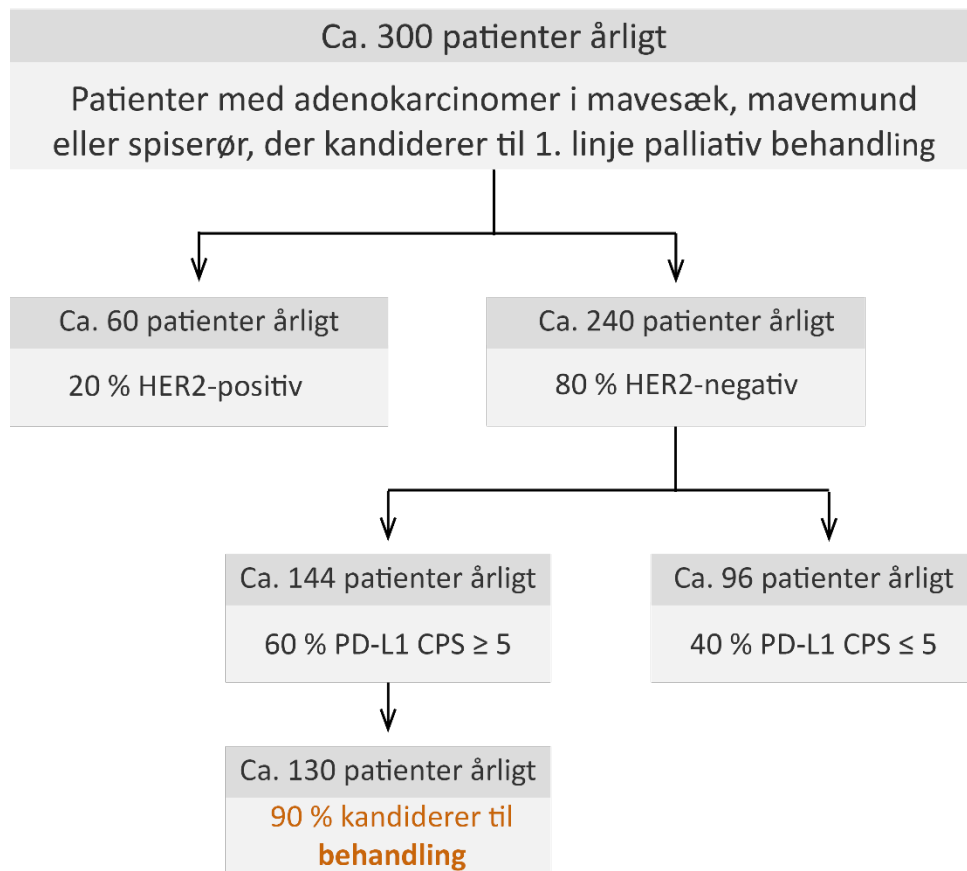
I Danmark behandles kræft i spiserør, mavemund og mavesæk (ECV cancer) på fire afdelinger på hhv. Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital. Alle afdelinger har multidisciplinære teams, som samarbejder om udredning og behandling.

DEGCs retningslinjer anbefaler, at patienter med lokalavanceret ikke-kurabel eller metastatisk HER2-negative adenokarcinomer i spiserør, mavemund eller mavesæk bør tilbydes kemoterapi som palliativ behandling, enten med to-stof fluoropyrimidin og platin (CAPOX/FOLFOX) eller tre-stof fluoropyrimidin, platin og taxan afhængigt af



patientens almentilstand, behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske [3]. Effekt- og sikkerhedsmæssigt er to-stofbehandlingerne CAPOX og FOLFOX ligestillede [4]. CAPOX foretrækkes i dansk klinisk praksis, da doseringsfrekvensen er lavere (hver 3. uge for CAPOX vs. hver 2. uge for FOLFOX), og man undgår at skulle lægge et centralvenekateter, som er et invasivt indgreb og en nødvendighed for FOLFOX. CAPOX gives normalt i op til 9 serier, såfremt patienten tåler det. Ifølge årsrapporten fra DEGC blev der i 2020 diagnosticeret 841 patienter med adenokarcinomer i mavesæk, mavemund eller spiserør. Heraf blev 323 patienter behandlet med kurativt sigte, mens 424 fik palliativ behandling, hvoraf en del kun fik strålebehandling. Medicinrådet forventer, at ca. 300 patienter årligt vil komme i betragtning til 1. linje palliativ behandling – heraf forventes det, at 80 % er HER2-negative og 60 % af disse med PD-L1 CPS \geq 5. Derudover vil 10 % af patienterne være uegnede på grund af dårlig performance status eller komorbiditet. Det forventes således, at ca. 130 patienter kandiderer til behandlingen. Af de patienter, der fik palliativ behandling, blev 12-måneders overlevelsesraten opgjort til 35 % i 2020 [5]. Et overblik over den danske patientgruppe er illustreret i Figur 2.

Af de estimerede 130 patienter, som forventes at kandidere til behandlingen årligt, kan ca. 16 % (n = 21) behandles i henhold til indikationen for en anden PD-L1-hæmmer; pembrolizumab. Pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi har siden januar 2022 været godkendt af Medicinrådet som 1. linjebehandling til patienter med kræfttyperne lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esofageale overgang, Siewert type I, hos voksne med biomarkøren PD-L1 CPS \geq 10. Pembrolizumab i kombination med kemoterapi forøger den samlede overlevelse med ca. 4 måneder uden væsentlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi alene [6]. Det mindre overlap mellem patienter, som kan behandles med enten pembrolizumab eller nivolumab + kemoterapi, vurderes at være af mindre betydning for denne vurdering af nivolumab + kemoterapi, og pembrolizumab er derfor ikke medtaget som komparator i vurderingen. Det forventes ikke, at man kan behandle patienterne sekventielt med pembrolizumab og nivolumab.



Figur 2. Antallet af patienter, der årligt forventes at kandidere til 1. linje palliativ behandling med nivolumab + kemoterapi. Patienterne vil blive selekteret baseret på HER2-status og PD-L1-ekspression. Derudover vurderes det, at ca. 10 % vil være uegnede baseret på performance status og komorbiditet.

2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at CheckMate 649-studiet på nuværende tidspunkt er det eneste studie, hvori der er en direkte sammenligning mellem nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene som 1. linjebehandling for den ansøgte indikation. Der er derfor ikke foretaget en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere relevant dokumentation for sammenligningen.

Foruden CheckMate 649 indgår indikationens EPAR [7] i den kliniske vurdering. Øvrige studier, som er anvendt til estimering af omkostninger og livskvalitet (HRQoL), beskrives under afsnittene for den sundhedsøkonomiske analyse.



2.2 Kliniske studier

Virksomheden har inkluderet CheckMate 649 som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator.

Tabel 2. Studier inkluderet i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
CheckMate 649 [NCT02872116]	Voksne patienter med ikke- resekterbar avanceret eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør	Nivolumab + kemoterapi	Kemoterapi	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse PD-L1 CPS \geq 5.	Samlet overlevelse og pro- gressionsfri overlevelse PD- L1 CPS \geq 1 og den samlede population. Præspecificere- rede eksplorative effektmål: responsvarighed, livskvali- tet, sikkerhed og tolerabili- tet.	[8,9]	Følgende indgår i den sund- hedsøkonomiske analyse: Data for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse og fremskrivning heraf. Livskvalitet opsamlet for nivolu- mab + kemoterapi og kemote- rapi alene. Bivirkningsfrekvenser til estime- ring af omkostninger.



2.2.1 CheckMate 649

CheckMate 649 er et randomiseret open-label, 3-armet, 1:1:1 parallelgruppe, multicenter fase 3-studie for evalueringen af nivolumab + enten kemoterapi eller ipilimumab over for kemoterapi alene. Patienterne blev stratificeret efter tumorcelle PD-L1-ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ eller ubestemt), geografi (Asien vs. Nordamerika vs. resten af verden), *Eastern Cooperative Oncology Group* performance status (0 vs. 1) og typen af kemoterapi (CAPOX vs. FOLFOX). I denne vurdering indgår kun sammenligningen af nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene. I alt blev 1.581 patienter fordelt på studiearmene: nivolumab + kemoterapi ($n = 789$) vs. kemoterapi ($n = 792$). Heraf havde 955 patienter (60 %) PD-L1 CPS ≥ 5 . Den anvendte kemoterapi bestod enten af capecitabin + oxaliplatin (CAPOX) eller leucovorin + 5-fluorouracil (5-FU) + oxaliplatin (FOLFOX).

2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	Behandlingsnaive voksne patienter med lokalavanceret ikke-resektabel eller metastatisk adenokarcinom i spiserør, mavemund eller mavesæk. Den ansøgte indikation begrænser sig til patienter, der er HER2-negative eller har ukendt HER2-status og med PD-L1 CPS ≥ 5 .	I dansk klinisk praksis evalueres både HER-status og PD-L1 som standard. Det er således muligt at selektere for de HER2-negative. Fordelingen af patienter med karcinomer i hhv. mavesæk og mavemund adskiller sig fra dansk klinisk praksis, men tumorlokationen er tidligere blevet vist at være uden betydning for behandlingseffekten med nuværende behandlingsmuligheder.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen med PD-L1 CPS ≥ 5 fra CheckMate 649.
Intervention	Nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (CAPOX eller FOLFOX)	CAPOX og FOLFOX er ligeværdige behandlingsalternativer, og data fra studiet er derfor overførbart til dansk klinisk praksis. I dansk praksis anvendes dog primært CAPOX, da det er at foretrække pga. færre doseringer, og at patienterne undgår at få centralt venekateter. I dansk klinisk praksis doseres nivolumab som udgangspunkt vægtbaseret fremfor fast dosis. Det er dog	I den sundhedsøkonomiske analyse indgår effekt- og sikkerhedsdata fra ITT-populationen med PD-L1 CPS ≥ 5 fra CheckMate 649, mens omkostningerne tager udgangspunkt i vægtbaseret dosering af nivolumab i kombination med CAPOX som kemoterapi for begge behandlingsarme.



	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
		tidligere vist at være uden betydning for effekt og sikkerhed.	
Komparator	Platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (CAPOX eller FOLFOX)	Som nævnt ovenfor anvendes CAPOX primært i dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse indgår effekt- og sikkerhedsdata fra ITT-populationen med PD-L1 CPS \geq 5 fra CheckMate 649, mens omkostningerne tager udgangspunkt i CAPOX som kemoterapi for begge behandlingsarme.
Effekt mål	Samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), livskvalitet evalueret som EQ-VAS, FACT-Ga og FACT-G7, EQ-5D-3L og sikkerhed	De inkluderede effekt mål indgår i Medicinrådets vurdering af lægemidlets effekt og sikkerhed.	Effekt målene OS og PFS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. EQ-5D-3L-data benyttes til at estimere helbredsrelateret livskvalitet anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4 Population

I alt havde omkring 60 % af studiepopulationen i CheckMate 649 PD-L1 CPS \geq 5 fordelt på 473 patienter i nivolumab + kemoterapi-armen og 482 i kemoterapi-armen. Baselinekarakteristika fra PD-L1 CPS \geq 5-populationen fremgår af Tabel 4. Demografi og sygdomskarakteristika var generelt velbalanceret mellem de to behandlingsarme og var konsistente med den samlede patientpopulation. Medianalderen for patienter ned PD-L1 CPS \geq 5 var 62 år. Størstedelen af patienterne var mænd (71,2 %), 69 % var kaukasiere, mens omkring 25 % var af asiatisk oprindelse. Fordelingen mellem karcinomer i mavesæk, mavemund og spiserør lød på hhv.: 69,8 %, 17,8 % og 12,4 %. Hovedparten (96 %) af patienterne havde metastaser ved diagnosetidspunktet.

Tabel 4. Baselinedemografi og -karakteristika for patienter med PD-L1 CPS \geq 5

Karakteristika	Nivolumab + kemoterapi (n = 473)	Kemoterapi (n = 482)
Medianalder (interkvartilområde (IQR)), år	63 (54-69)	62 (54-68)
Alder, n (%)		
< 65	266 (56)	286 (59)
\geq 65	207 (44)	196 (41)



Karakteristika	Nivolumab + kemoterapi (n = 473)	Kemoterapi (n = 482)
Køn, M/K, n (%)	331 (70)/142 (30)	349 (72)/133 (28)
Etnicitet, n (%)		
Kaukasier	328 (69)	327 (67)
Sort eller afrikansk amerikansk	2 (< 1)	7 (< 1)
Indiansk	10 (2)	10 (2)
Asiatisk	119 (25)	117 (24)
Anden	14 (3)	21 (4)
Region, n (%)		
Asien	117 (25)	111 (23)
USA og Canada	67 (14)	70 (15)
Andet	289 (61)	301 (62)
Primær tumorlokation ved diagnose, n (%)		
Mavemund	84 (18)	86 (18)
Mavesæk	333 (70)	334 (69)
Spiserør	56 (12)	62 (13)
Sygdomsstatus, n (%)		
Lokalt tilbagevendende	3 (< 1)	1 (< 1)
Metastatisk	454 (96)	461 (96)
Lokalt avanceret	16 (3)	20 (4)
Signet ring celle karcinom [‡]	72 (15)	69 (14)
Metastaser (%)		
Lever	191 (40)	271 (45)
Peritoneum	101 (21)	96 (20)
Centralnervesystemet	1 (< 1)	0
Mikrosatellit instabilitet, n (%)		



Karakteristika	Nivolumab + kemoterapi (n = 473)	Kemoterapi (n = 482)
MSI-H	18 (4)	16 (3)
MSS	423 (89)	423 (88)
Ikke tilgængeligt	32 (7)	43 (9)
Tumorcelle PD-L1-ekspression		
< 1 %	363 (77)	362 (75)
≥ 1 %	110 (23)	120 (25)
HER2-status, n (%)		
Positiv	3 (0,6)	4 (0,8)
Negativ	272 (57,5)	271 (56,2)
Ukendt	2 (0,4)	3 (0,6)
Ikke anført	196 (41,4)	204 (42,3)
ECOG PS, n (%)		
0	194 (41)	203 (42)
1	279 (59)	278 (58)
Ikke anført	0	1 (< 1)
Kemoterapi-regime [§]		
FOLFOX	237/468 (51)	242/465 (52)
CAPOX	231/468 (49)	223/465 (48)

[‡]Pr. World Health Organization (WHO) histologiske klassifikation. [§]For patienter, der fik mindst én dosis af den tildelte behandling. Forkortelser: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; MSI-H, microsatellit instabilitet-høj; MSS, mikrosatellit stabilitet.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at patientkarakteristika ikke giver anledning til forbehold angående overførbareheden af effekt og sikkerhedsdata fra CheckMate 649 til en dansk kontekst.

Det bemærkes, at fordelingen mellem karcinomer i mavesæk og mavemund adskiller sig fra dansk klinisk praksis. 70 % af patienterne i studiet har kræft i mavesækken, hvilket udgør ca. 30 % i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis er størstedelen af adenokarcinomerne derimod lokaliseret i mavemunden. Det er velkendt, at fordelingen er forskellig landene imellem, og forklaringen kan skyldes forskelle i livsstil såvel som



genetik. Det er tidligere vist, at tumorlokationen ikke har betydning for patienter med adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale tragt i forhold til responsrate, overlevelse og sikkerhed med nuværende behandlingsmuligheder [10,11]. Da der ikke er indikationer for andet, forventes det ikke at have betydning for behandlingsarmene i CheckMate 649 og dermed overførbare af data til en dansk kontekst. Patienterne i CheckMate 649 har alle en ECOG-performance status på 0-1, hvilket svarer til de patienter, der forventes at kandidere til behandlingen i dansk klinisk praksis. Dog er patienterne i CheckMate 649 median 7-8 år yngre end en gennemsnitlig dansk patient, hvilket udgør en usikkerhed.

I Danmark anvendes CAPOX til > 90 % af patienterne mod kun halvdelen i studiet, hvor den anden halvdel får FOLFOX. Da de to kemoterapiregimer betragtes som ligeværdige effekt- og sikkerhedsmæssigt [4], forventes det ikke have betydning for overførbare af studiedata.

2.5 Intervention

Den ansøgte intervention svarer til den, der er anvendt i CheckMate 649, dvs. nivolumab + platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, som gives indtil progression eller toksicitet i op til 2 år. I CheckMate 649 får halvdelen af patienterne CAPOX, og den anden halvdel får FOLFOX. Da CAPOX som standard doseres hver 3. uge og FOLFOX som standard hver 2. uge, er nivolumabs dosering tilpasset derefter for de to grupper. Doseringen fremgår af Tabel 5, hvilket svarer til dansk klinisk praksis, hvad angår kemoterapi, og til de indikationer, hvor nivolumab gives som fast dosis.

Tabel 5. Dosering for Nivolumab + platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (CAPOX eller FOLFOX)

	Nivolumab + CAPOX	Nivolumab + FOLFOX
Lægemiddel:	Dosis:	
Nivolumab	360 mg i.v. hver 3. uge	240 mg i.v. hver 2. uge
Platinbaseret kemoterapi	Oxaliplatin: 130 mg/m ² i.v. hver 3. uge	Oxaliplatin: 85 mg/m ² i.v. hver 2. uge
Fluoropyrimidinbaseret kemoterapi	Capecitabin: 2.000 mg/m ² oralt hver 3. uge på dag 1-14	Fluorouracil 400 mg/m ² i.v. dag 1 + 5-fluorouracil 2.400 mg/m ² over 46 timer hver 2. uge
Leucovorin calcium	-	400 mg/m ² i.v. hver 2. uge på dag 1

Medicinerådets vurdering

Doseringen af CAPOX og FOLFOX i CheckMate 649 (se Tabel 5) svarer til dansk klinisk praksis. I Danmark vælges CAPOX oftest frem for FOLFOX for at undgå det invasive indgreb med et centralt venekateter, og fordi det er mere patientvenligt med dosering hver 3. uge frem for hver 2. I omkostningsdelen af den sundhedsøkonomiske analyse i



denne vurdering tages der derfor udgangspunkt i, at man i dansk klinisk praksis vælger CAPOX. Det forventes ikke at have betydning på effekten, om nivolumab doseres som 360 mg hver 3. uge eller 240 mg hver 2. uge, idet det tidligere er vist, at effekten er upåvirket af, om nivolumab gives som fast dosis på 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge [12].

I Danmark doseres nivolumab som udgangspunkt efter vægtbaseret dosering, hvilket er medtaget i hovedanalysen for de sundhedsøkonomiske beregninger. Effekten ved vægtbaseret dosering antages at være ligestillet med den faste dosering, der er anvendt i CheckMate 649.

2.6 Komparator

Platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi er den nuværende standardbehandling for patienterne i dansk klinisk praksis og er ligeledes komparatoren i CheckMate 649. Doseringerne er de samme, som fremgår af Tabel 5 for CAPOX og FOLFOX.

Medicinrådets vurdering

Som nævnt under interventionen vurderes doseringen af kemoterapien at svare til doseringen i dansk klinisk praksis. I omkostningsdelen af den sundhedsøkonomiske analyse tages der udgangspunkt i, at man i dansk klinisk praksis vælger CAPOX.

2.7 Effektmål

Til sammenligningen af nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene har virksomheden indsendt data for effektmålene OS og PFS samt sikkerhed opgjort ved behandlingsophør grundet uønskede hændelser og antal hændelser grad ≥ 3 . Derudover har virksomheden indsendt oversigter over hændelsestyperne og disses alvorlighed. Uønskede hændelser er registreret og graderet, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Virksomheden har indsendt data for livskvalitet målt ved EQ-VAS, FACT-Ga og EQ-5D-3L. Virksomheden har anvendt EQ-5D-3L transformeret til EQ-5D-5L og danske præferencevægte i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til livsforlængende onkologisk behandling, og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed.



2.8 Sammenligning af effekt

2.8.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra CheckMate 649-studiet for patienterne med PD-L1 CPS \geq 5, hvori behandling med nivolumab + kemoterapi sammenlignes med kemoterapi alene. Uønskede hændelser er opgjort for patienter, der har fået mindst én dosis af intervention eller komparator. Kaplan Meier-estimer er udarbejdet baseret på data for den samlede overlevelse og progressionsfri overlevelse. Hazard ratios (HR) og 95 % konfidensintervaller (CI) er beregnet ved *Cox Proportional Hazards* regressionsanalyser [13]. Medmindre andet er anført, er det resultater fra CheckMate 649-studiet for patienterne med PD-L1 CPS \geq 5, som opgives i følgende afsnit vedrørende effekt og sikkerhed. Resultaterne fra CheckMate 649 er opgjort fra seneste data cut ved minimum 24 måneder, hvor det er muligt [8] og ellers efter minimum 12,1 måneders opfølgningstid [9].

Vurdering af ansøgers analyse

Samtlige data i vurderingen af den ansøgte indikation er baseret på data fra CheckMate 649 for patienter med PD-L1 CPS \geq 5. Det vurderes, at data fra CheckMate 649 udgør det bedst tilgængelige udgangspunkt for en sammenligning mellem interventionen nivolumab + kemoterapi og komparatoren kemoterapi alene, hvilket afspejler dansk klinisk praksis.

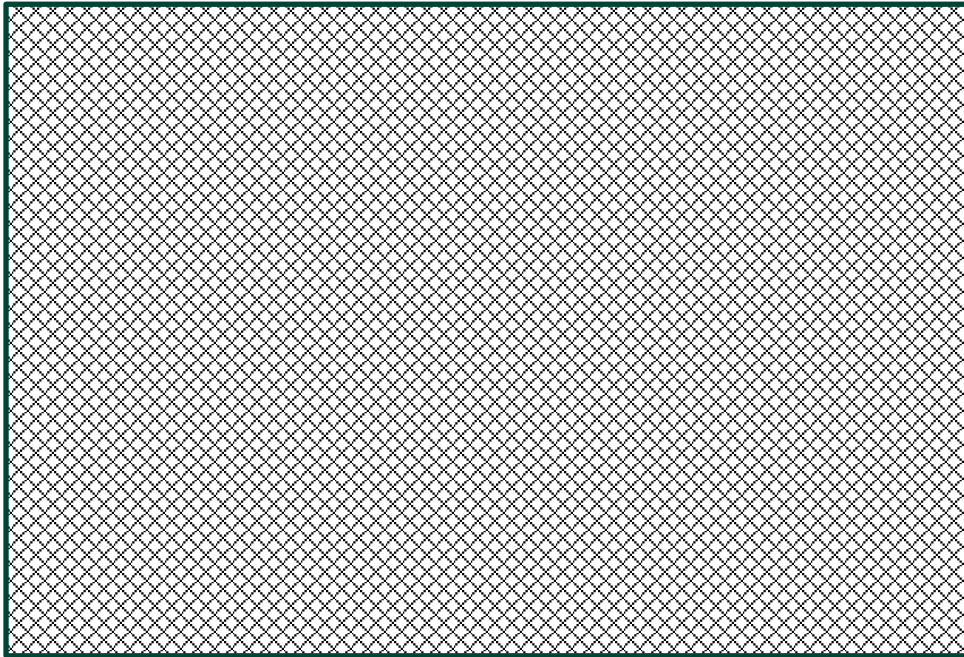
2.8.2 Samlet overlevelse (Overall Survival, OS)

Med en opfølgningstid på minimum 24 måneder var den mediane samlede overlevelse 3,3 måneder længere for patienter behandlet med nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene: 14,4 måneder (95 % CI: 13,1; 16,2) vs. 11,1 måneder (95 % CI: 10,0; 12,1) og en relativ risiko på HR 0,70 (0,61-0,81). 6-, 12- og 24-måneders overlevelsesseraterne var ligeledes højere for nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi, som det fremgår af Tabel 6 [8,9] og Kaplan Meier-kurven for den samlede overlevelse, som fremgår af Figur 3.

Tabel 6. Den samlede overlevelse (OS) og overlevelsesserater for patientpopulationen med PD-L1 CPS \geq 5 fra CheckMate 649

Måneder:	OS rate (95 % CI)			Median OS (95 % CI) i måneder	Forskel i median OS	HR for OS (95 % CI)
	6	12	24			
Nivolumab + kemoterapi (n = 473)	81,4 % (77,5-84,6)	57,3 % (52,6-61,6)	31 %	14,4 (13,1-16,2)	3,3 mdr.	0,70 (0,61-0,81)
Kemoterapi (n = 482)	74,8 % (70,6-78,5)	46,6 % (41,8-50,8)	19 %	11,1 (10,0-12,1)		

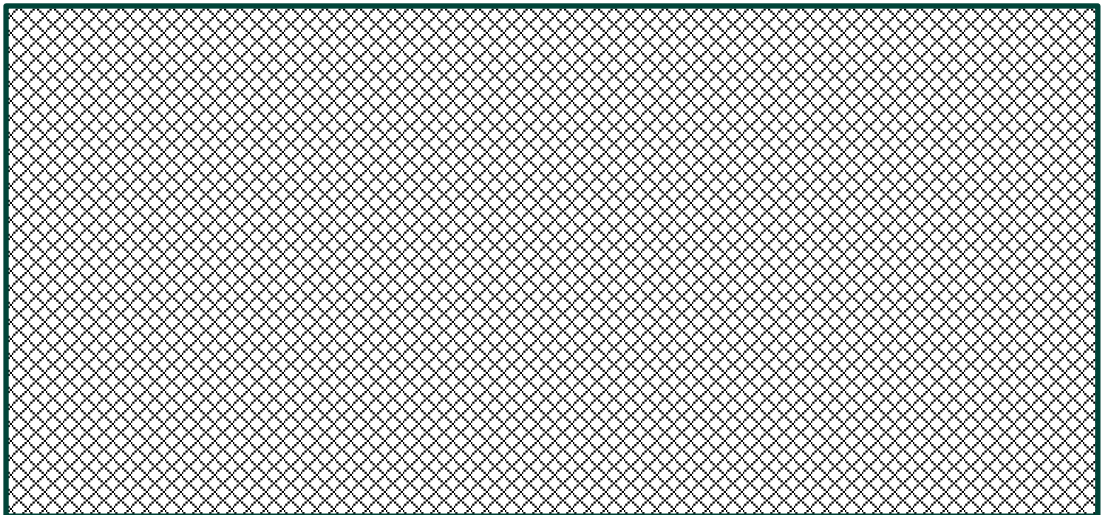
Overlevelsesseraterne for 6 og 12 måneder er opgjort efter minimum 12,1 måneders opfølgning [9] og raten for 24 måneders overlevelse samt median OS opgjort efter minimum 24 måneder [8].



Figur 3. Kaplan Meier-kurve for den samlede overlevelse i CheckMate 649 for nivolumab + kemoterapi (NIVO + chemo) og kemoterapi (Chemo)

Samlet overlevelse i prædefinerede subpopulationer

Der er blevet foretaget en række prædefinerede subgruppeanalyser for den samlede overlevelse for patienter med CPS ≥ 5 med en opfølgningstid på minimum 12,1 måneder, som fremgår af Figur 4. For samtlige analyser gælder det, at effekten var i favør af behandlingsarmen med nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene.



Figur 4. Forest plot for den samlede overlevelse (OS) i prædefinerede subpopulationer for patienter i CheckMate 649 med PD-L1 CPS ≥ 5 (minimum opfølgningstid er 12,1 måneder) [13]

^aIkke rapporteret, n = 1; ^bUkendt, n = 1; ^cIkke rapporteret/Ugyldigt, n = 75.

Forkortelser: EAC: esophageal adenocarcinoma; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOX: leucovorin (folinic acid) plus fluorouracil plus oxaliplatin; GEJ: gastroesophageal junction cancer; MSI-H: microsatellite instability-high; MSS: microsatellite stable; XELOX: capecitabine plus oxaliplatin.



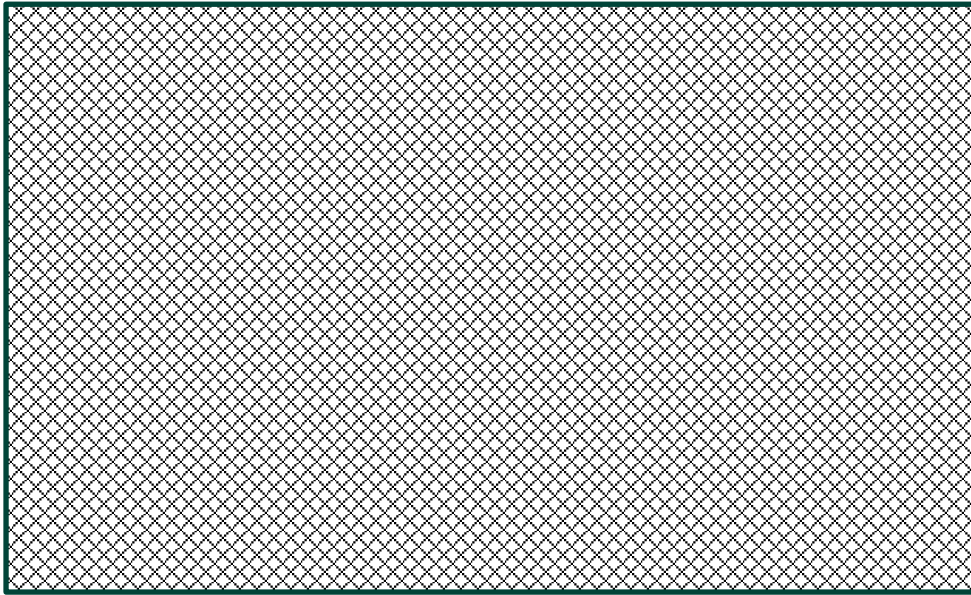
Medicinerådets vurdering

Nivolumab + kemoterapi øger den samlede overlevelse sammenlignet med kemoterapi alene for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 . 12-måneders overlevelsesraten i studiet er lidt højere (46 %) end i Danmark (35 % i 2020)[5]. Det kan formentligt forklares med, at inklusions-/eksklusionskriterierne gør, at patienterne i studier generelt er lidt yngre og med mindre komorbiditet og således klarer sig lidt bedre end i klinikken. De prædefinerede subgruppeanalyser indikerer, at nivolumab + kemoterapi kan forbedre overlevelsen sammenlignet med kemoterapi for alle subgrupper uanset alder, etnicitet, køn, performance status, kemoterapi regime etc. Det bemærkes af Figur 4 med subgruppeanalyserne, at tumorlokation potentielt kan modificere effekten på overlevelse. De brede konfidensintervaller gør det dog svært at lave endelige konklusioner. Studiet er derudover ikke dimensioneret til at foretage endelige konklusioner baseret på resultaterne for subpopulationerne.

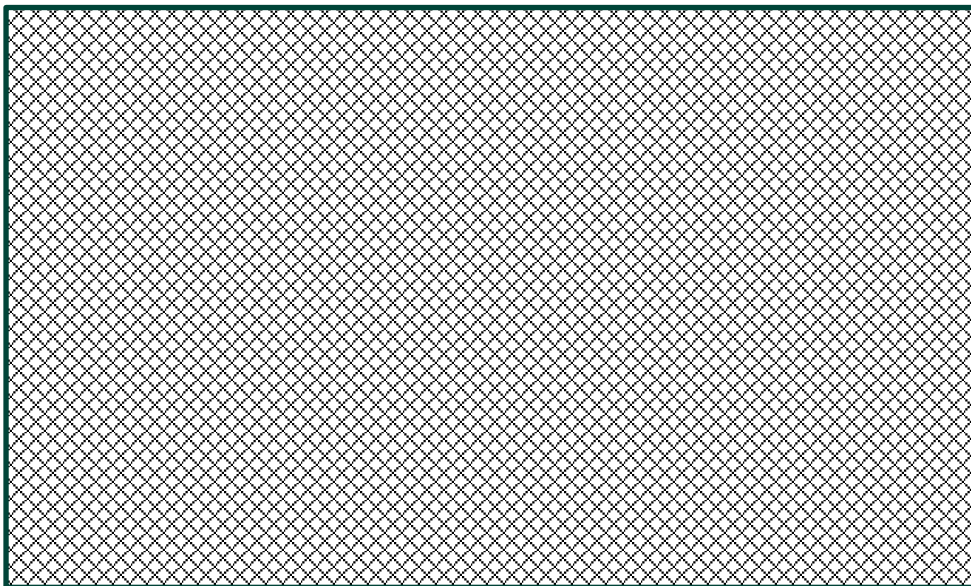
Ekstrapolering af samlet overlevelsesdata fra CheckMate 649

For at estimere de samlede forventede omkostninger og forbedring i patienternes tilstand og levetid ved at anvende nivolumab + kemoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede samlede overlevelsesdata, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorizont. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld residualerne, at samlet overlevelse for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene kan antages at være proportionale. Ansøger vælger dog at estimere og ekstrapolere OS separat for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene. Det skyldes, at det immunologiske lægemiddel nivolumab har en anden virkningsmekanisme end kemoterapi, hvilket ansøger vurderer har indflydelse på forløbet af overlevelseskurven.

Ansøger har testet 7 standardparametriske modeller og 6 spline-modeller med 1 og 2 knudepunkter til ekstrapolering af OS. Ansøger har anvendt en spline-model med 1 knudepunkt på odds-skalaen til at ekstrapolere OS for både nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene, se den stiplede røde kurve i hhv. Figur 5 og Figur 6. Af alle testede modeller er det den standardparametriske funktion log-logistisk, der har det bedste statistiske fit for både nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene (jf. AIC/BIC). Ansøger vurderer dog, at standardparametriske modeller har svært ved at fange forløbet af det observerede data, hvor kurven synes at flade ud ved slutningen af det observerede data. Ansøger vurderer, at ekstrapolering af det observerede OS-data med en spline-model med 1 knudepunkt på odds-skalaen giver både et statistisk godt fit og samtidig repræsenterer et klinisk plausibelt billede af den forventede samlede overlevelse.



Figur 5. Ekstrapolering af samlet overlevelse for nivolumab + kemoterapi



Figur 6. Ekstrapolering af samlet overlevelse for kemoterapi

For at sikre sig, at patienterne ikke kan have lavere mortalitet end baggrundsbefolkningen, justerer ansøger de estimerede OS-kurver for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene for mortaliteten i baggrundsbefolkningen.

Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse baseret på ansøgers ekstrapolerede og justerede kurver er præsenteret i Tabel 7.



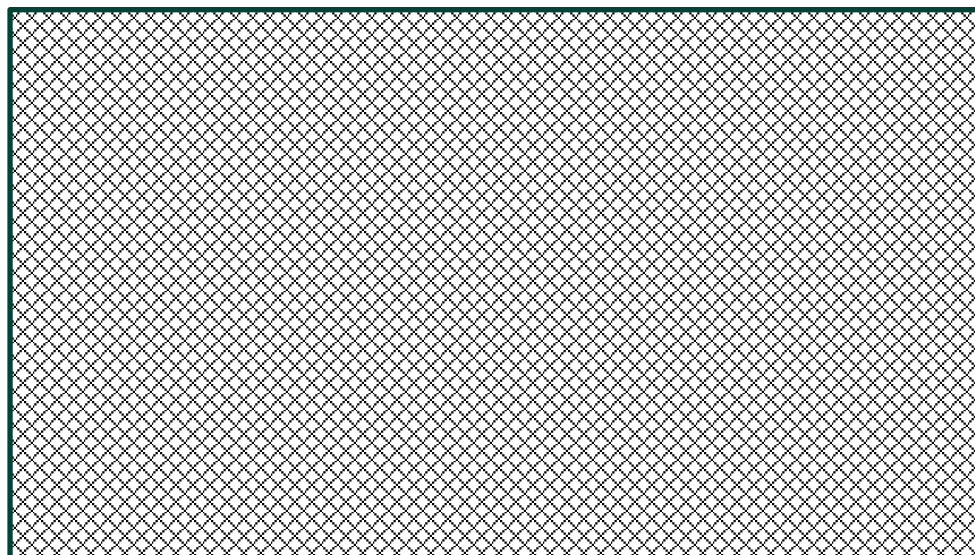
Tabel 7. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige samlede overlevelse (OS), ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra CheckMate 649 [måneder]	Median OS i ansøgers model [måneder]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [måneder]
Nivolumab + kemoterapi	14,4	■	■
Kemoterapi	11,1	■	■

Medicinerådets vurdering

Figur 5 og Figur 6 illustrerer, at det ud fra en visuel inspektion og klinisk plausibilitet er svært at fremhæve én parametrisk fordeling, da der kun er mindre afvigelser mellem de forskellige parametriske fordelinger. Det skyldes, at data er relativt modent med over ■ % af patienterne, som er døde inden for opfølgningstiden i begge arme, hvilket muliggør et godt fit af data, uanfægtet af hvilken parametrisk model der vælges. Medicinerådet accepterer derfor ansøgers anvendte ekstrapolering af samlet overlevelse for både nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene. For at undersøge betydningen af valg af ekstrapolering præsenterer Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor ekstrapolering af samlet overlevelse for både nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene varieres til log-normal fordeling. For både nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene har log-logistisk fordeling det bedste statistiske fit af de testede standardparametriske modeller (jf. AIC/BIC).

Ekstrapolering af overlevelse for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene i Medicinerådets hovedanalyse kan ses i Figur 7. Ekstrapoleringerne er justeret for mortaliteten i baggrundsbefolkningen.









Figur 7. De observerede og ekstrapolerede samlede overlevelseskurver for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene i Medicinerådets hovedanalyse

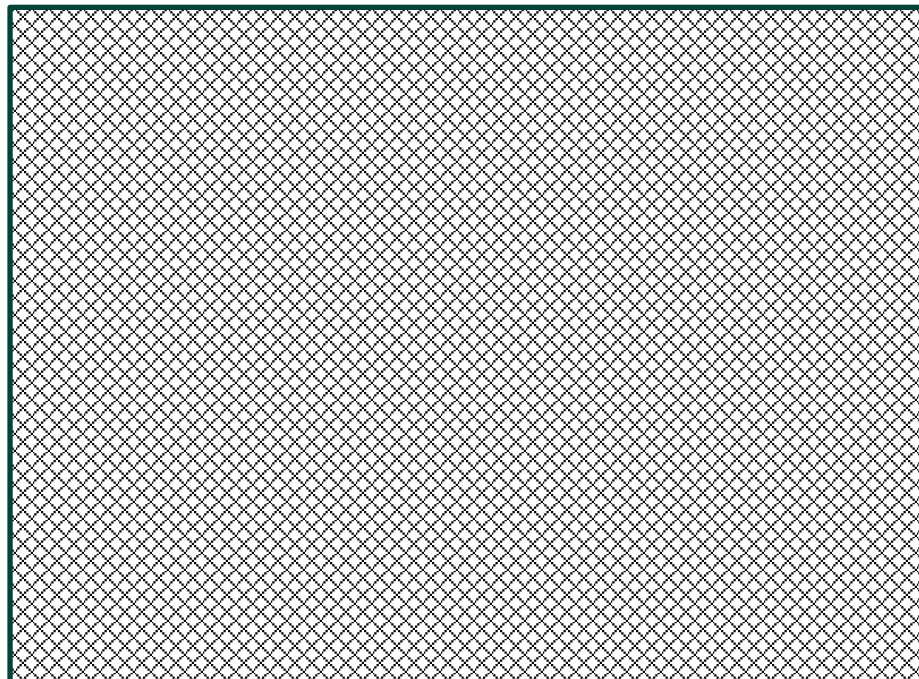


2.8.3 Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) er et sammensat surrogat-effekt mål for overlevelse. Det er defineret som tiden fra behandlingsstart til første dokumentation af progression (i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1) eller død. Ved en opfølgningstid på minimum 24,0 måneder var der en forskel på median progressionsfri overlevelse på 2 måneder mellem patienter i nivolumab + kemoterapi-armen sammenlignet med patienter behandlet med kemoterapi alene: 8,1 (95 % CI: 7,0; 9,2) måneder vs. 6,1 (95 % CI: 5,6; 6,9) måneder, som det fremgår af Figur 8. Den relative risiko resulterede i en HR på 0,70 (95 % CI: 0,60; 0,81). 6-, 12- og 24-måneders PFS-raten var ligeledes højere for nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene, som det fremgår af Tabel 8.

Tabel 8. Median progressionsfri overlevelse (PFS) og raterne fra 6-, 12- og 24-måneders PFS for CheckMate 649-patientpopulationen med PD-L1 CPS \geq 5 opgjort efter minimum 24 måneder

Måneder:	Progressionsfri overlevelseshastighed			Median PFS (95 % CI) i måneder	Forskel i median PFS i måneder	HR for PFS (95 % CI)
	6	12	24			
Nivolumab + kemoterapi (n = 473)	62 % 	37 % 	19 % 	8,1 (7,0-9,2)	2,0	0,70 (0,60-0,81)
Kemoterapi (n = 482)	50 % 	23 % 	11 % 	6,1 (5,6-6,9)		



Figur 8. Kaplan Meier-kurve for progressionsfri overlevelse (PFS) for nivolumab + kemoterapi (NIVO + Chemo) vs. kemoterapi (Chemo) fra CheckMate 649



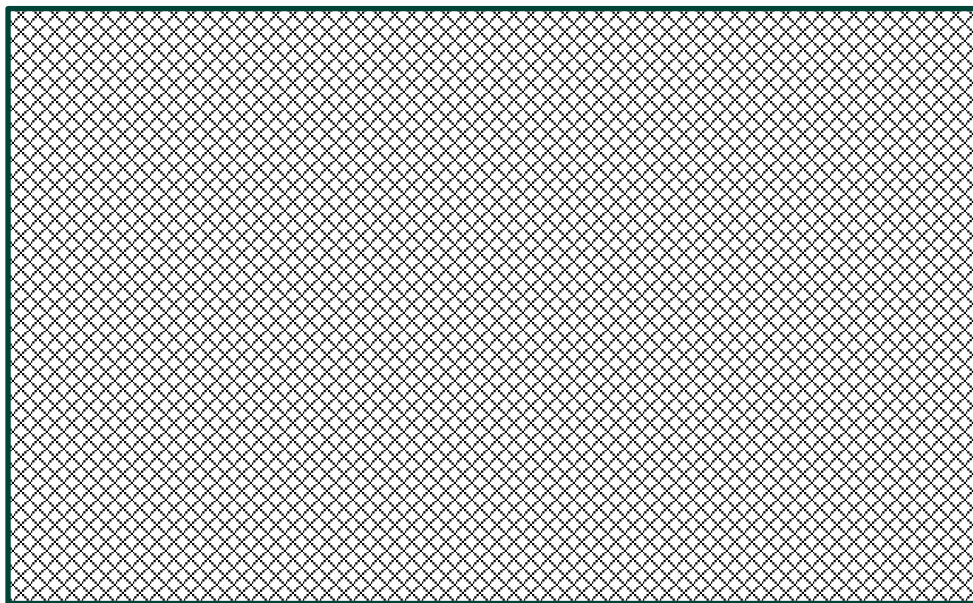
Medicinrådets vurdering

Der er større usikkerhed forbundet med estimaterne for PFS end for den samlede overlevelse, da der er flere censureringer, inden den mediane PFS er nået. Der er dog god overensstemmelse mellem data for progressionsfri overlevelse sammenlignet med den samlede overlevelse i CheckMate 649-populationen for patienter med PD-L1 CPS \geq 5.

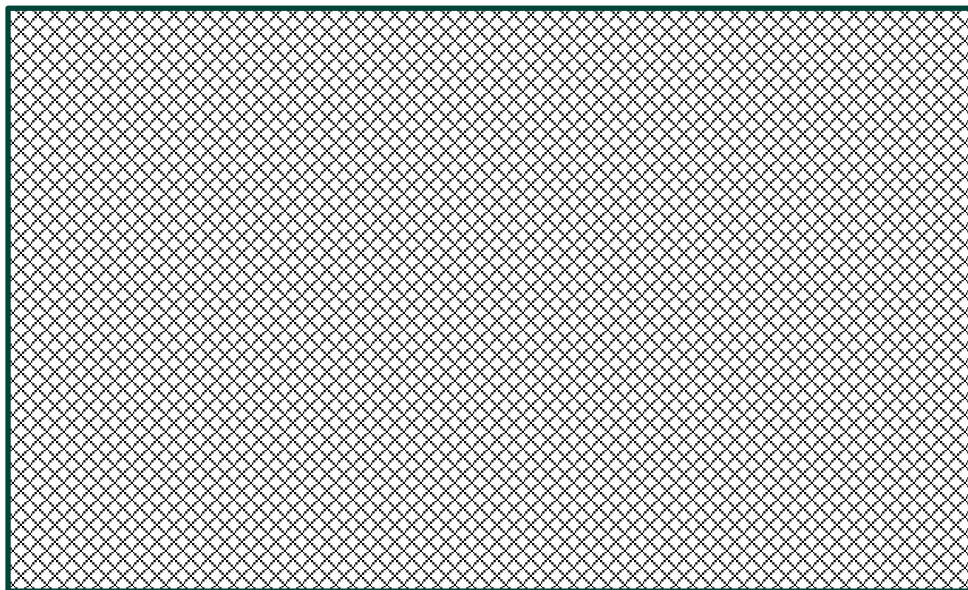
Ekstrapolering af progressionsfri overlevelsesdata fra CheckMate 649

På samme vis som for data fra den samlede overlevelse (se afsnit 3.7.2) ekstrapoleres data fra progressionsfri overlevelse. Ansøger vurderer på baggrund af Schoenfeld residualerne, at progressionsfri overlevelse for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene antages at være proportionale. Dog krydser de kumulative hazard-kurver for de to studiearme, hvilket tyder på, at antagelsen om proportional hazard muligvis ikke holder. Ansøger estimerer og ekstrapolerer derfor progressionsfri overlevelse med separate modeller for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene.

Ansøger har testet 7 standardparametriske modeller og 6 spline-modeller med 1 og 2 knudepunkter til ekstrapolering af progressionsfri overlevelse. Ansøger har anvendt en spline-model med 2 knudepunkter på normal-skalaen til at ekstrapolere den samlede overlevelse for både nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene, se den stiplede røde kurve i hhv. Figur 9 og Figur 10. Spline-modellen med 2 knudepunkter på normal-skalaen har også det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC) af alle de testede modeller og repræsenterer samtidig et klinisk plausibelt billede af den forventede progressionsfri overlevelse.



Figur 9. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for nivolumab + kemoterapi



Figur 10. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for kemoterapi alene

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse baseret på ansøgers ekstrapolerede og justerede kurver er præsenteret i Tabel 9.

Tabel 9. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige progressionsfri overlevelse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS fra CheckMate 649 [måneder]	Median PFS i ansøgers model [måneder]	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model [måneder]
Nivolumab + kemoterapi	8,1	■	■
Kemoterapi	6,1	■	■

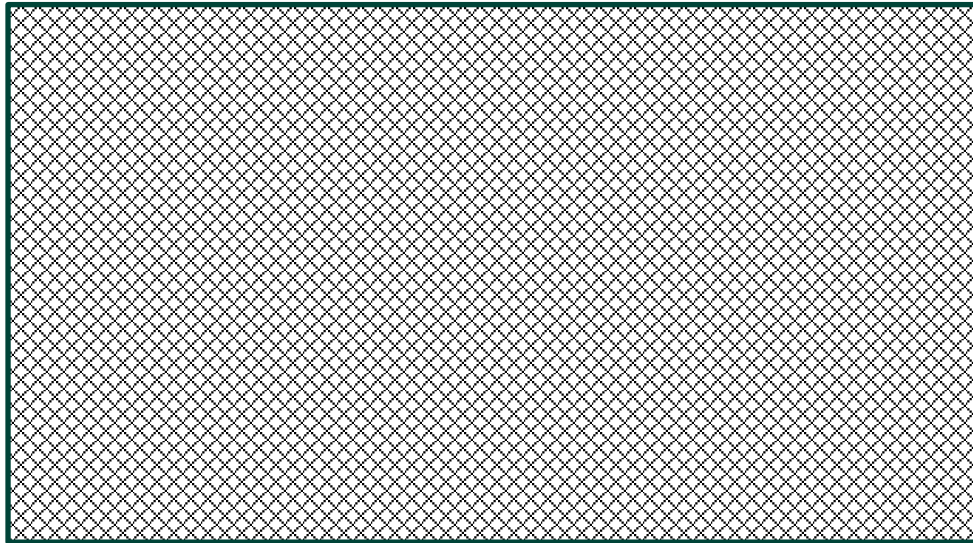
Medicinrådets vurdering

Ligesom for ekstrapolering af samlet overlevelse er over ■ % af patienterne progredieret inden for opfølgningstiden i begge populationer, hvilket muliggør et godt fit af data, da der kun er mindre afvigelser mellem de forskellige parametriske fordelinger. Medicinrådet accepterer ansøgers anvendte ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for både nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene. For at undersøge betydningen af valg af ekstrapolering præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for både nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene varieres til log-logistisk fordeling. For både nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene har log-logistisk fordeling det bedste statistiske fit af de testede standardparametriske modeller (jf. AIC/BIC).

Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse baseret på ansøgers ekstrapolerede og justerede kurver, som fremgår af Tabel 9, anvendes ligeledes i



Medicinrådets hovedanalyse. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene i Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 11.



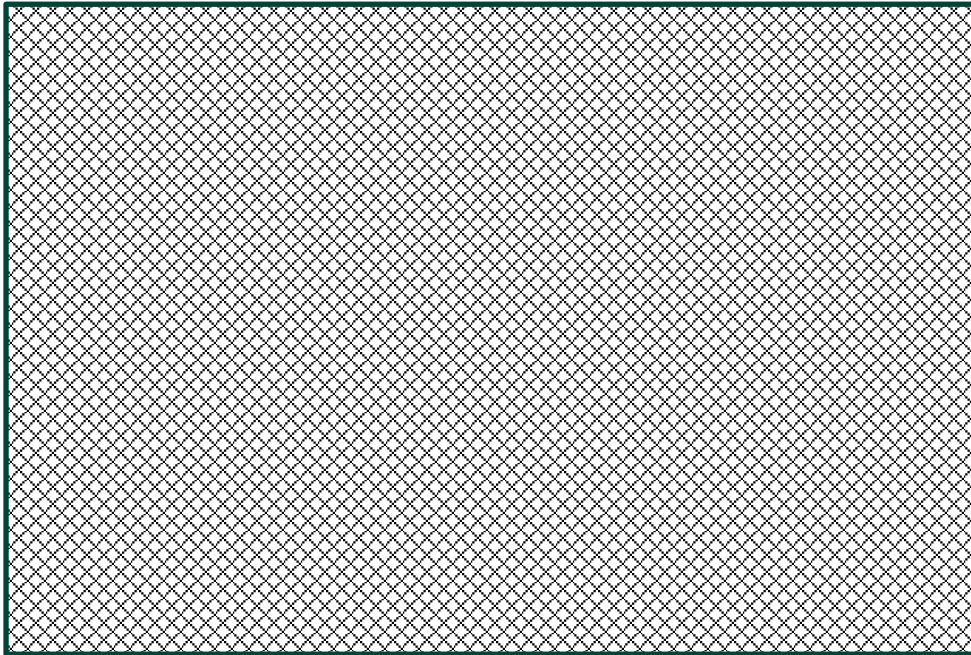
Figur 11. De observerede og ekstrapolerede progressionsfri overlevelseskurver for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene i Medicinrådets hovedanalyse

2.8.4 Livskvalitet

Patientrapporterede data (*PRO, patient reported outcomes*) blev indsamlet ved to spørgeskemaer til evaluering af livskvaliteten for CheckMate 649. Data er opgjort for patienter med PD-L1 ≥ 5 , der blev evalueret ved baseline og ved mindst et senere opfølgningstidspunkt. EQ-VAS blev anvendt som mål for den overordnede livskvalitet. Ved EQ-VAS-patienterne vurderes deres helbred på en skala, hvor 0 repræsenterer den værste mulige livskvalitet, patienten kan forestille sig, og 100 repræsenterer den bedste. Det blev suppleret med FACT-Ga, som retter sig mere specifikt til kræftpatienter, samt EQ-5D-3L, som beskrives nærmere i afsnit 3.3. Både FACT-Ga og EQ-VAS blev opgjort, mens patienterne var under behandling med enten nivolumab + kemoterapi eller kemoterapi alene og er her rapporteret for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 med en opfølgningstid på minimum 12,1 måneder.

Baseline-niveauerne for de opgjorte PRO var konsistente mellem de to behandlingsarme. Over 90 % af patienterne besvarede EQ-VAS og FACT-Ga ved baseline, og der var besvarelser fra ≥ 80 % ved hovedparten af de efterfølgende opfølgningstidspunkter, hvor ≥ 10 patienter havde mulighed for at besvare. Opgørelserne i dette afsnit er udelukkende deskriptive PRO-data for patienter i behandling.

EQ-VAS

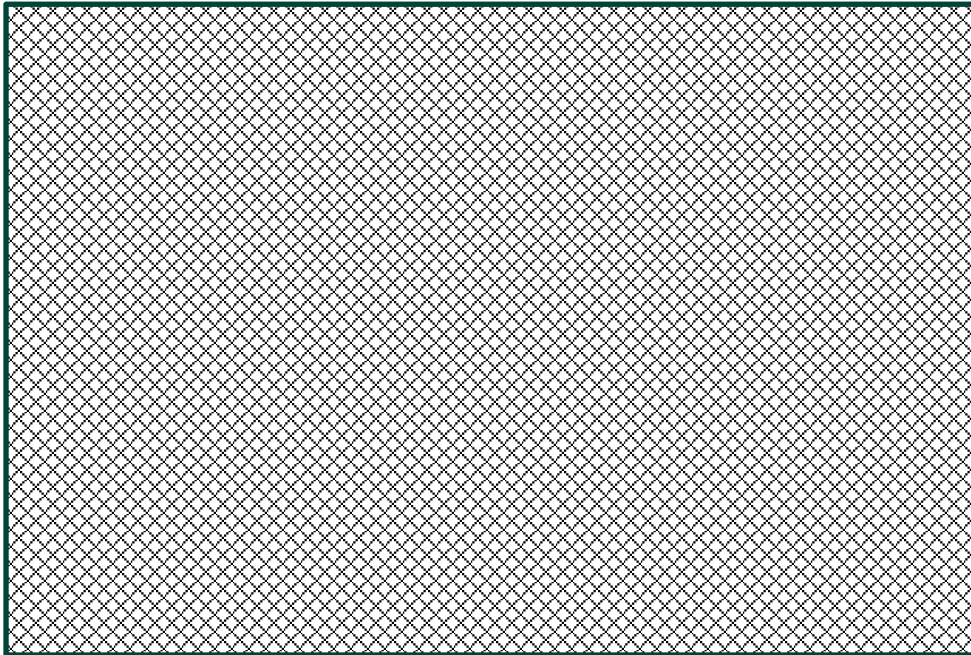


Figur 12. Livskvalitet opgjort for patienter med PD-L1 CPS \geq 5 ved spørgeskemaet EuroQoL Visuel Analog Skala (EQ-VAS) med en minimum opfølgningstid på 12,1 måneder

CI: konfidensinterval.

FACT-Ga

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]



Figur 13. FACT-Ga total score opgjort for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 med en minimum opfølgningstid på 12,1 måneder

CI: konfidensinterval.

Medicinerådets vurdering

Resultaterne fra CheckMate 649 indikerer, at patienter i løbet af opfølgningen opnår højere scores end ved baseline, uanset behandlingsarm. Patienterne i behandlingen med nivolumab + kemoterapi havde numerisk lidt højere scores for livskvalitet sammenlignet med kemoterapi alene ved hovedparten af de evaluerede tidspunkter.

Det bemærkes, at resultaterne er forbundet med usikkerhed, idet antallet af besvarelser bliver reduceret over tid. Det gælder særligt for armen med kemoterapi, hvor frafaldet sker hurtigere end for nivolumab + kemoterapi.

2.8.5 Sammenligning af sikkerhed

Uønskede hændelser

Der er ikke tilgængelige opgørelser af uønskede hændelser for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 . Derfor er følgende baseret på uønskede hændelser for den samlede patientpopulation, uanset PD-L1-status, opgjort efter 12,1 måneder. Heraf er en del publiceret af Janjigian [9], mens opgørelserne for uønskede hændelser, uanset årsag (*all-cause*), samt for hændelser registreret i spændet mellem $\geq 5\%$ og $< 15\%$ er upublicerede data fra ansøger. Ansøger anfører, at data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 var konsistente med den samlede patientpopulation. Samtlige [redacted] patienter i CheckMate 649 oplevede uønskede hændelser, uanset behandlingsarm, og størstedelen havde én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4

[redacted]. I armen med nivolumab + kemoterapi førte uønskede hændelser (*all cause*) til behandlingsophør for



■ af patienterne, mens det samme var gældende for ■ af patienterne i kemoterapi-armen.

For begge behandlingsarme var perifer neuropati den hyppigste årsag til behandlingsophør blandt de uønskede hændelser.

Det var samme type uønskede hændelser, der sås i de to behandlingsarme, men med lidt højere hyppighed for samtlige typer af bivirkninger i armen med nivolumab + kemoterapi. De mest almindelige grad 3-4 hændelser for nivolumab + kemoterapi-armen var neutropeni (15,1 %) og anæmi (6 %) og diarré (4,5 %), mens det for kemoterapi-armen var neutropeni (12,1 %), diarré (3,1 %) og opkastning (3,1 %). Den fulde opgørelse over uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 5 % patienter i en af behandlingsarmene fremgår af Tabel 27 i afsnit 10.2 i bilag.

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser ved minimum 24 måneders opfølgning for den samlede patientpopulation

Ansøger har indsendt supplerende sikkerhedsdata (se Tabel 10) for behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAEs) opgjort efter minimum 24,0 måneder. Størstedelen af patienterne oplevede TRAEs i både armen med nivolumab + kemoterapi (95 %) og kemoterapi alene (89 %). Der var dog flest tilfælde i behandlingsarmen for nivolumab + kemoterapi, der oplevede alvorlige TRAEs (22 % vs. 12 % for alle grader), TRAEs af grad 3-4 (60 % vs. 45 %) og TRAEs, der førte til behandlingsophør (38 % vs. 25 %).

Tabel 10. Behandlingsrelaterede uønskede hændelser for den samlede patientpopulation i CheckMate 649 (med en minimum opfølgningstid på 24 måneder)

Samlet patientpopulation, n (%)	Nivolumab + kemoterapi ^a (n = 782)		Kemoterapi ^a (n = 767)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE) ^b	739 (95)	471 (60)	682 (89)	344 (45)
Alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser ^b	175 (22)	133 (17)	94 (12)	77 (10)
Behandlingsophør forårsaget af behandlingsrelaterede uønskede hændelser ^b	300 (38)	141 (18)	188 (25)	70 (9)
Behandlingsrelaterede dødsfald	16 (2)		4 (< 1)	

^aPatienter, der har modtaget mindst ≥ 1 dosis af den tildelte behandling under studiet; ^bEvalueret under behandling og op til 30 dage efter sidste dosis af investigatoren.

Uønskede hændelser med potentiel immunologisk ætiologi i den samlede patientpopulation

Uønskede hændelser med potentiel immunologisk ætiologi fremgår af Tabel 11. Gastrointestinale hændelser var de hyppigst rapporterede uanset sværhedsgrad for



begge behandlingsarme (34 % for nivolumab + kemoterapi og 27 % for kemoterapi). Kun få patienter i begge behandlingsarme oplevede svære (grad 3-4) hændelser af potentiel immunologisk ætiologi.

Table 11. Opsummering af de påvirkede organsystemer for behandlingsrelaterede uønskede hændelser med potentielt immunologisk ætiologi for den samlede patientpopulation (med en minimum opfølgningstid på 24 måneder)

Organpåvirkning for udvalgte bivirkninger ^{b,c} , n (%)	Nivolumab + kemoterapi ^a (n = 782)		Kemoterapi ^a (n = 767)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Det endokrine system	109 (14)	6 (< 1)	3 (< 1)	0
Mavetarmkanalen	266 (34)	43 (5)	208 (27)	25 (3)
Lever	207 (26)	31 (4)	138 (18)	17 (2)
Lunge	41 (5)	14 (2)	4 (< 1)	1 (< 1)
Nyre	29 (4)	7 (< 1)	9 (1)	2 (< 1)
Hud	218 (28)	27 (3)	108 (14)	8 (1)

^a Patienter, der har modtaget ≥ 1 dosis behandling; ^b Udvalgte behandlingsrelaterede bivirkninger er de bivirkninger, som har potentiel immunologisk ætiologi, der behøver hyppig opfølgning/behandling; ^c Hændelser rapporteret mellem første dosis og 30 dage efter sidste behandling.

Behandlingsrelaterede dødsfald opgjort efter 12 måneder for den samlede patientpopulation

16 dødsfald i behandlingsarmen med nivolumab + kemoterapi og 4 dødsfald i behandlingsarmen med kemoterapi alene blev vurderet at være behandlingsrelaterede. Dødsårsagen blev rapporteret af investigator. I kemoterapiarmen var angivelsen: diarré, asteni, appetittab, lungeemboli og pneumonitis. For armen med nivolumab + kemoterapi var angivelsen: pneumonitis, febril neutropeni, gastrointestinal blødning, gastrointestinal forgiftning, infektion, intestinal mucositis, pneumoni, septisk shock, slagtilfælde, cerebral infarkt, mesenterial trombose og dissemineret intravaskulær koagulation.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Det vurderes, at sikkerhedsprofilen er i overensstemmelse med, hvad der tidligere er beskrevet for nivolumab [15,16] uden yderligere bemærkninger eller nye advarselstegn. Medicinrådet bemærker dog, at det er metodisk problematisk at lave en opgørelse for uønskede hændelser af potentiel immunologisk ætiologi for kemoterapiarmen, når studiet er open-label.



2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Det vurderes, at studiepopulationen overordnet set er overførbart til dansk klinisk praksis. CheckMate 649 er anvendeligt til sammenligningen mellem nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene vurderet ud fra designet med randomisering, kontrol, effektmål, patientantal, opfølgningstid, patientkarakteristika og blændet evaluering af billeddiagnostiske data og PD-L1-ekspression. Den væsentligste forskel mellem CheckMate 649 og dansk klinisk praksis vurderes som tidligere nævnt at være patienternes alder samt ratioen mellem andelen af patienter med tumorlokation i mavesæk vs. mavemund – hvoraf sidstnævnte har vist sig at være uden betydning for effekt og sikkerhed med nuværende behandlingsmuligheder [10,11].

Studiet CheckMate 649 er open-label, hvilket introducerer en usikkerhed i forhold til opgørelserne af livskvalitet og sikkerhed, idet patienter og investigator ved, hvilken behandlingsarm patienterne tilhører. Derudover er ansøgningen udelukkende baseret på et enkelt studie, hvilket ligeledes tilfører usikkerhed til konklusionerne.

Det bemærkes, at der løbende blev ændret i studieprotokollen, både i forhold til behandlingsarmen ipilimumab + nivolumab, som blev opgivet undervejs, og justeringer i forhold til PD-L1-evaluering, som blev ændret fra tumorcelle-ekspression til CPS. De foretagne ændringer vurderes at være uden betydning for effekt- og sikkerhedsestimaterne, der indgår i vurderingen her.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene.

Analysen er baseret på CheckMate 649-studiet [8,9]. Der anvendes således data for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse fra CheckMate 649-studiet, hvilket er beskrevet i afsnit 3.7.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en livslang tidshorisont på 15 år, da patienterne i gennemsnit var 65 år ved studiestart.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.



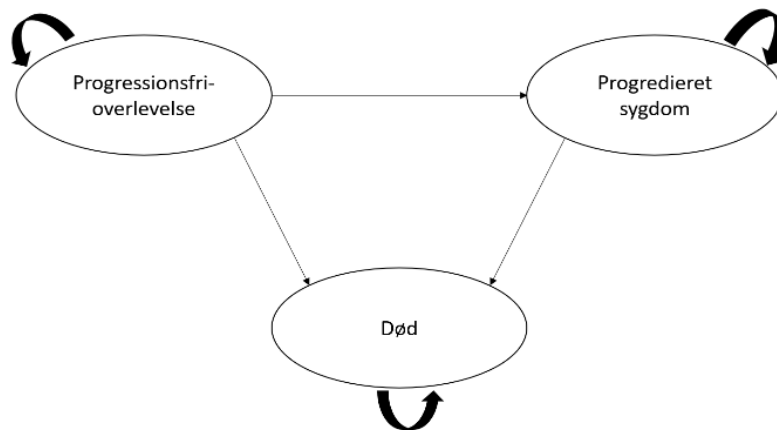
Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet accepterer ansøgers valgte tidshorisont, da analysens tidshorisont er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene er opfanget. Det indebærer, at forlængelse af tidshorisonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad. Medicinerådet accepterer desuden ansøgers valg af analyseperspektiv og diskontering.

3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALY forbundet med behandling med nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri sygdom (PFS), progredieret sygdom (PD) og død. Se Figur 14 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet PFS, som er opdelt i med eller uden behandling. Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patientens tid i PFS-stadiet bestemmes ud fra PFS-data fra CheckMate 649. Fra PFS-stadiet kan patienten bevæge sig videre til PD-stadiet og til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra PFS- og OS-data fra CheckMate 649 som den andel patienter, der hverken befinder sig i PFS-stadiet eller stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadiet død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra CheckMate 649.

Modellen har en cykluslængde på én uge. Ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 14. Beskrivelse af modelstrukturen

Idet opfølgningen i CheckMate 649-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i modellen, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, hvilket er beskrevet i afsnit 3.7.

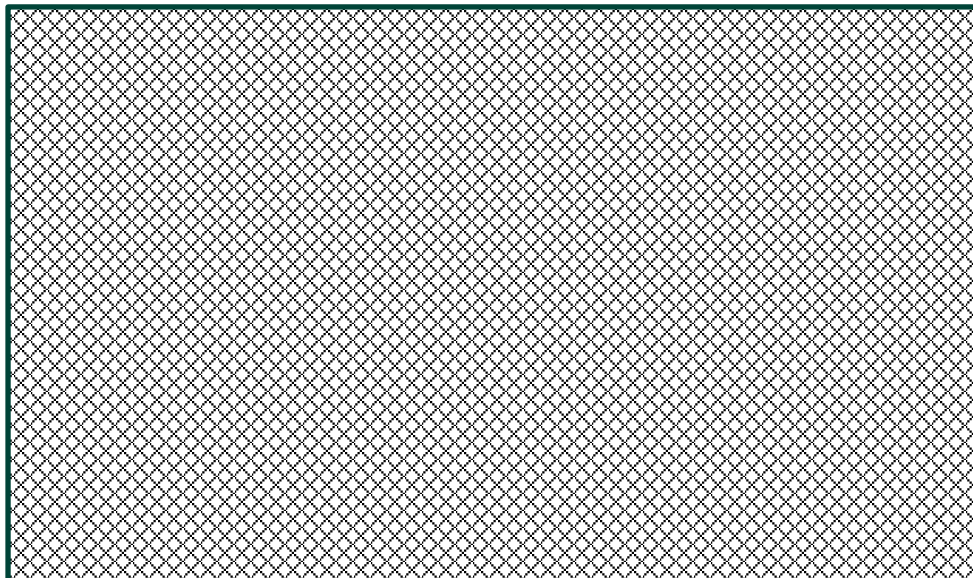
Ud over effektmålene, OS og PFS, er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden (*time on treatment*). Ansøger har baseret behandlingsvarigheden



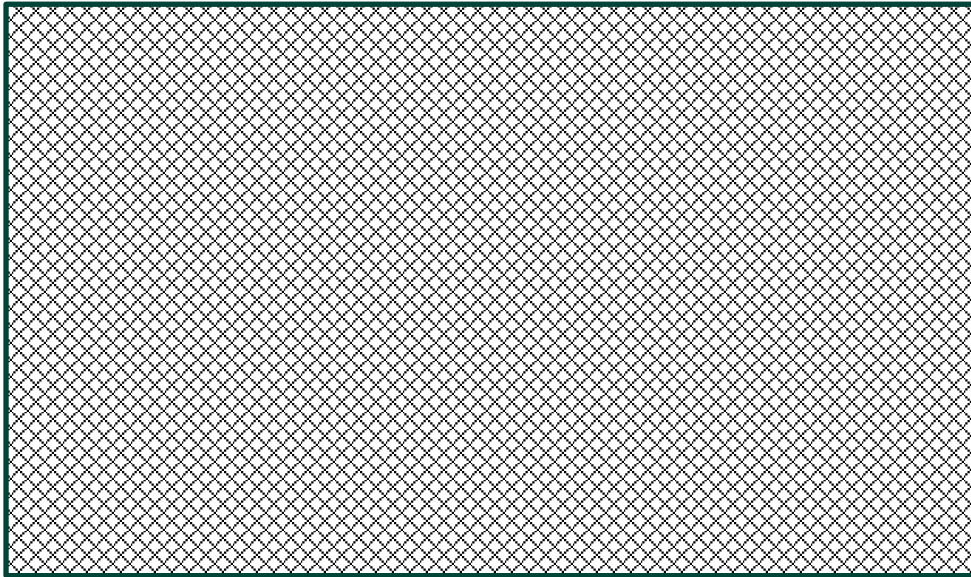
for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør fra CheckMate 649. Den maksimale behandlingsvarighed med nivolumab er 24 måneder. Data for behandlingsvarigheden for nivolumab er tilstrækkeligt modent til, at det ikke er nødvendigt at ekstrapolere behandlingsvarigheden, idet ingen patienter fortsat var i behandling ved slutningen på opfølgning i CheckMate 649-studiet, og derfor anvendes Kaplan Meier-data for tid til behandlingsophør.

For kemoterapi, både når det gives sammen med nivolumab eller alene, er det dog nødvendigt at ekstrapolere det observerede data for tid til behandlingsophør. Hertil anvendes kun data for CAPOX fra CheckMate 649.

Ansøger vurderer, at der ikke er proportionalitet mellem nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene i tiden til behandlingsophør, hvilket underbygges af de kumulative hazard plots og Schoenfeld residualerne. Ansøger estimerer og ekstrapolere derfor behandlingsvarigheden med separate modeller for kemoterapi, når det gives sammen med nivolumab, og kemoterapi alene. Ansøger har testet 7 standardparametriske modeller og 6 spline-modeller med 1 og 2 knudepunkter til ekstrapolering af behandlingsvarigheden. I det observerede data ses et drop i tid til behandlingsophør efter 24 måneder, hvilket ingen af de testede parametriske modeller kan estimere. Ansøger anvender derfor observeret Kaplan Meier-data til at estimere tid til behandlingsophør de første 24 måneder efterfulgt af en spline-model med 1 knudepunkt på hazard-skalaen for kemoterapi, når det gives sammen med nivolumab, og en spline-model med 1 knudepunkt på odds-skalaen for kemoterapi alene, se Figur 15 og Figur 16.



Figur 15. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for CAPOX, når det gives sammen med nivolumab



Figur 16. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for CAPOX, når det gives alene

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende valg af model og estimering af behandlingsvarigheden. Da der kun er mindre afvigelser mellem de forskellige parametriske fordelinger, er der kun mindre forskel i de forskellige estimerede behandlingsvarigheder. Tabel 12 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, progressionsfri og samlet overlevelse, som benyttes i Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 12. Gennemsnitlig varighed af behandling, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse i modellen, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [år]	PFS [år]	OS [år]
Nivolumab + kemoterapi	■	■	■
Kemoterapi	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

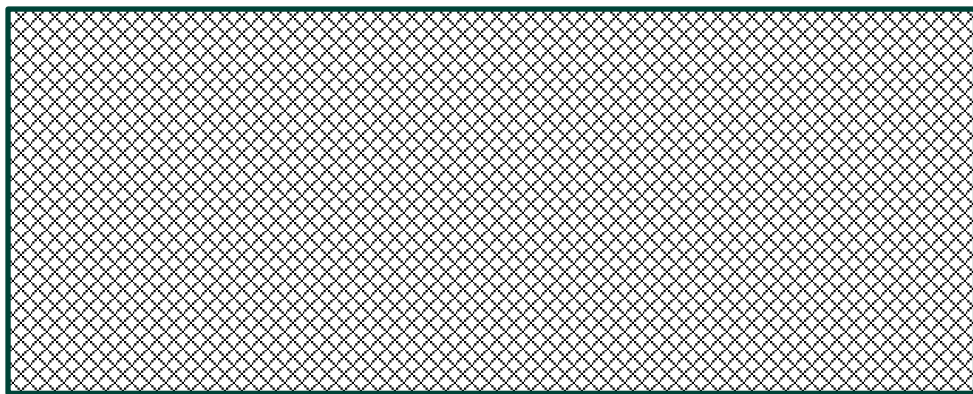
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I CheckMate 649-studiet blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-3L med det formål at identificere gennemsnitlige værdier for livskvalitet for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene i sygdomsstadierne progressionsfri og progredieret. Ud af de 955 patienter, som havde en PD-L1 CPS \geq 5, blev HRQoL indsamlet for 462 patienter (97,7 %) i nivolumab + kemoterapi-armen og 458 (95,0 %) i kemoterapi-armen.



For nivolumab + kemoterapi var der totalt 462 personer med mindst én observeret HRQoL, hvoraf der blev indsamlet 3.478 observationer hos 462 progressionsfri personer og 695 observationer hos 198 personer med progredieret sygdom. For kemoterapi alene var der totalt 458 personer med mindst én observeret HRQoL, hvoraf der blev indsamlet 2.487 observationer hos 458 progressionsfri personer og 496 observationer hos 194 personer med progredieret sygdom.

EQ-5D-3L blev indsamlet ved baseline og hver 6. uge indtil behandlingsstop, hvorefter data blev indsamlet på dag 30 efter sidste dosis (1. follow-up-besøg) og dag 84 efter 1. follow-up-besøg og derefter hver 3. måned. Raterne for gennemførelsen af EQ-5D-3L for både patienter i armen med nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene i de respektive cyklusser er præsenteret i Figur 17.



Figur 17. Raterne for gennemførelsen af EQ-5D-3L (data cut juli 2020)

Forkortelser: Chemo: kemoterapi; N+C: nivolumab + kemoterapi; FU: Follow-up; SFU: Survival follow-up.

Ansøger vælger at anvende behandlingsspecifikke værdier for helbredsrelateret livskvalitet, da der var en statistisk signifikant forskel i HRQoL mellem de to behandlingsarme i både sygdomsstadierne progressionsfri og progredieret. Ansøger har konverteret data fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L, hvorefter HRQoL er bestemt baseret på de danske præferencevægte [17]. De anvendte værdier er ligeledes aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder [18]. De estimerede gennemsnitlige værdier for HRQoL for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene i sygdomsstadierne progressionsfri og progredieret er præsenteret i Tabel 13. Ansøger har ikke inkluderet reduktion i patientens livskvalitet i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4, da ansøger antager, at disse er inkluderet i de behandlingsspecifikke værdier for HRQoL.



Tabel 13. Estimerede HRQoL for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi

Stadie	Behandling	HRQoL (95 % CI)	Antal observationer	Reference
Progressionsfri sygdom	Nivolumab + kemoterapi	■	■	CheckMate 649
	Kemoterapi	■	■	CheckMate 649
Progredieret sygdom	Nivolumab + kemoterapi	■	■	CheckMate 649
	Kemoterapi	■	■	CheckMate 649

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende estimering af livskvaliteten. Der er meget lille forskel i HRQoL-værdierne mellem de to behandlingsarme, hvoraf konfidensintervallerne for HRQoL-værdierne for det progredierende stadie overlapper. Medicinerådet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes ens HRQoL-værdier mellem de to behandlingsarme i begge stadier, siden dette medfører en mindre statistisk usikkerhed i estimeringen af HRQoL-værdierne som følge af det større antal observationer.

Medicinerådet bemærker, at der blev indsamlet langt færre besvarelser for patienter, der var progredieret, hvilket bidrager til usikkerhed i analysen. Hvis årsagen til det lavere antal besvarelser skyldes, at patienterne var i for dårlig tilstand til at besvare EQ-5D, vil den estimerede livskvalitet være overestimeret. Det vil have betydning for analysens resultat, da patienter i behandling med nivolumab + kemoterapi også har en gevinst i tiden i det progredierende stadie. For at belyse usikkerheder i estimatet for HRQoL for progression præsenterer Medicinerådet følsomhedsanalyser, hvor HRQoL varierer med +/- 10 % for at illustrere usikkerhedernes betydning på analysens resultat. I mangel på anvendelige referenceværdier varierer Medicinerådet estimatet med en arbitrær værdi på 10 %.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patient- og transportomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doseringen for nivolumab og kemoterapi anvendt i ansøgers analyse er beskrevet i hhv. afsnit 3.5 og 3.6. Ansøger anvender relative dosisintensiteter (RDI) baseret på data



om RDI fra CheckMate 649, se Tabel 14. Ansøger antager, at det er muligt dele hætteglas mellem patienterne, og derfor er spild ikke inkluderet i ansøgers analyse.

Tabel 14. Dosering og dosisintensiteten anvendt for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene

Behandlingsregime	Lægemiddel	Dosering	Relativ dosisintensitet	Reference
Nivolumab + kemoterapi	Nivolumab	360 mg i.v. hver 3. uge	■	CheckMate 649
	Capecitabin	2.000 mg/m ² oralt hver 3. uge på dag 1-14	■	CheckMate 649
	Oxaliplatin	130 mg/m ² i.v. hver 3. uge	■	CheckMate 649
Kemoterapi alene (CAPOX)	Capecitabin	2.000 mg/m ² oralt hver 3. uge på dag 1-14	■	CheckMate 649
	Oxaliplatin	130 mg/m ² i.v. hver 3. uge	■	CheckMate 649

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. dosisintensitet. Medicinerådet anvender vægtbaseret dosering i Medicinerådets hovedanalyse, hvor nivolumab administreres som 4,5 mg/kg hver 3. uge. Til at estimere den gennemsnitlige vægtbaserede dosering anvender Medicinerådet den gennemsnitlige vægt fra CheckMate 649 på 68 kg. For at undersøge betydningen af fast vs. vægtbaseret dosering på analysens resultat udarbejder Medicinerådet en følsomhedsanalyse, som anvender fast dosis.

Medicinerådet accepterer ansøgers valg om ikke at inkludere spild, da regionernes sygehusapoteker i videst muligt omfang tilstræber at dele hætteglas mellem patienterne.

Medicinerådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 15.

Tabel 15. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (juni 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Nivolumab	40 mg	1 stk.	■	Amgro
	100 mg	1 stk.	■	Amgro
	240 mg	1 stk.	■	Amgro
Capecitabin	150 mg	60 stk.	■	Amgro



	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
	500 mg	120 stk.	■	Amgros
	5 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Oxaliplatin	5 mg/ml	20 ml	■	Amgros
	5 mg/ml	40 ml	■	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af lægemidler, monitorering af patienterne og terminale omkostninger.

Administrationsomkostninger

Da nivolumab og oxaliplatin administreres intravenøst, har ansøger inkluderet administrationsomkostninger for nivolumab og oxaliplatin i form af DRG-takster. Ansøger anvender DRG-taksten 06MA98 (MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, DRG-takster 2021), svarende til 2.277 kr. som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger for nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene i form af timeomkostninger for sundhedspersonale, omkostninger til Rigshospitalets Labportal og 2021 DRG-takster.

Ansøger antager, at alle patienter, uanset behandling, får monitoreret deres sygdomsstatus rutinemæssig. Ifølge ansøgers adspurgte klinikere vil der ikke være forskel i den rutinemæssige monitorering mellem patienter, der er progressionsfri, og patienter, der er progredieret. Ansøger inkluderer derfor kun omkostninger til monitorering, når patienterne er i behandling med enten nivolumab + kemoterapi eller kemoterapi alene.

Ansøger differentierer mellem, hvilken behandling patienterne modtager. Ansøger inkluderer omkostninger til ambulant besøg, blodprøvetagning, lever- og nyretest samt CT-scanning, se Tabel 16.

Tabel 16. Monitoreringsfrekvenser og enhedsomkostninger for patienter i behandling med enten nivolumab + kemoterapi eller kemoterapi alene

	Nivolumab + kemoterapi	Kemoterapi	Omkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	Hver 2-3. uge	Hver 2. uge	1.457	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger



	Nivolumab + kemoterapi	Kemoterapi	Omkostning [DKK]	Kilde
Blodprøve	Hver 2-3. uge	Hver 2. uge	460	Rigshospitalets Labportal (2021)
Nyretest	Hver 2-3. uge	Hver 2. uge	261	Rigshospitalets Labportal (2021)
Levertest	Hver 2-3. uge	Hver 2. uge	213	Rigshospitalets Labportal (2021)
CT-scanning	Hver måned	Hver måned	2.007	DRG-2021: 30PR06

Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for alle patienter, når de dør. Baseret på input fra ansøgers adspurgte klinikere antager ansøger, at 58 % har brug for pleje på hospitalet, 25 % har brug for ophold på hospice, mens 75 % har behov for assistance fra hjemmepleje. Enhedsomkostningerne er baseret 2021 DRG-takster og timeomkostninger for sundhedspersonale, se Tabel 17.

Tabel 17. Terminale omkostninger

Ressource	Andel patienter	Varighed [dage]	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Terminal pleje på hospitalet	58 %	6	1.734	DRG 2021: 04MA98
Hospice	25 %	30	60.340	DRG 2021: 06MA11
Hjemmepleje	75 %	60	414	Medicinrådets værd- isætning af enheds- omkostninger

Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet har enkelte rettelser til frekvensen af rutinemæssig monitorering, se Tabel 18. Til at estimere enhedsomkostningen for ambulantbesøg anvender ansøger timeomkostninger for sundhedspersonale, hvilket betyder, at der er risiko for, at der ikke tages højde for afledte omkostninger, fx utensilier og brug af fysiske faciliteter i forbindelse med besøget på hospitalet. Medicinrådet vælger derfor at udskifte enhedsomkostningen for et monitoreringsbesøg med 2022 DRG-taksten 06MA98 (MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 2.358 kr. Blodprøve, nyretest og levertest bliver foretaget i forbindelse med det ambulante besøg, hvorfor omkostningerne for test antages at være inkluderet i omkostninger for et ambulant besøg.



Tabel 18. Medicinrådets antagelser vedr. monitoreringsfrekvenser og enhedsomkostninger for patienter i behandling med enten nivolumab + kemoterapi eller kemoterapi alene

	Nivolumab + kemoterapi	Kemoterapi	Omkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg inkl. blodprøve, nyretest og le- vertest	Hver 3. uge	Hver 3. uge	2.358	DRG-2022: 06MA98
CT-scanning	Hver 3. måned	Hver 3. måned	2.441	DRG-2022: 30PR06

Ansøger har ikke specificeret, hvad de terminale omkostninger dækker over, eller hvordan fordelingen mellem de forskellige ressourcer er estimeret. Medicinrådet har ikke mulighed for at kvantificere omkostningerne forbundet med patienternes sidste tid inden død, da dette varierer fra patient til patient. Grundet usikkerheder vedr. de terminale omkostninger ekskluderer Medicinrådet disse i Medicinrådets hovedanalyse. Dette har minimal betydning for analysens resultat.

Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger forbundet med PD-L1 CPS-testning i sin analyse, på trods af at der på nuværende tidspunkt ikke testes rutinemæssigt for PD-L1-ekspression med CPS hos patienterne, hvilket vil være en forudsætning for ibrugtagning af nivolumab + kemoterapi. Medicinrådet vælger derfor at inkludere testomkostninger i Medicinrådets hovedanalyse.

Medicinrådet anvender en enhedsomkostning på 560 DKK pr. test, som er anvendt i en tidligere vurdering af pembrolizumab til patienter med kræfttyperne lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esofageale overgang, Siewert type I, hos voksne med biomarkøren PD-L1 CPS ≥ 10 fra 2022 [19]. Der er årligt 220 HER2-negative patienter, der enten har PD-L1 CPS ≥ 5 eller PD-L1 CPS < 5 . Det er således i ovenstående population, at man skal identificere de patienter, som kan være kandidater til behandling med nivolumab + kemoterapi. Hvis nivolumab + kemoterapi anbefales, vil 220 patienter (PD-L1 CPS ≥ 5 og PD-L1 CPS < 5) skulle testes for at finde de 130 patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 , som vil være kandidater til nivolumab + kemoterapi. Testomkostningerne pr. patient med PD-L1 CPS ≥ 5 bliver dermed 948 DKK pr. patient.

Medicinrådet opdaterer derudover alle enhedsomkostningerne til 2022-takster.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling relateret til alle bivirkninger af grad 3-4, som forekom hos minimum 5 % af patienterne i CheckMate 649. Ansøger anvender 2021 DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne, hvortil ansøger differentierer mellem, om bivirkningerne er af grad 3 eller grad 4. De inkluderede bivirkninger kan ses i Tabel 19.



Tabel 19. Rapporterede bivirkningsfrekvenser af grad 3 eller grad 4 fra CheckMate 649

	Nivolumab + kemoterapi	Kemoterapi
Kvalme	1,3 %	2,4 %
Diarré	3,4 %	3,0 %
Opkastning	1,9 %	3,0 %
Perifer neuropati	4,9 %	2,2 %
Reduktion i neutrofile granulocytter	11,1 %	8,8 %
Reduktion i trombocytter	2,6 %	3,2 %
Øget lipase	0,0 %	0,0 %
Anæmi	6,2 %	2,8 %
Neutropeni	15,4 %	12,0 %
Udmattelse	3,2 %	2,4 %

Baseret på input fra ansøgers adspurgte klinikere fra Norge antager ansøger, at det kun er en mindre andel af patienterne, som vil modtage behandling, når de får en af ovenstående bivirkninger. De resterende krævede ikke yderligere behandling ud over den rutinemæssige monitorering.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Generelt kræver alle grad 4 bivirkninger indlæggelser. Medicinrådet kender dog ikke fordelingen mellem grad 3 og grad 4 bivirkninger, hvorfor det er svært at tage stilling til andelen af patienter, der kræver indlæggelse. Derfor er estimerne i Tabel 20 et bud på det gennemsnitlige ressourceforbrug. Omkostninger til bivirkninger forventes dog at være underestimeret, da en patient i modellen kun kan opleve en bivirkning én gang i behandlingsforløbet.

Den anvendte fordeling mellem behandlinger og enhedsomkostninger dertil kan ses i Tabel 20. Medicinrådet opdaterer alle 2021 DRG-takster til 2022 DRG-takster.

Tabel 20. Anvendte enhedsomkostninger til bivirkninger i Medicinrådets hovedanalyse

	Andel patienter	Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-2022
Kvalme	100 %	Ambulant besøg	2.358	DRG 2022: 06MA98



	Andel patienter	Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-2022
Diarré	80 %	Ambulant besøg	2.358	DRG 2022: 06MA98
	20 %	Indlæggelse	26.019	DRG 2022: 06MA14
Opkastning	100 %	Ambulant besøg	2.358	DRG 2022: 06MA98
Perifer neuropati	0 %	-	-	-
Reduktion i neutrofile granulocytter	0 %	-	-	-
Reduktion i trombocytter	0 %	-	-	-
Øget lipase	0 %	-	-	-
Anæmi	50 %	Indlæggelse	26.019	DRG 2022: 06MA14
Neutropeni	0 %	-	-	-
Udmattelse	0 %	-	-	-

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager på baggrund af data fra CheckMate 649, at 37 % og 40 % af patienterne modtager efterfølgende behandling efter progression på hhv. nivolumab + kemoterapi og kemoterapi alene. Baseret på input fra ansøgers adspurgte klinikere fra Norge antager ansøger, at 50 % modtager irinotecan og 50 % paclitaxel som efterfølgende behandling for begge behandlingsarme. Ansøger antager, at patienterne modtager efterfølgende behandling i gennemsnitlig 2,3 måneder baseret på data fra CheckMate 649.

Dosering:

- Irinotecan: 350 mg/m² irinotecan intravenøst én gang hver 3. uge
- Paclitaxel: 175 mg/m² paclitaxel intravenøst én gang hver 3. uge

For lægemidler doseret efter legemsoverfladearealet (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig BSA på 1,76 m² fra CheckMate 649.

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandling. Hertil antager ansøger, at alle behandlinger, der administreres intravenøst, kræver et



administrationsbesøg på hospitalet. Ansøger anvender DRG-taksten 06MA98 (MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, DRG-takster 2021), svarende til 2.277 kr. som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

I dansk klinisk praksis anvendes primært docetaxel monoterapi (75 mg/m² én gang hver 3. uge), når patienterne progredierer på 1. linjebehandling, da docetaxel kun gives én gang hver 3. uge og derfor er mindre ressourcetungt for ambulatorierne end paclitaxel, der gives hyppigere. En lille andel af patienterne har tidligere fået behandling med FLOT-regimet, hvilket betyder, at de ikke vil kunne modtage docetaxel i de senere behandlingslinjer. Dette vurderes dog at dreje sig om en lille andel (ca. 10 %), hvorfor det vurderes at have mindre betydning.

Medicinrådet erstatter irinotecan og paclitaxel med docetaxel i Medicinrådet hovedanalyse. Det er svært at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed med docetaxel, da varigheden varierer i flere studier, der undersøger behandling med docetaxel [20,21]. I Ford-studiet var median behandlingsvarighed for docetaxel ca. 2 måneder [20], mens behandlingsvarigheden for docetaxel var 4,4 måneder i Kang-studiet [21]. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers gennemsnitlige behandlingsvarighed på 2,3 måneder for efterfølgende behandling.

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se Tabel 21.

Tabel 21. Anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, SAIP (juni 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Docetaxel	75 mg/m ²	80 mg	■	Amgros

Medicinrådet opdaterer alle 2021 DRG-takster til 2022 DRG-takster.

3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Derudover inkluderer ansøger også omkostninger til pårørende og antager, at 50 % af patienterne har behov for at have én pårørende med til alle administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patient- og pårørendetid på 183 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at det vil være et fåtal af patienter, der har behov for en pårørende med til alle kontaktbesøg med hospitalsvæsenet. Medicinrådet ekskluderer derfor omkostninger til pårørende i Medicinrådets hovedanalyse.



Medicinrådet opdaterer enhedsomkostningerne for patientens tid og transport til hhv. 181 DKK pr. time og 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers hovedanalyse. Ændringerne er listet i Tabel 22.

Tabel 22. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger	Lægemiddelomkostninger	Afsnit 4.4.2
	Hospitalsomkostninger	Hospitalsomkostninger	
	Bivirkningsomkostninger	Testomkostninger	
	Omkostninger ved efterfølgende behandling	Bivirkningsomkostninger	
	Patient- og transportomkostninger	Omkostninger ved efterfølgende behandling	
	Terminalomkostninger	Patient- og transportomkostninger	
Dosering	Fast dosis	Vægtbaseret	
Efterfølgende behandling	Irinotecan og paclitaxel	Docetaxel	Afsnit 4.4.4
Omkostninger til pårørende	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.4.5

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af nivolumab + kemoterapi til 0,64 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 366.000 DKK, hvilket



resulterer i en ICER på ca. 573.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 23.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning af nivolumab + kemoterapi med kemoterapi alene, diskonterede tal

	Nivolumab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	68.147	55.197	12.950
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	19.167	12.450	6.718
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	2,05	1,33	0,72
Totale QALY	1,70	1,06	0,64

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med SAIP: ■ DKK
	Beregnet med AIP: 507.788 DKK
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: ■ DKK
	Beregnet med AIP: 573.158 DKK



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

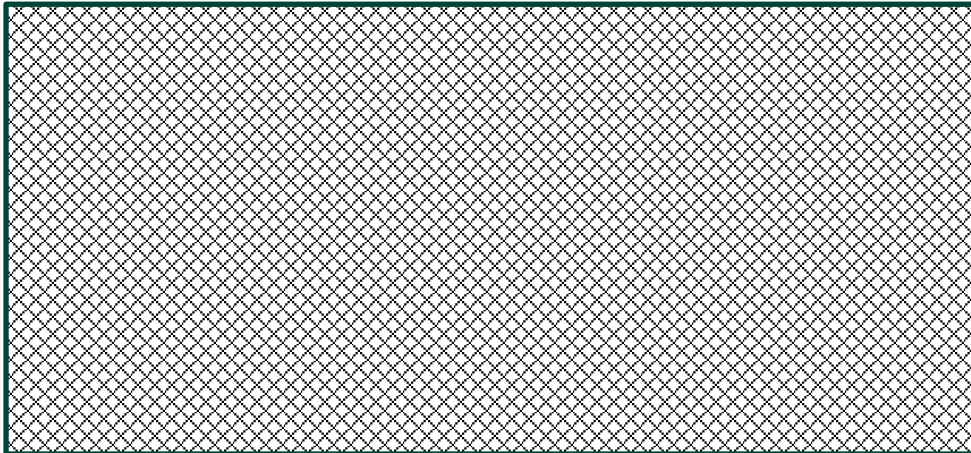
Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden vælger Medicinrådet at udføre følsomhedsanalyser, hvor ekstrapolering af PFS og OS varieres, HRQoL mellem behandlingsarmene sættes ens, HRQoL varieres i det progredierende stadie, og fast dosering af nivolumab anvendes. Det er de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er mest usikre eller har stor indflydelse på resultatet. De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 3.7.3, 4.3 og 4.4.1. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 24.

Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		0,64		
Ekstrapolering af PFS	PFS ekstrapoleres med log-logistisk fordeling	0,62		
Ekstrapolering af OS	OS ekstrapoleres med log-normal fordeling	0,56		
Ens HRQoL	HRQoL sættes ens mellem de to behandlingsarme i både det progressionsfri og det progredierende stadie	0,60		
HRQoL i det progredierende stadie	HRQoL i det progredierende stadie varieres med +/- 10 %	+10 %: 0,65 -10 %: 0,62	+10 %: -10 %:	+10 %: -10 %:
Fast dosering af nivolumab	Nivolumab gives i en fast dosis	0,64		

Da lægemiddelpriisen på nivolumab er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for nivolumab i Figur 18.

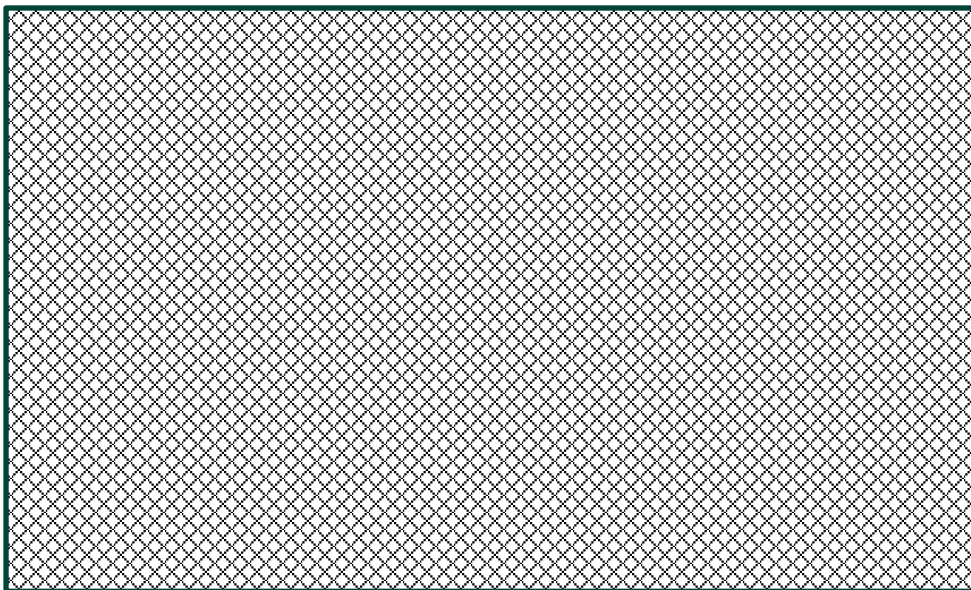


Figur 18. ICER ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på nivolumab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

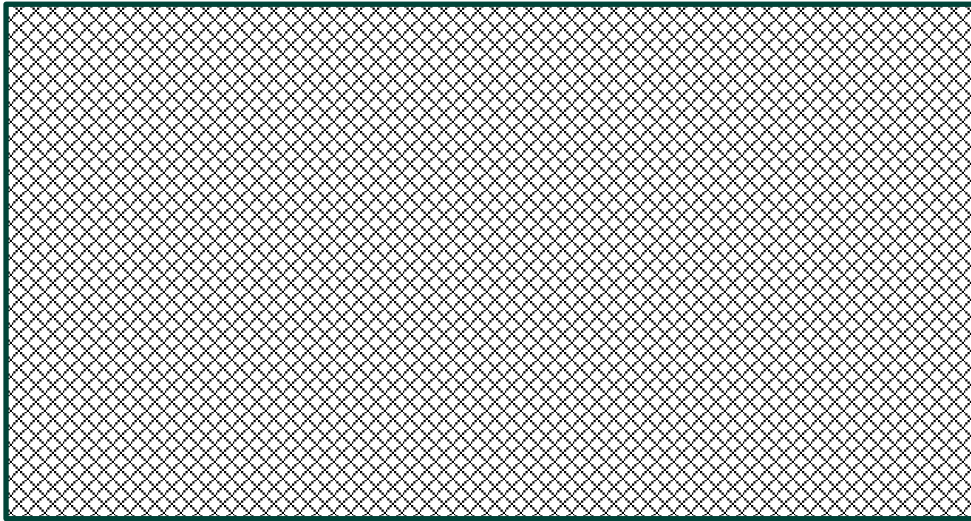
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte konkrete punktestimater. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre progressionsfri overlevelse, samlet overlevelse og livskvalitet.

En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 19. Figur 20 præsenterer sandsynligheden for, at nivolumab + kemoterapi vil være omkostningseffektivt givet forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 19.



Figur 19. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. nivolumab



Figur 20. Cost-effectiveness acceptability curve for nivolumab

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder såsom valg af parametriske fordeling til ekstrapolering af progressionsfri og samlet overlevelse.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 86 patienter om året vil være kandidater til behandling med nivolumab + kemoterapi. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at nivolumab + kemoterapi vil have et markedsoptag på 50 % i år 1 stigende til 100 % fra år 2.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 130 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med nivolumab + kemoterapi til den pågældende indikation, jf. afsnit 2.2. Medicinerådet vurderer derudover, at markedsoptaget i det første år efter en potentiel anbefaling er underestimeret, og at man hurtigere vil kunne tage nivolumab + kemoterapi i brug. Medicinerådet øger derfor markedsoptaget til 90 % i år 1, stigende til 100 % fra år 2. Se patientantallet og markedsoptaget for nivolumab i Tabel 25.



Tabel 25. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Nivolumab + kemoterapi	117	130	130	130	130
Kemoterapi	13	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Nivolumab + kemoterapi	0	0	0	0	0
Kemoterapi	130	130	130	130	130

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af nivolumab + kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 26. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 47,0 mio. DKK i år 5.

Tabel 26. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5. Diskussion

Denne vurdering er udelukkende baseret på head-to-head-studiet CheckMate 649, hvori nivolumab + kemoterapi sammenlignes med kemoterapi alene. Data vurderes at være overførbare til en dansk kontekst uden særlige forbehold. Patienterne i CheckMate 649 ligner de patienter, der forventes at kandidere til behandlingen i en dansk kontekst. Dog er der i Danmark en højere andel med primær tumorlokation i mavemund, mens andelen med adenokarcinomer i mavesækken er lavere. Det er dog tidligere vist, at tumorlokationen er underordnet i forhold til effekten af nuværende behandlingsmuligheder. Livskvaliteten var ifølge de patientrapporterede data stigende over tid for begge behandlingsarme for patienter i behandling.

I CheckMate 649 førte nivolumab + kemoterapi til en overlevelsesgevinst for den samlede og progressionsfri overlevelse på hhv. median 3,3 og 2,0 måneder



sammenlignet med kemoterapi alene. Samtlige patienter oplevede uønskede hændelser (*all cause*) uanset behandlingsarm (99,2 % i armen med nivolumab + kemoterapi vs. 98 % i armen med kemoterapi). Heraf oplevede mere end halvdelen af patienterne grad 3-4 hændelser.

I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig, estimerer Medicinrådet, at behandling med nivolumab giver en QALY-gevinst på ca. 0,64 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK. Det resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK.

De inkrementelle omkostninger drives hovedsageligt af lægemiddelomkostningerne til nivolumab, som gives i op til to år eller til progression. QALY-gevinsten (0,64 QALY) består primært i, at nivolumab forlænger overlevelsen og udsætter progression. I hovedanalysen er der taget udgangspunkt i en vægtbaseret dosering, da nivolumab som udgangspunkt doseres efter vægt i dansk klinisk praksis. Hvis nivolumab i stedet administreres som fast dosis som i CheckMate 649, vil ICER'en stige til ca. [REDACTED] DKK.

Som nævnt i afsnit 2.4 vedrørende nuværende behandling forventes det, at en mindre andel på ca. 16 % (ca. 21 patienter/år) af de patienter, som kandiderer til nivolumab + kemoterapi, ligeledes hører under indikationen for den anden PD-L1-hæmmer; pembrolizumab – ligeledes i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi. Det drejer sig om de patienter med tumorlokation i esophagus eller GEJ, Siewert 1 og PD-L1 CPS score ≥ 10 . Dette er ikke taget højde for i denne vurdering, da ansøgningen blev indsendt, før pembrolizumab blev godkendt til standardbehandling for denne patientgruppe. Det forventes dog ikke at være af væsentlig betydning for den samlede vurdering af effekt- og økonomi. Dels er overlappet mellem indikationerne for nivolumab + kemoterapi vs. pembrolizumab + kemoterapi forholdsvis lille, dels er der ved en naiv sammenstilling mellem data fra CheckMate 649 og KEYNOTE 590 nogenlunde den samme effektmæssige gevinst for nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet kemoterapi alene. For den samlede overlevelse var HR 0,70 (95 % CI: 0,61; 0,81) for nivolumab + kemoterapi vs. [REDACTED] for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Sikkerhedsmæssigt var der lidt flere uønskede hændelser forbundet med nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene, mens andelen af uønskede hændelser for pembrolizumab + kemoterapi var det samme som for kemoterapi alene. For livskvalitet var der derimod en tendens til en stigning over tid ved behandling med nivolumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene, mens der ikke blev registreret nogen forskel for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene [REDACTED] og [REDACTED] patienterne vil ikke kunne behandles med nivolumab og pembrolizumab sekventielt.



6. Referencer

1. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2014.
2. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;
3. Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus , GEJ og ventrikel. Bd. 2020. 2020. s. 1–17.
4. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: Evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009;
5. DECG. Dansk esophagoGastrisk Cancer Gruppe database Årsrapport 2020. 2021.
6. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759–71.
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Opdivo EMEA/H/C/003985/II/0096. 2021.
8. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. 2022;
9. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27–40.
10. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, et al. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma - Individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Ann Oncol*. 2009;
11. Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, et al. A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. *Adv Ther*. 2021;
12. Long G V., Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(11):2208–13.
13. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;



14. Garland SN, Pelletier G, Lawe A, Biagioni BJ, Easaw J, Eliasziw M, et al. Prospective evaluation of the reliability, validity, and minimally important difference of the functional assessment of cancer therapy-gastric (FACT-Ga) quality-of-life instrument. *Cancer*. 2011;117(6):1302–12.
15. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;
16. Boku N, Ryu MH, Oh D-Y, Oh SC, Chung HC, Lee K-W, et al. LBA7_PR Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Ann Oncol*. 2020;
17. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Heal Econ Heal Policy* 2021 194. 2021;19(4):579–91.
18. Medicinrådet. Appendiks: Aldersjustering for sundhedsrelateret livskvalitet. 2021;
19. Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemo- terapi til førstelinjebehandling af lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spise- røret eller HER2-negativ adeno- karcinom i . :0–67.
20. 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.
21. 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.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

Formand	Indstillet af
Lene Bæksgaard Jensen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
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>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Jon Kroll Bjerregaard <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Line Jarvig* <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

* Har ikke deltaget i udarbejdelsen af rapporten.

Medicinrådets sekretariat

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



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. oktober 2022	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Indikationer for nivolumab behandlet af Medicinrådet

Indikationer for nivolumab anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling

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

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

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

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

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

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

Indikationer for nivolumab ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling

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

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

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



9.2 Sikkerhed

Tabel 27. Opsummering af uønskede hændelser (med opfølgning på mindst 12,1 måneder) fra CheckMate 649 (data fremgår i Janjigian et al. [13] i tilfælde, hvor hændelsesfrekvensen er ≥ 15 % i en behandlingsgruppe og resterende fra ansøgers interne opgørelse). Tabellen er bibeholdt på engelsk for at undgå eventuelle unøjagtigheder og misforståelser under oversættelse.

	Nivolumab plus chemotherapy (N=782)		Chemotherapy (N=767)	
	Any grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4
All-cause AEs	■	■	■	■
All-cause SAEs	■	■	■	■
All-cause AEs leading to discontinuation	■	■	■	■
Treatment-related AEs	738 (94.4)	462 (59.1)	679 (88.5)	341 (44.5)
Treatment-related SAEs	172 (22.0)	131 (16.8)	93 (12.1)	77 (10.0)
Treatment-related AEs leading to discontinuation	284 (36.3)	132 (16.9)	181 (23.6)	67 (8.7)
Treatment-related AEs in $\geq 5\%$ of patients in any treatment group				
Nausea	323 (41.3)	20 (2.6)	292 (38.1)	19 (2.5)
Diarrhoea	253 (32.4)	35 (4.5)	206 (26.9)	24 (3.1)
Neuropathy peripheral ^a	221 (28.3)	31 (4.0)	190 (24.8)	22 (2.9)
Anaemia	203 (26.0)	47 (6.0)	171 (22.3)	21 (2.7)
Fatigue	202 (25.8)	30 (3.8)	173 (22.6)	17 (2.2)
Vomiting	195 (24.9)	17 (2.2)	166 (21.6)	24 (3.1)
Neutropenia	191 (24.4)	118 (15.1)	181 (23.6)	93 (12.1)
Neutrophil count decreased	158 (20.2)	83 (10.6)	118 (15.4)	67 (8.7)
Thrombocytopenia	157 (20.1)	19 (2.4)	145 (18.9)	13 (1.7)
Decreased appetite	157 (20.1)	14 (1.8)	139 (18.1)	13 (1.7)
Platelet count decreased	156 (19.9)	20 (2.6)	115 (15.0)	19 (2.5)
Peripheral sensory neuropathy ^a	137 (17.5)	16 (2.0)	119 (15.5)	14 (1.8)
Aspartate aminotransferase increased	122 (15.6)	12 (1.5)	69 (9.0)	5 (0.7)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

