

Medicinrådets vurdering af tislelizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabelt, lokalt avanceret eller metastatisk planocellulær spiserørskræft

Patienter med PD-L1 TAP-score ≥ 5 %

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. juni 2025

Ikrafttrædelsesdato 18. juni 2025

Dokumentnummer 215883

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tislelizumab (Tevimbra)

Indikation Tevimbra, i kombination med platinbaseret kemoterapi, er indiceret som førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabelt, lokalt avanceret eller metastatisk planocellulær karcinom i spiserøret (OSCC), hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en tumorareal-positivitets (TAP) score $\geq 5\%$.

Lægemiddelfirma BeiGene

ATC-kode LO1FF09

Sagsbehandling

Proces 14-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 12. september 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 4. marts 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 13. maj 2025

Rådets anbefaling 18. juni 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 13 uger og 4 dage (69 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kræft i mavesæk og mavemund



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler tislelizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling til PD-L1-positive patienter med inoperabelt, lokalt avanceret eller metastatisk planocellulær spiserørskræft. Anbefalingen gælder for patienter i performance status 0-1, og behandlingen bør ophøre efter maksimalt to år. Da behandlingen er lige så god som de eksisterende behandlinger (pembrolizumab eller nivolumab), anbefales regionerne at bruge den af behandlingerne, som har de laveste samlede omkostninger.

Om planocellulær spiserørskræft

Planocellulær spiserørskræft diagnosticeres typisk omkring 70-årsalderen, og patienterne har en kort forventet levetid på omkring 15 måneder med eksisterende behandling. Mange patienter oplever synkebesvær, vægttab og smerter, og livskvaliteten er ofte betydeligt nedsat.

Fordele ved tislelizumab

Effekten af tislelizumab i kombination med kemoterapi er på niveau med de nuværende behandlinger med pembrolizumab eller nivolumab, som også gives sammen med kemoterapi. Da behandlingerne har en sammenlignelig effekt på overlevelse, vurderes der ikke at være særlige fordele for patienterne.

Ulemper ved tislelizumab

Bivirkningerne ved tislelizumab i kombination med kemoterapi er på niveau med bivirkningerne ved nuværende behandling. Da bivirkningsprofilen er sammenlignelig, vurderes der ikke at være særlige ulemper for patienterne.

Omkostninger

Ét års behandling med tislelizumab koster ca. 670.000 kroner. Tallene er baseret på den officielle listeprijs. Der er forhandlet en rabat, som efter virksomhedens ønske er fortløftelig, og de reelle omkostninger er derfor lavere.

Medicinrådet har ikke beregnet de samlede omkostninger for et helt behandlingsforløb, fordi prisen på tislelizumab er på niveau med de eksisterende behandlinger og effekten sammenlignelig.

Usikkerheder

Medicinrådet har ikke fundet væsentlige usikkerheder i beslutningsgrundlaget, som kunne have betydning for anbefalingen.

Medicinrådets samlede vurdering

Medicinrådet lægger vægt på, at tislelizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi har sammenlignelig effekt og sikkerhed ift. eksisterende standardbehandling og er prissat på niveau med de eksisterende behandlinger. Derfor anbefaler Medicinrådet tislelizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som mulig standardbehandling til patientgruppen. Medicinrådet anbefaler regionerne at anvende den behandling, der samlet set har de laveste omkostninger.



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. juni 2025



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	6
1.1	Om vurderingen	6
1.2	Planocellulær spiserørskræft	6
1.3	Tislelizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi	7
1.4	Nuværende behandling	7
2.	Effekt og sikkerhed	8
2.1	Forskelle mellem studiepopulationerne og overførbare til dansk klinisk praksis	12
3.	Referencer	14
4.	Sammensætning af fagudvalg	16
5.	Versionslog	17
6.	Bilag	18
6.1	RATIONALE-306	18
6.1.1	Baselinekarakteristika i RATIONALE-306	19
6.1.2	Kaplan Meier-kurver for subpopulationen med TAP-score > 5 % i RATIONALE-306	22
6.2	KEYNOTE-590	22
6.2.1	Baselinekarakteristika for ITT-populationen i KEYNOTE-590	24
6.2.2	Kaplan Meier-kurve for subpopulationen med CPS > 10 i KEYNOTE-590	25



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 16.



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tislelizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som har indikation til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabelt, lokalt avanceret eller metastatisk OSCC, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en tumorarealpositivitets (TAP)-score ≥ 5 %.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden BeiGene.

BeiGene fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 27. november 2024.

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 Planocellulær spiserørskræft

Spiserørskræft er den ottende mest udbredte kræftform i Danmark [1]. De primære histologiske typer af spiserørskræft er planocellulært karcinom (OSCC), som opstår i den øvre eller midterste del af spiserøret, og adenokarcinom, som opstår i den nedre del af spiserøret. I 2022 blev 264 patienter diagnosticeret med planocellulær spiserørskræft i Danmark, hvilket udgjorde cirka 31 % af alle patienter med spiserørskræft [2]. Gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet er cirka 72 år, og sygdommen forekommer hyppigere hos mænd end kvinder [2]. Omkring halvdelen af patienterne diagnosticeres i et fremskredent stadie [3], hvor tumoren har bredt sig forbi slimhinden ind i submucosaen og videre til fjerne organer [4]. Omkring 49 % af patienterne er i live ét år efter diagnosen, mens kun cirka 16 % overlever fem år eller mere [5]. Den sene diagnosticering skyldes, at planocellulær spiserørskræft i de tidlige stadier ofte enten er asymptomatisk eller kun forårsager milde, uspecifikke symptomer [6]. De første symptomer på spiserørskræft inkluderer ofte synkebesvær og kvalme ledsaget af opkastninger og vægttab [7]. Mange patienter oplever desuden trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen samt træthed og smerter. Rygning og alkohol er de væsentligste risikofaktorer for udvikling af planocellulær spiserørskræft [7].

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) hos patienter med spiserørskræft er tæt forbundet med sygdommens symptomer og progression over tid [8]. Især fremskreden sygdom medfører markante forringelser i livskvaliteten, både som følge af fysiske gener og psykiske belastninger. Smerter og ubehag er de mest udtalte påvirkninger, efterfulgt af angst og depression [8]. Patienter i fremskredne stadier rapporterer hyppigere problemer med mobilitet, egenomsorg, udførelse af daglige aktiviteter og generelt en betydeligt nedsat livskvalitet [8].



Medicinrådet vurderer, at der årligt vil være cirka 45 patienter med inoperabel, lokalt avanceret eller metastatisk planocellulær spiserørskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TAP-score $\geq 5\%$, som vil være kandidater til behandlingen.

1.3 Tislelizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi

Tislelizumab (Tevimbra) i kombination med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabelt, lokalt avanceret eller metastatisk planocellulært karcinom i spiserøret, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en tumorareal-positivtets (TAP) score $\geq 5\%$, blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 27. november 2024 [9]. Data fra RATIONALE-306 ligger til grund for godkendelsen [9].

Tislelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof af typen IgG4, der binder til liganden PD-L1, som kræftcellerne udtrykker på overfladen [9]. Herved blokeres interaktionen mellem PD-L1 og receptorerne *Programmed Death-1* (PD-1) og *Programmed Death-2* (PD-2), som immuncellerne udtrykker [9]. På denne måde ophæves PD-1-medieret hæmning af immunsystemets T-celler, hvilket fremmer kroppens antitumor-immunrespons. Tislelizumab er en immun checkpoint hæmmer (PD-L1-hæmmer).

Tislelizumab administreres intravenøst (i.v.) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Behandlingen gives hver 3. uge i en dosis på 200 mg i kombination med oxaliplatin (130 mg/m² i.v. på dag 1 hver 3. uge i op til 6-9 serier) og capecitabine (2.000 mg/m² oralt på dag 1 til 14 hver 3. uge i op til 9 serier).

EMA har godkendt tislelizumab til andre indikationer (Se evt. produktresumé: [Tevimbra | European Medicines Agency \(EMA\)](#)).

1.4 Nuværende behandling

I Danmark tilbydes patienter med planocellulær spiserørskræft enten systemisk behandling eller palliativ strålebehandling [1]. Sidstnævnte gives ved lokale gener som blødning, smerter eller obstruktion [1]. Ved systemisk behandling får behandlingsegnede patienter målt PD-L1-score (både ved *Combined Positive Score* (CPS) og *tumour proportion score* (TPS)) og status vedr. *Mismatch Repair* (MMR), hvilket ligger til grund for behandlingsvalg [1].

I januar 2022 anbefalede Medicinrådet pembrolizumab (2 mg/kg i.v. hver 3. uge) i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (capecitabin 2000 mg/m² peroralt dag 1–14 og oxaliplatin 130 mg/m² i.v. på dag 1, begge hver 3. uge) som 1. linjebehandling til patienter i PS 0–1 med planocellulært karcinom og PD-L1 CPS ≥ 10 [10].

I januar 2023 anbefalede Medicinrådet nivolumab (4,5 mg/kg i.v. hver 3. uge) i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi (capecitabin 2000 mg/m² peroralt dag 1–14 og oxaliplatin 130 mg/m² i.v. på dag 1, begge hver 3. uge) som



1. linjebehandling til patienter i PS 0–1 med planocellulært karcinom og PD-L1 TPS ≥ 1 % [11].

Medicinrådet har vurderet nivolumab og pembrolizumab som klinisk ligestillede til patientgruppen.

2. Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af tislelizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi er baseret på en indirekte sammenligning af tislelizumab + kemoterapi i RATIONALE-306 og pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-590.

Begge studier er dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase III-studier. Der henvises til bilag 6.1 og 6.2 samt ansøgningen for studiebeskrivelser og sammenligninger af studiepopulationer. Ansøger har desuden anvendt nivolumab som komparator med udgangspunkt i CheckMate-648. Da Medicinrådet tidligere har vurderet pembrolizumab og nivolumab som klinisk ligeværdige, anvendes udelukkende pembrolizumab som komparator, da der foreligger et bedre sammenligningsgrundlag mellem RATIONALE-306 og KEYNOTE-590.

Baselinekarakteristika for den relevante subpopulation af patienter med PD-L1-positiv OSCC kan ikke sammenlignes direkte mellem studierne, da der for KEYNOTE-590 kun foreligger baselinekarakteristika for ITT-populationen. Derfor sammenlignes baselinekarakteristika for studierne ITT-populationer. ITT-populationene adskiller sig på følgende punkter:

- **Alder:** Andelen af patienter under 65 år er lavere i placebo-armen i RATIONALE-306 sammenlignet med placebo-armen i KEYNOTE-590 (50 % vs. 60 %)
- **Geografisk region:** Andelen af patienter fra Asien er større i RATIONALE-306 sammenlignet med KEYNOTE-590 (75 % vs. 52/53 %)
- **ECOG PS:** Andelen af patienter med PS 0 er lavere i RATIONALE-306 sammenlignet med KEYNOTE-590 (32/33 % vs. 40 %) .

Studiepopulationerne adskiller sig derudover på histologi, da andelen af patienter med planocellulært karcinom er større i RATIONALE-306 sammenlignet med KEYNOTE-590 (100 % vs. 75 %). Det er dog kun patienter med planocellulært karcinom, der indgår i analyserne. Der er også forskel i studierne kemoterapiregimer. I RATIONALE-306 blev der anvendt tre forskellige kombinationer af kemoterapi: 1) Cisplatin eller oxaliplatin i kombination med 5-fluorouracil, 2) cisplatin eller oxaliplatin i kombination med capecitabin, og 3) cisplatin eller oxaliplatin i kombination med paclitaxel. I KEYNOTE-590 bestod kemoterapien af en fast kombination af 5-fluorouracil og cisplatin. Herudover blev PD-L1-ekspression målt forskelligt i de to studier. I RATIONALE-306 blev PD-L1-ekspression målt ved TAP-score, mens det i KEYNOTE-590 blev målt ved CPS-score. Begge metoder kan bestemme ekspression i både immun- og tumorceller.



Tabel 1 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra henholdsvis RATIONALE-306 og KEYNOTE-590 samt resultaterne fra den indirekte sammenligning af interventionsarmene fra de to studier.

Resultaterne for OS og PFS fra de enkelte studier i Tabel 1 er baseret på studiepopulationer med forskellige tærskelværdier for PD-L1-positivitet [17]. Resultaterne fra RATIONALE-306 er baseret på subpopulationen med TAP-score ≥ 5 %, mens resultaterne for OS og PFS fra KEYNOTE-590 er baseret på subpopulationen af patienter med CPS ≥ 10 [17].

Den indirekte sammenligning er dog baseret på data fra studiepopulationer med samme tærskelværdi for PD-L1-ekspression (dvs. TAP ≥ 5 % for RATIONALE-306 og CPS ≥ 5 for KEYNOTE-590) [17]. Den indirekte analyse er en Bayesian netværksmetaanalyse med en [redacted] model [17].

I RATIONALE-306 er der en median opfølgningstid på 16,3 måneder for tislelizumab-armen og 9,8 måneder for placebo-armen (datacut d. 28. februar 2022). I KEYNOTE-590 er der en median opfølgningstid på 22,6 måneder (datacut d. 2. juli 2020). Fra RATIONALE-306 og KEYNOTE-590 er der tilgængelige data fra senere datacuts, efter mediane opfølgningstider på hhv. 3 og 5 år, men da data i den indirekte analyse er baseret på førstnævnte datacut, rapporteres effektestimater og sikkerhed fra de enkelte studier også herfra for bedre konsistens mellem effektestimater. Sikkerhedsdata er baseret på patienter fra studierne ITT-populationer, der har modtaget mindst én studiedosis.



Tabel 1. Oversigt over effekt og sikkerhed (ITT) blandt patienter med planocellulær spiserørskræft med hhv. TAP-score ≥ 5 % i RATIONALE-306 (datacut: 28. februar 2022) og CPS ≥ 10 i KEYNOTE-590 (datacut: 2. juli 2020). Effektestimaterne i hhv. RATIONALE-306 og KEYNOTE-590 kan ikke sammenlignes direkte, da tærskelværdien for PL-D1-positivitet er forskellig (TAP-score ≥ 5 % vs. CPS ≥ 10). HR for OS og PFS fra den indirekte analyse er baseret på studiepopulationer med hhv. TAP ≥ 5 % og CPS ≥ 5 , og er dermed sammenlignelige.

	RATIONALE-306 (TAP-score ≥ 5 %)		KEYNOTE-590 (CPS ≥ 10)		Indirekte analyse (HR (95 % CI))
	Tislelizumab + kemoterapi (n = ████)	Placebo + kemoterapi (n = █████)	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 143)	Placebo + kemoterapi (n = 143)	Tislelizumab + kemoterapi (TAP-score ≥ 5 %) vs. Pembrolizumab + kemoterapi (CPS ≥ 5)
OS					
Median, mdr. (95% CI)	████	████	13,9 (11,1; 17,7)	8,8 (7,8; 10,5)	████
2 års OS-rate, %	████	████	31,0	15,0	
HR (95% CI)		████	0,57 (0,43; 0,75)		
PFS					
Hændelser, n (%)	████	████	-	-	████
Median, mdr. (95% CI)	████	████	7,3 (6,2; 8,2)	5,4 (4,2; 6,0)	
1 års PFS -rate, % (95 % CI)	████	████	-	-	
HR (95 % CI)		████	0,53 (0,40; 0,69)		
Sikkerhed, ITT-populationen	n = 324	n = 321	n = 370	n = 370	
Patienter med uønskede hændelser af grad ≥ 3 , n (%)	████	████	318 (86,0)	308 (83,0)	



	RATIONALE-306 (TAP-score $\geq 5\%$)		KEYNOTE-590 (CPS ≥ 10)		Indirekte analyse (HR (95 % CI))
	Tislelizumab + kemoterapi (n = ████)	Placebo + kemoterapi (n = █████)	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 143)	Placebo + kemoterapi (n = 143)	Tislelizumab + kemoterapi (TAP-score $\geq 5\%$) vs. Pembrolizumab + kemoterapi (CPS ≥ 5)
Patienter med alvorlige uønskede hændelser, n (%)	████	████	205 (55,4)	204 (55,1)	
Dødsfald pga. uønskede hændelser, n (%)	████	████	2 (0,54)	7 (1,89)	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	████	████	90 (24,0)	74 (20,0)	



Begge studier viser, at patienter med inoperabel, lokalt avanceret eller metastatisk OSCC i behandling med enten tislelizumab + kemoterapi eller pembrolizumab + kemoterapi levede længere og progredierede senere sammenlignet med placebo + kemoterapi.

Ved behandling med tislelizumab + kemoterapi var HR for OS [REDACTED] (95 % CI: [REDACTED] og HR for PFS [REDACTED] 95 % CI [REDACTED] sammenlignet med placebo + kemoterapi. Kaplan-Meier-kurverne for hhv. OS og PFS i subpopulationen med TAP-score ≥ 5 % i RATIONALE-306 (se bilag 6.1.2) viser, at kurverne adskiller sig efter cirka 2 måneder for OS og 1,5 måned for PFS, og at forskellen opretholdes i resten af opfølgningstiden. Resultaterne forblev konsistente ved tre-års-opfølgningen.

Ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi var HR for OS 0,57 (95 % CI: 0,43; 0,75) og HR for PFS 0,53 (95 % CI: 0,40; 0,69). Kaplan-Meier-kurven for OS i subpopulationen med CPS ≥ 10 i KEYNOTE-590 (se bilag 6.2.2) viser, at kurverne adskiller sig efter cirka 1 måned for OS, og at forskellen opretholdes i resten af opfølgningstiden. Resultaterne forblev konsistente ved fem-års-opfølgningen.

Resultatet fra den indirekte sammenligning viser, at der ikke var betydende forskel i effekt mellem tislelizumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi for hverken OS ([REDACTED] og HR for PFS [REDACTED]) eller PFS ([REDACTED]). Behandlingerne betragtes på den baggrund som klinisk ligeværdige.

Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev ikke påvirket i væsentlig grad af behandling med tislelizumab + kemoterapi (data på studiets ITT-population).

En mindre andel af patienter i behandling med tislelizumab + kemoterapi oplever grad ≥ 3 uønskede hændelser, sammenlignet med patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi ([REDACTED] vs. 86,0 %) (Tabel 1). Omvendt er der flere patienter i behandling med tislelizumab + kemoterapi, der ophører behandling pga. uønskede hændelser, sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi ([REDACTED] % vs. 24,0 %). Der er foretaget en indirekte sammenligning af behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE) af grad ≥ 3 , som indikerer, at risikoen for at opleve en grad ≥ 3 TRAE er sammenlignelig for patienter behandlet med henholdsvis tislelizumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi [REDACTED].

Anvendelsen af efterfølgende behandling er ensartet for de to behandlinger.

2.1 Forskelle mellem studiepopulationerne og overførbare til dansk klinisk praksis

Begge studier undersøger behandlingsstrategier med samme virkningsmekanismer – immunterapi med en PD-L1-hæmmer i kombination med kemoterapi.

En central forskel i de to studier er forskellen i målemetoder for PD-L1-ekspression. I RATIONALE-306 benyttes TAP-scoren, mens der i KEYNOTE-590 anvendes CPS. Begge metoder vurderer ekspression i både tumor- og immunceller, og undersøgelser viser, at scorerne har en høj korrelation (TAP-score ≥ 5 % svarer til CPS ≥ 5) [12].



Kemoterapiregimerne i studierne er forskellige. KEYNOTE-590 anvender udelukkende cisplatin og 5-fluorouracil, mens der i RATIONALE-306 anvendes tre forskellige kombinationer af kemoterapi. Dette vurderes dog ikke at være af betydning for sammenligningen af effekt.

På trods af mindre forskelle mellem patientpopulationerne (alder, geografisk region og ECOG PS), samt målemetode for PD-L1 og kemoterapiregimer i de to studier, vurderes forskellene ikke at være af afgørende betydning for sammenligningen af effekt mellem studierne. Dog er sammenligningen af baselinekarakteristika i denne vurdering baseret på ITT-populationen, mens den indirekte analyse er baseret på subpopulationen af PD-L1-positive patienter. Dermed er det ikke muligt at vurdere sammenligneligheden af patientkarakteristika specifikt for den, jvnf. indikationen, relevante subpopulation. Der er dog ikke noget der tyder på, at patientkarakteristika for subpopulationen ville adskille sig væsentligt fra ITT-populationen.

Forskellene mellem de to studier vurderes ikke at være af betydning for overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis, og studiepopulationerne i RATIONALE-306 og KEYNOTE-590 kan samlet set betragtes som repræsentative for danske patienter.

Måling af PD-L1 ekspresion ved TAP-score anvendes ikke i dansk klinisk praksis i dag. Måling af TAP-score skal derfor implementeres, og patologerne skal oplæres i metoden. TAP kan dog analyseres i samme prøve som CPS og vurderes at have højere reproducerbarhed og mindre ressourcetræk end CPS.



3. Referencer

1. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel [internet]. 2025. (Klinisk Retningslinje | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/esopagus--cardia--og-ventrikelcancer/degc_onk_palliativ_v3.0_admgodk_090425.pdf
2. Dansk Esophago-Gastrisk Cancer Database. Årsrapport 2022 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: https://degc.dk/wp-content/uploads/2023/07/4685_degc-aarsrapport-2022.pdf
3. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. N Engl J Med. 2003;349(23):2241–52.
4. Puhr HC, Prager GW, Ilhan-Mutlu A. How we treat esophageal squamous cell carcinoma. ESMO Open. 2023;8(1):100789.
5. NORDCAN. Danmark - Spiserør [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/94/dk/countries/208/spiseror-60-danmark-208.pdf>
6. Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC. Early diagnosis of oesophageal cancer. Br J Cancer. 2009;101(1):1–6.
7. Harris C, Croce B, Munkholm-Larsen S. Esophageal cancer. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6(2):190–190.
8. Liu Q, Zeng H, Xia R, Chen G, Liu S, Zhang Z, et al. Health-related quality of life of esophageal cancer patients in daily life after treatment: A multicenter cross-sectional study in China. Cancer Medicine. 2018;7(11):5803–11.
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Tevimbra. 2024.
10. Medicinrådet. Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-keytruda-i-komb-med-platin-og-fluoropyrimidinbaseret-kemoterapi-til-1-linjebehandling-af-spiserorskraeft>
11. Medicinrådet. Nivolumab (Opdivo) i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/n/nivolumab-opdivo-i-kombination-med-fluoropyrimidin-og-platinbaseret-kemoterapi-spiserorskraeft>
12. E. Raymond, J. Xu, K. Kato, R. Hubner, Y. Shu, S.R. Park, et al. 395MO - Tislelizumab (TIS) + chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) + CT in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): PD-L1 biomarker analysis from RATIONALE-306 [internet]. OncologyPRO. Tilgængelig fra: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-gastrointestinal-cancers-congress-2024/tislelizumab-tis-chemotherapy-ct-vs-placebo-pbo-ct-in-advanced-or-metastatic-esophageal-squamous-cell-carcinoma-escc-pd-l1-biomarker-a>



13. 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. *The Lancet*. 2021;398(10302):759–71.



4. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

Formand

Lene Bæksgaard Jensen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Mette Karen Nytoft Yilmaz
Overlæge

Region Nordjylland

Marianne Nordsmark
Overlæge

Region Midtjylland

Rana Bahij
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Joanna Szpejewska
Overlæge

Region Sjælland

Jon Kroll Bjerregaard (næstforperson)
Overlæge

Region Hovedstaden

Line Jarvig
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Rasmus Huan Olsen
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Ida Elisabeth Gad Holm
Professor, ledende overlæge, dr.med.

Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC)



5. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. juni 2025	Godkendt af Medicinrådet.



6. Bilag

6.1 RATIONALE-306

RATIONALE-306 er et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret fase III-studie, der har til formål at undersøge effekt og sikkerhed ved førstelinjebehandling med tislelizumab i kombination med en af tre forskellige kemoterapiregimer sammenlignet med placebo i kombination med en af tre forskellige kemoterapiregimer.

649 patienter med avanceret eller metastatisk OSCC blev randomiseret i forholdet 1:1 (326 i tislelizumab-armen og 323 i placebo-armen) og stratificeret på kemoterapiregime (platin med fluoropyrimidin vs. platin med paclitaxel), geografisk region (Asien vs. resten af verden) og tidligere definitiverende behandling (ja vs. nej). Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt. Deltagerne i tislelizumab-armen modtog 200 mg tislelizumab intravenøst (I.V.) på dag 1 i hver 3-ugers cyklus, i kombination med én af følgende kemoterapiregimer:

- A: Cisplatin 60–80 mg/m² eller oxaliplatin 130 mg/m² administreret I.V. på dag 1 i hver cyklus samt 5-fluorouracil 750–800 mg/m² I.V. dagligt fra dag 1 til 5 i hver cyklus.
- B: Cisplatin 60–80 mg/m² eller oxaliplatin 130 mg/m² administreret I.V. på dag 1 i hver cyklus samt capecitabin 1000 mg/m² peroralt to gange dagligt fra dag 1 til 14 i hver cyklus.
- C: Cisplatin 60–80 mg/m² I.V. på dag 1 eller 2, eller fordelt over dag 1, 2 og 3 efter lokale retningslinjer, eller oxaliplatin 130 mg/m² I.V. på dag 1 i hver cyklus samt paclitaxel 175 mg/m² I.V. på dag 1 i hver cyklus (Q3W).

Deltagerne i placebo-armen modtog IV på dag 1 i hver 3-ugers cyklus, i kombination med én af ovenstående kemoterapiregimer (A, B eller C) og givet indtil uacceptabel toksicitet, sygdomsprogression eller anden årsag til seponering. Hver behandlingscyklus varer 21 dage.

Deltagelse krævede en patologisk bekræftet diagnose af OSCC, alder ≥ 18 år samt ikke-operabel sygdom i stadium IV eller recidiverende/metastatisk sygdom. Ved tidligere platinbaseret behandling skulle der være et behandlingsfrit interval på mindst 6 måneder. Eksklusionskriterierne var:

- Symptomatiske eller behandlingskrævende hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser.
- Tegn på komplet esophageal obstruktion, som ikke kunne behandles, eller fistel.
- Aktive autoimmune sygdomme.
- Medicinske tilstande, der kræver systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva.
- Tidligere behandlinger rettet mod PD-1, PD-L1 eller PD-L2.



Studiets primære endepunkt var OS. De sekundære endepunkter omfattede investigator- og BIRC-vurderet PFS (RECIST v1.1), investigator-vurderet ORR og DOR (RECIST v1.1), OS i subgruppen med PD-L1 Score $\geq 10\%$, HRQoL (målt med EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 og 5D EQ-5D-5L) og sikkerhed. Eksplorative endepunkter omfattede investigator-vurderet sygdomskontrolrate (RECIST v1.1), samt PFS, ORR, DOR og sygdomskontrolrate vurderet af en blindet uafhængig vurderingskomité.

6.1.1 Baselinekarakteristika i RATIONALE-306

Tabel 2. Baselinekarakteristika i RATIONALE-306 for henholdsvis ITT-populationen og subpopulationen af PD-L1-positive patienter (TAP $\geq 5\%$)

	RATIONALE-306, ITT-population		RATIONALE-306, TAP $\geq 5\%$	
	Tiselimuzab + kemoterapi (n = 326)	Placebo + kemoterapi (n = 323)	Tiselimuzab + kemoterapi (n = [redacted]), TAP ≥ 5 %	Placebo + kemoterapi (n = [redacted]), TAP ≥ 5 %
Alder, år				
Median (interval)	64 (59-68)	65 (58-70)	[redacted]	[redacted]
<65	176 (54 %)	161 (50 %)	[redacted]	[redacted]
≥ 65	150 (46 %)	162 (50 %)	[redacted]	[redacted]
Køn, n (%)				
Kvinde	44 (13)	42 (13)	[redacted]	[redacted]
Mand	282 (87)	281 (87)	[redacted]	[redacted]
Geografisk region, n (%)				
Asien	243 (75)	243 (75)	[redacted]	[redacted]
Europa	79 (24)	77 (24)	NR	NR
Nordamerika	1 (<1)	1 (<1)	NR	NR
Oceanien	3 (1)	2 (1)	NR	NR
Resten af verden	NR	NR	[redacted]	[redacted]
BMI, kg/m²	21,2 (19,4; 23,4)	21,2 (18,9; 24,1)	[redacted]	[redacted]
ECOG performance status, n (%)				



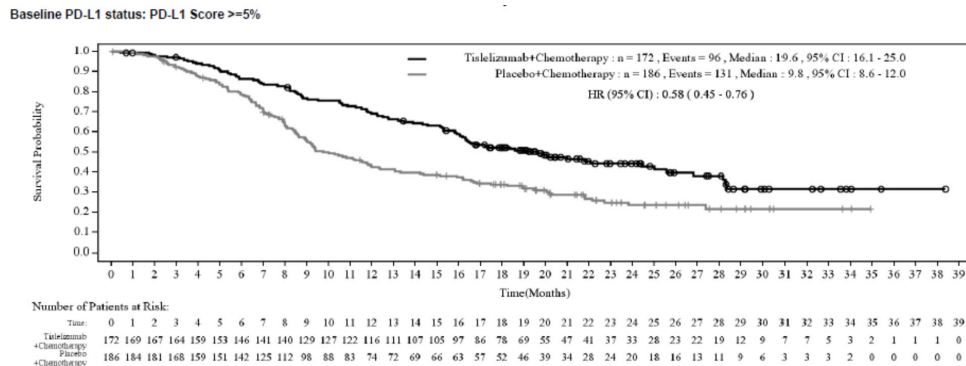
	RATIONALE-306, ITT-population		RATIONALE-306, TAP ≥ 5 %	
	Tislelizumab + kemoterapi (n = 326)	Placebo + kemoterapi (n = 323)	Tislelizumab + kemoterapi (n = [REDACTED]), TAP ≥ 5 %	Placebo + kemoterapi (n = [REDACTED]), TAP ≥ 5 %
0	109 (33)	104 (32)	[REDACTED]	[REDACTED]
1	217 (67)	219 (68)	[REDACTED]	[REDACTED]
Rygning, n (%)				
Aldrig	68 (21)	81 (25)	[REDACTED]	[REDACTED]
Nuværende eller tidligere	247 (76)	231 (72)	[REDACTED]	[REDACTED]
Mangler	11 (3)	11 (3)	[REDACTED]	[REDACTED]
Alkoholforbrug, n (%)				
Aldrig	NR	NR	[REDACTED]	[REDACTED]
Nuværende	NR	NR	[REDACTED]	[REDACTED]
Tidligere	NR	NR	[REDACTED]	[REDACTED]
Mangler	NR	NR	[REDACTED]	[REDACTED]
Sygdomsstatus, n (%)				
Metastatisk	279 (86)	282 (87)	[REDACTED]	[REDACTED]
Ikke-resektabel lokalt avanceret	47 (14)	41 (13)	[REDACTED]	[REDACTED]
Metastaser, n (%)				
0	47 (14 %)	41 (13 %)	[REDACTED]	[REDACTED]
1	144 (44 %)	143 (43 %)	[REDACTED]	[REDACTED]
2	81 (25 %)	80 (25 %)	[REDACTED]	[REDACTED]
>2	54 (17 %)	59 (18 %)	[REDACTED]	[REDACTED]
Histologisk type				
Planocellulært karcinom	325 (>99 %)	323 (100 %)	[REDACTED]	[REDACTED]



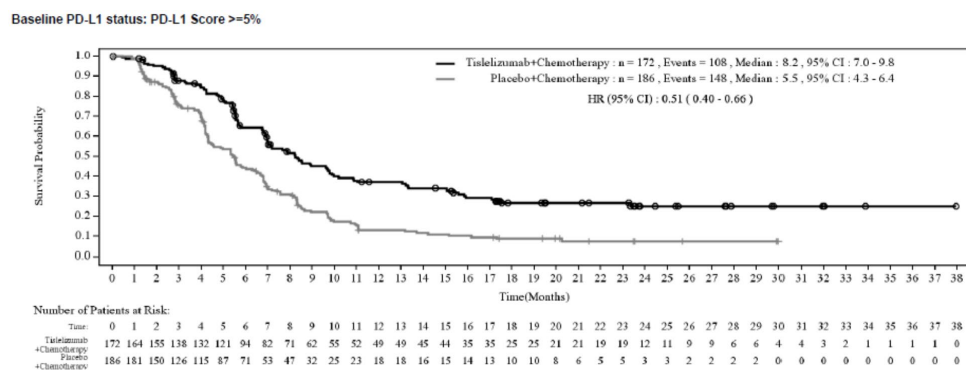
	RATIONALE-306, ITT-population		RATIONALE-306, TAP ≥ 5 %	
	Tislelizumab + kemoterapi (n = 326)	Placebo + kemoterapi (n = 323)	Tislelizumab + kemoterapi (n = [REDACTED]), TAP ≥ 5 %	Placebo + kemoterapi (n = [REDACTED]), TAP ≥ 5 %
Andet	1 (<1 %)	0	[REDACTED]	[REDACTED]
Tidligere definitiv terapi				
Kirurgi	107 (33)	107 (33)	[REDACTED]	[REDACTED]
Strålebehandling	40 (12)	40 (12)	[REDACTED]	[REDACTED]
Kirurgi og strålebehandling	4 (1)	6 (2)	[REDACTED]	[REDACTED]
Ingen tidligere	183 (56)	182 (56)	[REDACTED]	[REDACTED]
PD-L1 ekspresion (TAP-score ≥ 10 %), n (%)				
Positiv	116 (36)	107 (33)	[REDACTED]	[REDACTED]
Negativ	151 (46)	168 (52)	[REDACTED]	[REDACTED]
Ukendt	59 (18)	48 (15)	[REDACTED]	[REDACTED]



6.1.2 Kaplan Meier-kurver for subpopulationen med TAP-score $\geq 5\%$ i RATIONALE-306



Figur 1. KM-kurver for OS hos subpopulationen med TAP $\geq 5\%$ i RATIONALE-306 [9]



Figur 2. KM-kurver for PFS hos subpopulationen med TAP $\geq 5\%$ i RATIONALE-306 [9]

6.2 KEYNOTE-590

KEYNOTE-590 er et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret fase III-studie, der har til formål at undersøge effekt og sikkerhed ved førstelinjebehandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi.

749 patienter med avanceret oesophaguscancer og Siewert type 1 gastroøsofageal overgangskræft blev randomiseret i forholdet 1:1 (373 i pembrolizumab-armen og 376 i placebo-armen). Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt. Deltagere i pembrolizumab-armen modtog pembrolizumab 200 mg i kombination med kemoterapi (5-fluorouracil 800 mg/m² dag 1–5 samt cisplatin 80 mg/m² dag 1, op til maksimalt 6 cykler), givet hver 3. uge i op til 35 cykler. Alle behandlinger blev givet intravenøst. Behandlingen blev fortsat indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, sygdom, beslutning fra læge eller patient om at stoppe, manglende overholdelse, afslutning af 35 cykler, komplet respons (CR) eller administrative årsager. Deltagere i placebo-armen modtog saltvandsplacebo i kombination med kemoterapi (5-fluorouracil 800 mg/m² dag



1–5 samt cisplatin 80 mg/m² dag 1, op til maksimalt 6 cykler), givet hver 3. uge i op til 35 cykler. Alle behandlinger blev administreret intravenøst. Behandlingen blev fortsat efter samme kriterier som for interventionsgruppen.

Deltagelse krævede blandt andet en histologisk bekræftet diagnose med lokalt avanceret, inoperabel eller metastatisk adenokarcinom eller pladecellekarcinom i spiserøret, god almentilstand (ECOG 0–1) og målbar sygdom. Patienter blev blandt andet udelukket ved operabel eller strålefølsom sygdom, tidligere systemisk behandling for fremskreden sygdom, nylig eller planlagt større kirurgi, anden aktiv kræftsygdom, hjernemetastaser, autoimmun sygdom, immunsuppression og infektion (fx hepatitis B/C). Tidligere immunterapi mod PD-1/PD-L1, alvorlig overfølsomhed, nylig vaccination med levende vaccine eller nylig strålebehandling var også eksklusionskriterier.

Studiets primære endepunkter omfattede samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS):

- OS blev vurderet i fire populationer:
 - Patienter med OSCC og PD-L1-positive tumorer (CPS ≥ 10)
 - Alle patienter med OSCC
 - Alle patienter med PD-L1-positive tumorer
 - Den samlede studiepopulation
- PFS blev vurderet af investigator i følgende grupper:
 - Patienter med OSCC
 - Patienter med PD-L1-positive tumorer
 - Alle patienter

OS blev defineret som tiden fra randomisering til død uanset årsag, og PFS som tiden til dokumenteret sygdomsprogression eller død – alt vurderet efter RECIST 1.1.

De sekundære endepunkter omfattede objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DOR), bivirkningsprofil og helbredsrelateret livskvalitet.

- ORR (RECIST 1.1 vurderet af investigator) blev målt i følgende grupper:
 - Alle patienter
 - Patienter med OSCC
 - Patienter med PD-L1-positive tumorer (CPS ≥ 10)
 - Patienter med OSCC og PD-L1-positive tumorer
- DOR (tiden fra første dokumenterede respons til progression eller død) blev målt i de samme fire grupper.
- Bivirkninger: Antal patienter, der oplevede en behandlingsrelateret bivirkning (AE).
- Livskvalitet:
 - EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (global helbredstilstand og livskvalitet) – vurderet for alle patienter, patienter med OSCC og patienter med PD-L1-positive tumorer.
 - EORTC QLQ-OES18 (symptomskala for øsofagus cancer) – vurderet i samme undergrupper.



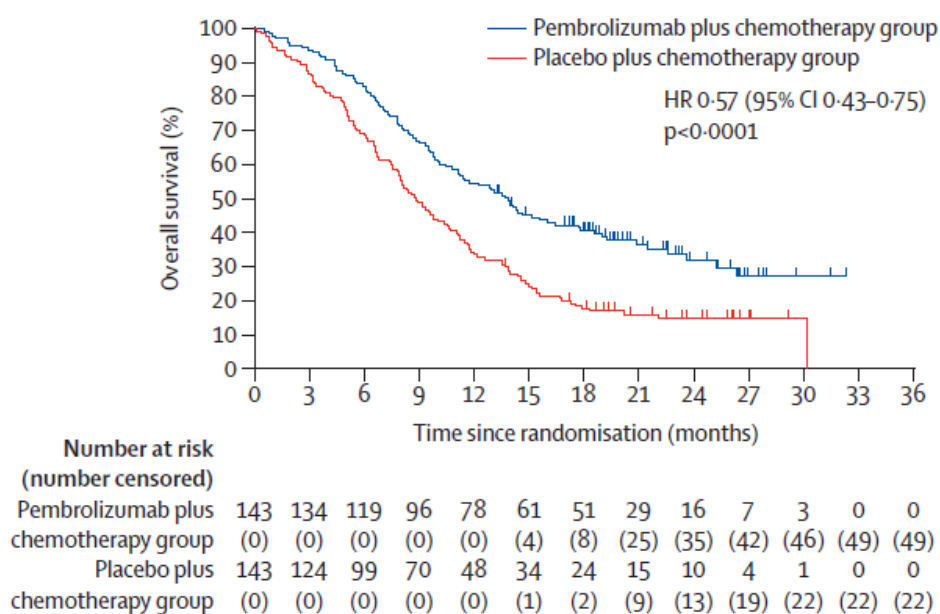
6.2.1 Baselinekarakteristika for ITT-populationen i KEYNOTE-590

KEYNOTE-590, ITT-population		
	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 373)	Placebo + kemoterapi (n = 376)
Alder, år		
Median (interval)	64 (28-94)	62 (27-89)
<65	201 (54)	226 (60)
≥65	172 (46)	150 (40)
Køn, n (%)		
Kvinde	67 (18)	57 (15)
Mand	306 (82)	319 (85)
Geografisk region, n (%)		
Asien	196 (53)	197 (52)
Europa	NR	NR
Nordamerika	NR	NR
Oceanien	NR	NR
ECOG performance status, n (%)		
0	149 (40)	150 (40)
1	223 (60)	225 (60)
Sygdomsstatus, n (%)		
Metastatisk	344 (92)	339 (90)
Ikke-resektabel lokalt avanceret	29 (8)	37 (10)
Histologisk type		
Planocellulært karcinom	274 (73)	274 (73)
Andet	99 (27)	102 (27)
PD-L1 ekspression (CPS ≥10), n (%)		



KEYNOTE-590, ITT-population		
	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 373)	Placebo + kemoterapi (n = 376)
Positiv	186 (50)	197 (52)
Negativ	175 (47)	172 (46)
Ukendt	12 (3)	7 (2)

6.2.2 Kaplan Meier-kurve for subpopulationen med CPS ≥ 10 i KEYNOTE-590



Figur 3. KM-kurver for OS hos subpopulationen med CPS ≥ 10 i KEYNOTE-590 [13]

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk