

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



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	14. januar 2021
------------------	-----------------

Dokumentnummer	103636
----------------	--------

Versionsnummer	1.1
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Spiserørskræft.....	4
2.2	Nuværende behandling	5
2.3	Nivolumab.....	7
3.	Kliniske spørgsmål	9
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
3.2	Effektmål.....	9
3.2.1	Kritiske effektmål.....	10
3.2.2	Vigtige effektmål.....	11
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning.....	13
6.	Evidensens kvalitet	15
7.	Andre overvejelser	15
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	16
9.	Referencer	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11.	Versionslog	20

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 14. januar 2021



1. Begreber og forkortelser

5FU:	5-Fluoropyrimidin
CI:	Konfidensinterval
CPS:	<i>Combined Positive Score</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	European Public Assessment Report
ESMO:	European Society for Medical Oncology
EUnetHTA:	European Network for Health Technology Assessment
FDA:	The Food and Drug Administration
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
I.V.	Intravenøst
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NICE:	The National Institute for Health and Care Excellence
OS:	Overall survival
PD-1:	Programmed cell death-1
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
S1:	<i>Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) inhibitory fluoropyrimidine (DIF) based on a biochemical modulation of 5-fluorouracil (5FU); S-1 contains tegafur (FF) and two types of enzyme inhibitor, 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP) and potassium oxonate (Oxo) in a molar ratio of 1:0.4:1.</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Bristol Myers Squibb (BMS), som ønsker, at Medicinrådet vurderer nivolumab til planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 27. oktober 2020. Nivolumab fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 16. oktober 2020 og den endelige EC-godkendelse til indikationen den 23. november 2020.

2.1 Spiserørskræft

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

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

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

Symptomer

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

Forekomst

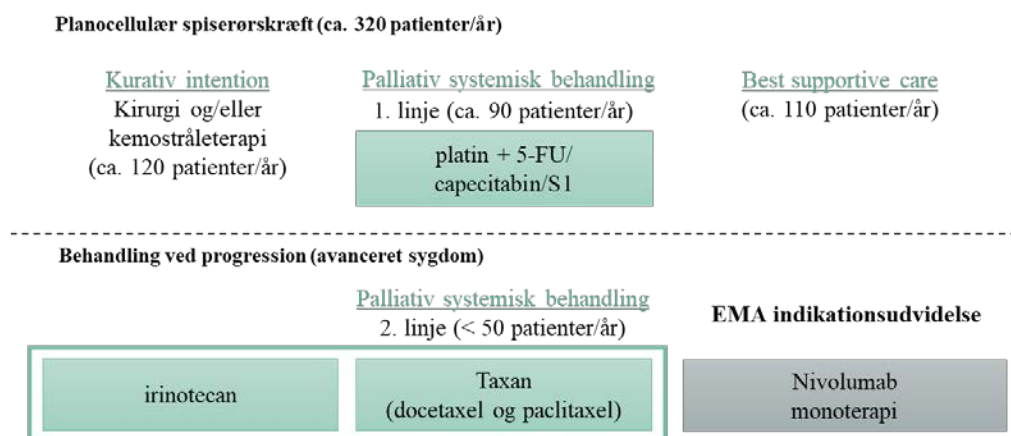
I 2019 blev der i Danmark registreret 1.167 nye tilfælde af patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund ifølge Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC) database [1]. Af disse var der 626 tilfælde af adenokarcinom i mavemunden, 221 tilfælde af adenokarcinom i mavesækken og 320 tilfælde af planocellulær spiserørskræft. Behandlingen med nivolumab vil være relevant for de af disse 320 patienter med planocellulær spiserørskræft, der er kandidater til 2. linjebehandling.



2.2 Nuværende behandling

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

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



Figur 1: Oversigt over behandling for patienter med spiserørskræft.

Af de 320 nydiagnosticerede tilfælde af planocellulær kræft i spiserøret anslår fagudvalget, at ca. 120 blev behandlet med kurativ intention. Heraf fik ca. 40 patienter foretaget kurativt kirurgisk indgreb, og ca. 80 patienter modtog behandling med kurativt interenderet kemoradioterapi. Ca. 110 patienter havde for dårlig almen tilstand til at være kandidater til kemoterapi og fik derfor best supportive care.

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

1. linjebehandling

Der er sparsom evidens for effekten af palliativ systemisk behandling til planocellulær spiserørskræft [2]. Europæiske guidelines [3] foreslår derfor, at best supportive care eller monoterapi som 1. linje palliativ systemisk behandling bør overvejes. Der er dog generel konsensus om, at palliativ kemoterapi til tidligere ubehandlede patienter eller patienter med recidiverende uheldelig kræft i spiserøret består af en kombination af et platinholdigt kemoterapeutikum (cis-, oxali- eller carboplatin) og en antimetabolit (5-Fluoropyrimidin (5FU), capecitabine eller S1), eventuelt med tillæg af taxan.



Ved avanceret kræft i mavesækken er kemoterapi forbundet med en median overlevelsesgevinst på 7 måneder (fra 4 til ca. 11 måneder), sammenlignet med best supportive care [4]. Det er vist, at kombinationsbehandling er mere effektiv end enkeltstofbehandling [4]. Andelen af patienter, der overlever 1 år efter start på 1. linjebehandling er i Danmark 34 % [1]. Efter 1. linjebehandling er behandlingsmulighederne begrænsede. Uden behandling er den forventede progressionsfri overlevelse (PFS) mindre end 2 måneder og overlevelse (OS) 2-4 måneder [5–8].

2. linjebehandling

Indikationen, der ligger til grund for denne protokol, er patienter, som tidligere har modtaget kemoterapi og er kandidater til 2.-linje systemisk behandling af spiserørskræft. Som 2. linjebehandling anbefaler både europæiske (ESMO [6]) og amerikanske (NCCN [7]) guidelines et taxan eller irinotecan ved progression under eller efter 1. linjebehandling med platinholdigt kemoterapeutikum og antimetabolit.

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

Brugen af lægemidlerne understøttes af studier, som viser effekt i 2. linje for patienter med adenocarcinom i mavesæk eller mavemund. Tabel 1 viser en oversigt over resultater på OS og PFS i kliniske studier for de forskellige 2. linjebehandlinger til patienter med adenocarcinom i spiserør, mavemund og mavesæk. Ved behandling med et taxan er den mediane OS 5-6 måneder, i nyere, randomiserede studier dog 7-8 måneder [9–11]. Ved behandling med irinotecan er den mediane OS 4-6,5 måneder og median PFS 2,5 måneder. Etårsoverlevelse efter start på 2. linjebehandling er i randomiserede studier mellem 20-30 % [5–11]. Af ovenstående årsager er 2.-linje kemoterapi standard til patienter i god almen tilstand og normalt eller let nedsat funktionsniveau [5,7,8,11,12].

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



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

	Best supportive care [5–8]	Thuss-Patience 2011 [7]	Kang 2012 [8]		Ford 2014 [5]	Wilke 2014 [9]	Thuss-Patience 2017 [10]	Shitara 2018 [11]
		Irinotecan	Irinotecan	Taxan	Taxan	Taxan	Taxan	Taxan
Antal patienter		21	133		84	335	117	296
Median PFS, måneder	1-2	2,5				2,9	2,9	4,1
median OS, måneder	2-4	4,0	6,5	5,2	5,2	7,4	8,6	8,3
OS rate	23-32 %* v. 6 mdr. 12 % v. 12 mdr.	-	-	-	39 % v. 6 mdr.	30 % v. 12 mdr.	-	27 % v. 12 mdr.

* OS-raterne v. 6 måneder er kun rapporteret i to af studierne: Ford 2014 [5] og Fuchs 2013 [6]. Ford 2014 er et relativt lille studie med højere andel af patienter med kræft i spiserør/mavemund (84 patienter sv.t. 54 %) end i Fuchs 2013 (238 patienter sv.t. 25 %). Der er generelt bedre prognose ved kræft i mavesækken sammenlignet med kræft i spiserør/mavemund, hvilket forklarer forskellen i overlevelsesraten ved 6 måneder (henholdsvis 23 og 32 %), da studierne omhandler forskellige populationer.

2.3 Nivolumab

Nivolumab, som markedsføres under handelsnavnet Opdivo®, er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Nivolumab tilhører den nye behandlingsmodalitet indenfor immunterapi, som også kaldes "check-point inhibition". Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet PD-L1 til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet *Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)*, kan nedregulere/hæmme immunforsvarets angreb [13]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvarets cytotoxiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller. Udtryk af PD-L1 kan vurderes ved immunohistokemisk undersøgelse på histologisk materiale, hvor det opgøres, hvor mange celler i tumor, der udtrykker PD-L1 i forhold til det samlede antal tumorceller. Hvis udtrykket vurderes på tumorceller, kaldes undersøgelsen Tumor Proportion Score (TPS). Hvis udtrykket vurderes på både tumorceller og associerede immunceller, kaldes undersøgelsen Combined Positive Score (CPS).

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

- Inoperabel eller metastatisk melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab.



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

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

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

Check-point inhibitorer

Behandling med check-point inhibitorer er undersøgt i flere studier til patienter med planocellulær spiserørskræft. I et fase II enkeltarm-studie med pembrolizumab i 3. eller senere linje viste subgruppeanalyser lovende responsrater hos patienter med planocellulært karcinom og hos patienter med PD-L1-positive tumorer [14]. I et fase III-studie blev 628 patienter randomiseret til pembrolizumab eller standard kemoterapi (taxan eller irinotecan) i 2. linje [15]. Den største effekt sås i gruppen af patienter med planocellulært karcinom og CPS > 10, svarende til højt PD-L1 udtryk. Her blev overlevelsen forlænget fra 6,7 til 10,3 måneder (HR 0,64 [95 % CI 0,46; 0,90]) samt i gruppen af asiatiske patienter uanset PD-L1-udtryk (HR 0,66 [95 % CI 0,50; 0,87]) [15]. Tilsvarende viser de foreløbige data fra et randomiseret fase III-studie i 1.linje til patienter med spiserørskræft især overlevelsesgevinst i gruppen af patienter med planocellulært karcinom og et højt PD-L1-udtryk (HR 0,57 [95 % CI 0,43; 0,75] samt i en asiatisk subpopulation (HR 0,64 [95 % CI 0,51; 0,81]) [16].

Pembrolizumab er godkendt af FDA til behandling af planocellulært karcinom i spiserøret. I forbindelse med den europæiske ansøgning fandt European Medicines Agency ikke tilstrækkelig dokumentation for overlevelsesgevinst i en europæisk



population, idet resultaterne var drevet af en asiatisk subpopulation. Herefter trak firmaet (Merck) ansøgningen tilbage [17].

3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med planocellulært karcinom i spiserøret med avanceret sygdom efter tidligere behandling med kemoterapi.

Intervention

Nivolumab 240 mg i.v. hver 2. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Komparator

Følgende lægemidler betragtes som ligeværdige, derfor kan alle lægemidlerne anvendes som komparator, og det er tilstrækkeligt med et af lægemidlerne som komparator. Alle lægemidlerne gives til progression eller uacceptable bivirkninger.

Paclitaxel: 80 mg/m² i.v. på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge

Docetaxel: 75 mg/m² i.v. hver 3. uge

Irinotecan: 180 mg/m² i.v. hver 2. uge

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 2.

3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 2. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). Den mindste klinisk relevante forskel er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås for at



effektforskellen vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effektmål og MKRF.

Table 2: Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (overall survival, OS)	<i>Kritisk</i>	Dødelighed	Median-overlevelse	3 måneder
			Andel der fortsat er i live efter 12 måneder	5 procentpoint
Bivirkninger	<i>Kritisk</i>	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der oplever grad 3-5 bivirkninger	10 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	-
Livskvalitet	<i>Vigtigt</i>	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	EORTC-QOL-C30	10 point
			EORTC-QOL-OES18	10 point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	<i>Vigtigt</i>	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS	3 måneder
			Andel der fortsat er i PFS efter 12 måneder	5 procentpoint

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Samlet overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. Medicinrådet betragter overlevelse som et kritisk effektmål, da spiserørskræft er en livstruende sygdom. Overlevelse ønskes opgjort, i prioriteret rækkefølge, som både mediane antal måneder samt i overlevelseshastighed efter 12 måneder. Begge ønskes opgjort, fordi den mediane overlevelse kan være øget, uden at der er øget overlevelse efter 12 måneder. Det er væsentligt at have begge informationer for at have et fyldestgørende grundlag for vurderingen.

Den nuværende standardbehandling i 2. linje giver en median overlevelse på 5-8 måneder og en etårsoverlevelse på 20 - 30 %. Derfor vurderer fagudvalget, at den



mindste klinisk relevante forskel sammenlignet med komparator er 3 måneders median overlevelse og 5 procentpoint i overlevelseshraten efter 12 måneder.

Bivirkninger

En bivirkning er en uønsket hændelse, som er vurderet at være relateret til lægemidlet. Bivirkninger ved behandling af spiserørskræft i 2. linje kan være meget alvorlige og kan i nogle tilfælde medføre døden. Behandlingen er ikke kurativ, og det er derfor afgørende for valg af behandling, at patienterne ikke er påvirket af bivirkninger i deres resterende levetid. Derfor er bivirkninger valgt som et kritisk effektmål.

Medicinerådet ønsker en fyldestgørende oversigt over bivirkninger med det formål at foretage en kvalitativ gennemgang af disse. Herunder ønskes en opgørelse af andel af patienter, der oplever grad 3-4 bivirkninger, samt en sammenlignende analyse af forekomsten ved behandlingen med henholdsvis nivolumab og komparator. Baseret på studier omhandlende komparatorerne er andelen af patienter, der oplever grad 3-4 bivirkninger, op til 30 %. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Medicinerådet vil lægge vægt på den kvalitative gennemgang af bivirkninger, herunder alvorlighed og håndterbarhed, idet der er stor forskel på bivirkningsprofilen af henholdsvis nivolumab og komparator, og det kan være vanskeligt at sammenligne betydningen af de forskellige bivirkninger. Såfremt der ikke findes opgørelser over bivirkninger, kan Medicinerådet acceptere opgørelser over uønskede hændelser.

3.2.2 Vigtige effektmål

Livskvalitet

Påvirkning af livskvaliteten som følge af behandling og grundsygdom betyder meget for den enkelte patient. Den potentielle negative effekt på livskvaliteten vil ofte være afgørende for valg af behandling, særligt i en population med kort restlevetid. Det er vanskeligt at måle effekten på livskvalitet af en behandling i 2. linje, idet behandlingen forventes at medføre betydelige bivirkninger og desuden gives til progression. Dermed er patientens livskvalitet sandsynligvis påvirket af enten bivirkninger eller af sygdomsprogression uanset hvilket tidspunkt, det opgøres på. Medicinerådet ønsker livskvalitet opgjort som et mål for bivirkningsbyrden under behandlingen. Derfor er livskvalitet valgt som et vigtigt effektmål.

I sammenligningen mellem en immunterapi som nivolumab og kemoterapi vil der være forskel på, hvornår effekten indsætter, hvilket påvirker målingen af livskvalitet tidligt i behandlingsforløbet. På grund af patienternes korte forventede levetid bør der derfor heller ikke gå for lang tid, før effekten på livskvalitet måles. Derfor ønskes livskvalitet opgjort som ændring fra baseline til 1 måned efter afsluttet behandling. Livskvalitet ønskes opgjort ved to spørgeskemaer: EORTC-QOL-C30, der giver information om overordnet helbredsrelateret livskvalitet og EORTC-QOL-OES18, der omhandler livskvalitet relateret til symptomer og gener ved spiserørskræft.



EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder fem funktionskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore [18]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100 (en høj score angiver et højt funktionsniveau). Resultatet af to af de 30 spørgsmål udgør den globale livskvalitetsscore. En ændring i 10 point fra baseline anses for klinisk relevant for patienter med fremskreden kræft [19][20][21]. Den mindste klinisk relevante forskel er derfor sat til 10 points forskel for nivolumab sammenlignet med komparator.

EORTC QLQ-OES18

EORTC QLQ-OES18 er udviklet som et supplement til EORTC QLQ-C30. Spørgeskemaet indeholder 18 spørgsmål omhandlende spisefunktion samt relaterede smerter. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100 (en høj score angiver et højt niveau af symptomer). Da dette spørgeskema er et supplement til EORTC QLQ-C30, og der anvendes samme scoringsskala, defineres den mindste klinisk relevante forskel også som 10 point for dette spørgeskema.

Hvis der ikke findes data opgjort ved et af de ovennævnte spørgeskemaer, kan fagudvalget acceptere data fra et andet spørgeskema, såfremt ansøger kan begrunde relevansen og den mindste klinisk relevante forskel heraf.

Progressionsfri overlevelse

Medicinrådet anser PFS som et vigtigt effektmål til vurdering af den periode hvor patienterne har det bedre efter de har modtaget 2. linjebehandling. PFS kan således give en anden information end overlevelse. Den tid, der går uden sygdomsprogression, vil typisk være præget af stabilitet eller bedring i symptomerne, herunder færre smerter og gener og bedre spisefunktion, hvilket har stor indflydelse på patientens dagligdag og livskvalitet. PFS afspejler således byrden af symptomer samt varigheden af denne periode og kan dermed anses som et surrogatmål for respons. PFS inddrager dog også tidsaspektet.

PFS ønskes opgjort som median i antal måneder. Fagudvalget anslår, at median PFS med nuværende standardbehandling er mindre end 4 måneder. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel sammenlignet med komparator er 3 måneders median PFS.

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldttekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil



Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor nivolumab er sammenlignet direkte med investigators valg af kemoterapi (paclitaxel eller docetaxel). Der er tale om følgende studie:

- ATTRACTION-3 (NCT02569242)

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare de(t) kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data, men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan



disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Det kliniske spørgsmål baserer sig på EMAs indikation, som er uafhængig af PDL1-ekspression. Fagudvalget ønsker dog data for, hvorvidt behandlingseffekten af nivolumab er afhængig af tumors ekspresion af PD-L1 vurderet ved immunhistokemisk undersøgelse, herunder hvorvidt PD-L1-status kan relateres til de valgte effektmål. Fagudvalget ønsker i denne forbindelse oplyst, hvilket set-up som er anvendt for at teste ekspresion af PD-L1, herunder platform, antistof (clon) og scoringsprincipper.

Fagudvalget har bemærket, at studiepopulationen i ATTRACTION-3 har en meget lille andel af vestlige patienter og en meget høj andel af asiatiske patienter. Derfor ønsker fagudvalget, at ansøger redegør for overførbareheden til den danske patientpopulation, herunder hvorvidt der er forskel på effektstørrelsen mellem etniske grupper.



Medicinrådet ønsker at forholde sig til, om der som alternativ til 240 mg nivolumab hver 2. uge kan anvendes 480 mg hver 4. uge eller en vægtbaseret dosis (f.eks. 3 mg/kg hver 2. uge eller 6 mg/kg hver 4. uge). Derfor bedes ansøger fremsende eventuelle data, som kan understøtte brugen af fast versus vægtjusteret dosis. Hvis der ikke findes erfaringer/data med de forskellige doseringer hos patienter med spiserørskræft, ønsker Medicinrådet, at ansøger fremsender data fra andre indikationer. Ansøger bedes beskrive, om de forventer, at der er forskel på at give fast eller vægtjusteret dosis for effektmålene i denne protokol samt eventuelle årsager hertil.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet.



9. Referencer

1. Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus , GEJ og ventrikel. Bd. 2020. 2020. s. 1–17.
2. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RHJ, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(11).
3. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(suppl 5):v50–7.
4. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;8:CD004064.
5. 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.
6. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31–9.
7. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2306–14.
8. 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.
9. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224–35.
10. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640–53.
11. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123–33.
12. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: A



- meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2850–4.
13. European Medicines Agency. Summary of product characteristics, nivolumab. 2019. s. 167–72.
 14. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):546–50.
 15. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu C-H, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4138–48.
 16. Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, et al. LBA8_PR Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. *Ann Oncol.* 2020;31:S1192–3.
 17. EMA. Withdrawal Assessment Report - KN-181. 2020;EMA/774827(EMA/H/C/2259/December 2012).
 18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
 19. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10(2):109–17.
 20. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.
 21. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	6. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet
1.1	14. januar 2021	Dosering er ændret fra: <i>Nivolumab 240 mg i.v. hver 2. uge indtil sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger eller op til 24 måneder hos patienter uden sygdomsprogression.</i> til: <i>Nivolumab 240 mg i.v. hver 2. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.</i>