

Medicinrådets vurdering af tislelizumab i kombination med kemoterapi til behandling af HER2-negativ, lokalt frem- skreden, ikke-resektabel eller metastatisk mave- eller gastro- øsofageal adenokarcinom

Patienter med PD-L1-ekspression $\geq 5\%$

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. oktober 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. oktober 2025

Dokumentnummer 226273

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tislelizumab (Tevimbra)

Indikation Tevimbra® i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med HER2-negativ, lokalt fremskreden, ikke-resektabel eller metastatisk mave- eller gastroøsofageal (G/GEJ) adenokarcinom, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en tumorareal-positivitetsscore (TAP) $\geq 5\%$.

Lægemiddelfirma BeOne (tidligere BeiGene)

ATC-kode L01FF09

Sagsbehandling

Proces 14-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 5. marts 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 13. august 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 19. september 2025

Rådets anbefaling 29. oktober 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 11 uger (55 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kræft i mavesæk og mavemund



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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. oktober 2025



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	6
1.1	Om vurderingen	6
1.2	HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund	6
1.3	Tislelizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi.....	7
1.3.1	Farmakokinetisk ækvivalens mellem vægtbaseret og fast dosering	8
1.4	Nuværende behandling	8
2.	Effekt og sikkerhed	9
2.1	Forskelle mellem studiepopulationerne og overførbarehed til dansk klinisk praksis	12
3.	Referencer.....	14
4.	Sammensætning af fagudvalg	17
5.	Versionslog.....	18
6.	Bilag	19
6.1	RATIONALE-305.....	19
6.1.1	Kaplan Meier-kurver for subpopulationen med TAP > 5 %	20
6.1.2	Subgruppeanalyse for OS i ITT-populationen fra RATIONALE-305	21
6.2	CheckMate-649.....	22
6.2.1	Kaplan Meier-kurver for subpopulationen med CPS > 5 i CheckMate 649.....	24
6.3	Sammenligning af baselinekarakteristika for relevante subgrupper i RATIONALE-305 (TAP ≥5 %) og CheckMate 649 (CPS ≥5)	26



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 17.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
CPS:	Combined positive score
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HER2:	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
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>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TAP:	Tumoreal-positivitet



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tislelizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med HER2-negativ, lokalt fremskreden, ikke-resektabel eller metastatisk mave- eller gastroøsofageal adenokarcinom, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en tumorareal-positivitetsscore ≥ 5 %.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden BeOne.

BeOne 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 HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund

Hvert år bliver mere end 850 danskere diagnosticeret med kræft i mavesæk eller mavemund. Diagnosen optræder oftest hos mænd, og gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet er 72 år[1].

Den overvejende histologiske type af kræft i mavesæk eller mavemund er adenokarcinomer, som opstår i kirtelcellerne. Blandt risikofaktorer for adenokarcinomer placeret ved mavemunden er reflux (spiserørsbrok) [2]. For adenokarcinomer i mavesækken er bakterien *Helicobacter pylori* en risikofaktor og findes hos størstedelen af patienterne [2].

De mest almindelige symptomer ved kræft i mavemund eller mavesæk er synkebesvær, opkastninger, træthed, kvalme og et betydeligt vægttab [3]. Patienterne kan opleve trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen [3]. Nogle patienter har lav blodprocent grundet blødning fra tumoren [3]. I tidlige stadier er der dog ofte ikke symptomer, hvilket gør, at diagnosen ofte sker i avanceret stadium.

Andelen af danske patienter med kræft i mavesæk eller mavemund, som er påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb og er i live 1 år efter første systemiske behandling, ligger på landsplan på ca. 45 % i 2023[1]. Det vil sige, at under halvdelen af patienterne er i live 1 år efter deres diagnose med metastatisk kræft i mavesæk eller mavemund.

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) er et protein på overfladen af kræftceller, som kan fremme cellevækst. Ved HER2-positiv sygdom ses en overekspression af HER2-proteiner, hvilket kan behandles med målrettet anti-HER2-



terapi. Ved HER2-negativ sygdom ses ingen eller kun lav ekspresion af HER2-proteiner, hvilket betyder, at målrettet anti-HER2-terapi ikke er effektiv, og behandlingen tilpasses i stedet ud fra andre faktorer, såsom PD-L1-ekspresion.

Medicinerådet vurderer, at der årligt vil være cirka 130 patienter med HER2-negativ, lokalt fremskreden, ikke-resektabel eller metastatisk mave- eller gastroøsofageal (G/GEJ) adenokarcinom, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TAP-score ≥ 5 %, som vil være kandidater til behandlingen.

1.3 Tislelizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi

Tislelizumab (Tevimbra) i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 27. november 2024 til førstelinjebehandling af voksne patienter med HER2-negativ, lokalt fremskreden, ikke-resektabel eller metastatisk mave- eller gastroøsofageal adenokarcinom, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en tumorareal-positivitetsscore TAP ≥ 5 %. Data fra RATIONALE-305 [4] ligger til grund for godkendelsen.

Tislelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof af typen IgG4, der binder til liganden PD-L1, som kræftcellerne udtrykker på overfladen [5]. Herved blokeres interaktionen mellem PD-L1 og receptorerne Programmed Death-1 (PD-1) og Programmed Death-2 (PD-2), som immuncellerne udtrykker [5]. På denne måde ophæves PD-1-medieret hæmning af immunsystemets T-celler, hvilket fremmer kroppens antitumor-immunrespons [5]. Tislelizumab er en immun checkpoint hæmmer (PD-L1-hæmmer).

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer kræftcellernes vækst.

Behandlingen er opdelt således:

- Indledende behandling:
 - Varighed: Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
 - Dosis og administration: Tislelizumab gives intravenøst (I.V.) på dag 1 hver 3. uge i en dosis på 200 mg i kombination med oxaliplatin (130 mg/m² I.V. på dag 1 hver 3. uge) og capecitabin (1.000 mg/m² oralt to gange dagligt hver dag i de første 14 dage hver 3. uge)
- Vedligeholdende behandling
 - Varighed: Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
 - Dosis og administration: Tislelizumab gives på dag 1 hver 3. uge i en dosis på 200 mg I.V. i kombination med capecitabin (1.000 mg/m² oralt to gange dagligt hver dag i de første 14 dage hver 3. uge).

I RATIONALE-305 blev den indledende behandling givet i op til seks cyklusser af tre uger eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Tislelizumab blev



administreret i kombination med enten oxaliplatin og capecitabin eller cisplatin og 5-FU. Hovedparten af patienterne (ca. 93-94 %) modtog oxaliplatin og capecitabin [5], hvilket er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Overførbarheden til danske patienter vurderes derfor ikke at være udfordret af dette.

EMA har godkendt tislelizumab til andre indikationer (Se evt. produktresumé: [Tevimbra | European Medicines Agency \(EMA\)](#)). Af de godkendte indikationer har Medicinrådet vurderet tislelizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi 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 ≥ 5 %. Denne indikation blev af Medicinrådet anbefalet d. 18. juni 2025 [6].

1.3.1 Farmakokinetisk ækvivalens mellem vægtbaseret og fast dosering

Den faste dosering på 200 mg hver tredje uge blev udvalgt på baggrund af fase I-studier, hvor den objektive responsrate og sikkerhedsprofil var sammenlignelig med en vægtbaseret dosering på 2–5 mg/kg hver tredje uge [7]. Ifølge EPAR-dokumentationen har farmakokinetiske simuleringer vist, at en fast dosering på 200 mg er ækvivalent med en vægtbaseret dosering på 3 mg/kg [5]. Dette indebærer, at patienter med en kropsvægt over 67 kg vil modtage en højere dosis ved vægtbaseret administration end ved fast dosering. Den lave skæringsgrænse mellem fast og vægtbaseret dosering begrænser potentialet for ressourceoptimering. Beslutningen om at anvende fast dosering skal desuden ses i lyset af, at der fortsat er begrænset farmakokinetisk data til rådighed for vægtbaseret dosering. Medicinrådet tager derfor udgangspunkt i fast dosering i overensstemmelse med produktresuméet [8] og studiedata fra RATIONALE-305 [4].

1.4 Nuværende behandling

Førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund tilrettelægges ud fra tumorens PD-L1-score og HER2-status. DEGCs retningslinjer anbefaler, at behandlingsegne patienter med HER2-negativ sygdom og PD-L1-ekspression ≥ 5 (målt ved Combined Positive Score (CPS)) behandles med følgende:

- pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi i første linje *eller*
- nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi i første linje [9].

CPS og TAP er begge metoder til vurdering af ekspression i både tumor- og immunceller, og undersøgelser viser, at scorerne har en høj korrelation (TAP-score ≥ 5 % svarer til CPS ≥ 5) [10,11].

Ved progression under eller efter førstelinjebehandling kan patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling [3]:



- Irinotecan monoterapi
- Docetaxel eller paclitaxel monoterapi.

Der henvises til [DEGCs retningslinjer](#) for yderligere detaljer.

2. Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af tislelizumab i kombination med kemoterapi er baseret på en indirekte sammenligning af tislelizumab i kombination med kemoterapi i RATIONALE-305 [4] og nivolumab i kombination med kemoterapi i CheckMate 649 [12–15].

Begge studier er placebokontrollerede, multicenter fase III-studier. Der henvises til bilag 6 samt ansøgningen for studiebeskrivelser og sammenligninger mellem studiepopulationer. Ansøger har desuden nævnt pembrolizumab som mulig komparator. Medicinerådet tidligere har vurderet pembrolizumab og nivolumab som klinisk ligeværdig. Denne vurdering tager derfor udgangspunkt i nivolumab som komparator, da der foreligger et bedre sammenligningsgrundlag mellem RATIONALE-305 og CheckMate 649 end for studier med pembrolizumab.

Studiedesign og -forløb for RATIONALE-305 og CheckMate 649 adskiller sig på flere parametre, hvor følgende vurderes at være de mest væsentlige:

- **Blinding:** RATIONALE-305 er dobbeltblindet, mens CheckMate 649 er open-label.
- **Tærskelværdien for PD-L1 positivitet:** I RATIONALE-305 er tærskelværdien TAP-score ≥ 5 % vs. CPS ≥ 5 i CheckMate 649.
- **Typen af fluoropyrimidinbaseret kemoterapi:** I RATIONALE-305 fik 93,4 % af ITT-populationen CAPOX og 6,6 % fik cisplatin i kombination med 5-FU [5]. I CheckMate 649 fik 48-49 % af populationen med CPS ≥ 5 CAPOX og de øvrige 51-52 % fik FOLFOX [12].
- **Perioden for patientinklusionen:** For RATIONALE-305 skete inklusionen mellem december 2018 og februar 2021 [4], mens inklusionen i CheckMate 649 skete mellem marts 2017 og april 2019 [12].

Baselinekarakteristika for den relevante subpopulation af PD-L1 positive patienter adskiller sig på følgende punkter (se Bilag 6.3):

- **Primær tumor lokation:** I RATIONALE-305 blev der ikke inkluderet patienter med adenokarcinom i spiserøret, mens andelen i CheckMate 649 var på 12/13 %. Andelen af patienter med primær tumorlokation i mavesæk var højere i RATIONALE-305 sammenlignet med CheckMate 649 (81/78 % vs. 70/69 %).
- **Geografisk region:** Andelen af patienter fra Asien er større i RATIONALE-305 sammenlignet med CheckMate 649 (74 % vs. 24 %)



- **ECOG PS:** Andelen af patienter med PS 0 er lavere i RATIONALE-305 sammenlignet med CheckMate 649 (36/32 % vs. 41/42 %).
- **Metastaser:** Andelen af patienter med metastaser i bughinden var højere i RATIONALE-305 sammenlignet CheckMate 649 (40/39 % vs. 22/20 %)

Medicinerådet vurderer, at disse punkter, hvorpå studierne adskiller sig, ikke vil påvirke resultaterne i væsentlig grad.

Tabel 1 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra henholdsvis RATIONALE-305 og CheckMate 649 samt resultaterne fra den indirekte sammenligning af interventionsarmene fra de to studier.

Effektestimaterne for OS og PFS fra de enkelte studier er baseret på subgrupperne PD-L1-positivitet dvs. TAP-score ≥ 5 % i RATIONALE-305 og CPS ≥ 5 i CheckMate 649. Den indirekte sammenligning af PFS og OS er foretaget ved en netværksmetaanalyse (NMA). Sikkerhedsdata er baseret på patienter fra studierne ITT-populationer, der har modtaget mindst én studiedosis. Fra RATIONALE-305 er det afsluttende og endnu upublicerede data-cut fra august 2024 anvendt. Effektdata fra CheckMate 649 er baseret på seneste opfølgningsdata med minimum 48 måneders opfølgning [14].

Tabel 1. Oversigt over effekt og sikkerhed for PD-L1 positive patienter med hhv. TAP-score ≥ 5 % i RATIONALE-305 (data-cut: august 2024) [16] og CPS ≥ 5 i CheckMate 649 (data-cut, sikkerhedsdata: maj 2022 [13]; data-cut, effektdata: minimum 48 måneders opfølgning [17,18])

	RATIONALE-305 (TAP-score ≥ 5 %)		CheckMate 649 (CPS ≥ 5)		Indirekte analyse (HR (95 % CI))
	Tislelizumab + kemoterapi (n =274)	Placebo + kemoterapi (n = 272)	Nivolumab + kemoterapi (n = 473)	Kemoterapi (n = 473)	Tislelizumab + kemoterapi vs. Nivolumab + kemoterapi
OS					
Hændelser, n (%)	████	████		-	
Median, mdr. (95 % CI)	████	████	14,4 (13,1; 16,2)	11,1 (10,1; 12,1)	
2 års OS-rate, %	████	████	31	19	
HR (95 % CI)		████	0,70 (0,61; 0,81)		████
PFS					
Median, mdr. (95 % CI)	████	████	8,3 (7,0; 9,3)	6,1 (5,6; 6,9)	
2 års PFS-rate, %	████	████	19	11	



	RATIONALE-305 (TAP-score ≥ 5 %)		CheckMate 649 (CPS ≥ 5)		Indirekte analyse (HR (95 % CI))
	Tislelizumab + kemoterapi (n =274)	Placebo + kemoterapi (n = 272)	Nivolumab + kemoterapi (n = 473)	Kemoterapi (n = 473)	Tislelizumab + kemoterapi vs. Nivolumab + kemoterapi
HR (95 % CI)			0,71 (0,61; 0,82)		
Sikkerhed, ITT-populationen					
Patienter med uønskede hændelser af grad ≥ 3, n (%)			540 (69,1)	456 (59,5)	
Patienter med alvorlige uønskede hændelser, n (%)			423 (54,1)	335 (43,7)	
Dødsfald pga. uønskede hændelser, n (%)			103 (13,2)*	89 (11,6)*	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)			371 (47,4)	251 (32,7)	

*Defineret som antal patienter, der døde inden for 30 dage efter sidste dosis.

RATIONALE-305 og CheckMate 649 viser begge, at patienter med HER2-negativ, lokalt fremskreden, ikke-resektabel eller metastatisk G/GEJ adenokarcinom i behandling med enten tislelizumab i kombination med kemoterapi eller nivolumab i kombination med kemoterapi levede længere og progredierede senere sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi.

Ved behandling med tislelizumab i kombination med kemoterapi var HR for OS [redacted] og HR for [redacted] sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi. Kaplan-Meier-kurverne for hhv. OS og PFS i subpopulationen med TAP-score ≥ 5 % i RATIONALE-305 (se bilag 6.1.1) viser, at kurverne adskiller sig efter cirka 12 måneder for OS og 6 måned for PFS, og at forskellen opretholdes i resten af opfølgningstiden.

Ved behandling med nivolumab i kombination med kemoterapi var HR for OS 0,70 (95 % CI: 0,61; 0,81) og HR for PFS 0,71 (95 % CI: 0,61; 0,82) [14]. Kaplan-Meier-kurven for OS i subpopulationen med CPS ≥ 5 i CheckMate 649 er tilgængelig med minimum 3 års opfølgningsdata (se bilag 6.2.1). Her ses det, at kurverne adskiller sig efter cirka 6



måneder for OS og 3 måneder for PFS, og at forskellen opretholdes i resten af opfølgningstiden.

Resultatet fra den indirekte sammenligning viser, at der ikke var betydende forskel i effekt mellem tislelizumab i kombination med kemoterapi og nivolumab i kombination med kemoterapi for hverken OS () eller PFS (). Behandlingerne betragtes på den baggrund som klinisk ligeværdige.

Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev ikke påvirket i væsentlig grad af behandling med tislelizumab i kombination med kemoterapi (ITT-population) [19].

Andelen af patienter, der oplever uønskede hændelser af grad ≥ 3 , er næsten ens mellem tislelizumab i kombination med kemoterapi og nivolumab i kombination med kemoterapi (% vs. 69,1 %). Til gengæld ses der ved behandling med tislelizumab i kombination med kemoterapi færre alvorlige uønskede hændelser (% vs. 54,1 %), færre behandlingsophør pga. uønskede hændelser (% vs. 47,4 %) samt færre dødsfald relateret til uønskede hændelser (% vs. 13,2 %) sammenlignet med nivolumab i kombination med kemoterapi.

2.1 Forskelle mellem studiepopulationerne og overførbarehed til dansk klinisk praksis

Både RATIONALE-305 og CheckMate 649 undersøger behandlingsstrategier med samme virkningsmekanismer – dvs. 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-305 benyttes TAP-scoren, mens der i CheckMate 649 anvendes CPS. Begge metoder vurderer ekspression i både tumor- og immunceller, og undersøgelser viser, at scorerne har en høj korrelation (TAP-score ≥ 5 % svarer omtrent til CPS ≥ 5) [20,21]. Måling af PD-L1-ekspression 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 [20,21].

Det bemærkes, at der er geografiske forskelle i patientrekrutteringen mellem RATIONALE-305 og CheckMate 649. Derudover er der væsentligt flere patienter i RATIONALE-305 med metastaser i bughinden sammenlignet med CheckMate 649. Subgruppeanalysen fra RATIONALE-305 viser, at hverken geografi eller metastaser i bughinden ser ud til at have betydning for effekten på den samlede overlevelse (se bilag 6.1.2). Fordelingen mellem karcinomer i mavesæk og mavemund adskiller sig i begge studier fra dansk klinisk praksis. 70-80 % af patienterne i studierne har kræft i mavesækken. I dansk klinisk praksis forventes patienter med kræft i mavesækken derimod at udgøre ca. 30 %. I dansk klinisk praksis er størstedelen af adenokarcinomerne derimod lokaliseret i mavemunden. Derudover er der i RATIONALE-305 ikke medtaget patienter med tumorlokation i spiserøret, mens adenokarcinomer i spiserøret udgør 12-



13 % af populationen i CheckMate 649. Det er velkendt, at fordelingen af tumorlokation er forskellig landene imellem, og variationen kan skyldes forskelle i livsstil såvel som genetik. Tidligere studier har vist, at tumorlokationen er uden betydning for patienter i forhold til responsrate, overlevelse og sikkerhed for adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale tragt ved behandling med kemoterapi [22,23]. Da der ikke er indikationer for andet, forventes det ikke at have betydning for behandlingsarmene i RATIONALE-305 og CheckMate 649 og dermed overførbare af data til en dansk kontekst.

Til forskel fra RATIONALE-305 var CheckMate 649 open-label. Selvom de primære endepunkter (OS og BICR-vurderet PFS) er robuste, skaber designet usikkerhed i vurderingen af sikkerhed, livskvalitet og efterfølgende behandlinger, da både investigator og patient er bekendt med behandlingsarmen, patienten tilhører i CheckMate 649.

Kemoterapiregimerne i studierne er alle fluoropyrimidin- og platinbaseret, men dog med variation. I RATIONALE-305 fik hovedparten af ITT-populationen (93,4%) CAPOX og resten (6,6 %) fik Cisplatin og 5-FU [5]. I CheckMate 649 fik knap halvdelen af populationen med CPS $\geq$ 5 CAPOX (48-49 %) og de øvrige fik FOLFOX (51-52 %) [12]. Disse forskelle vurderes at være uden betydning for overførbareheden til dansk klinisk praksis, hvor CAPOX er det primære valg.



3. Referencer

1. Holst GJ. Dansk Esophago-Gastrisk Cancer Database (DEGC).
2. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014;23(5):700–13.
3. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Symptomer på mavesækskræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/mavekraeft-kraeft-i-mavesaekken-ventrikelcancer/symptomer/>
4. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2024;e078876.
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Tevimbra. 2024.
6. Medicinrådet. Tislelizumab (Tevimbra) + kemoterapi [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/tislelizumab-tevimbra-plus-kemoterapi-spiserorskraeft-11>
7. Yu T, Liu X, Wu C, Tang Z, Wang H, Schnell P, et al. Clinical dose rationale of tislelizumab in patients with solid or hematological advanced tumors. *Clin Transl Sci*. 2024;17(3):e13769.
8. Tevimbra, INN-tislelizumab [internet]. [citeret 27. august 2025]. Tilgængelig fra: <https://medarbejder.medicinraadet.dk/cases/EMS13/EMS-2025-00054/Dokumenter/0.04%20Ans%C3%B8gning%20-%20modtaget%20materiale/Teknisk%20valid%20ans%C3%B8gning/Tevimbra%201L%20G-GEJ%20EPAR.pdf>
9. Dansk EsophagoGastrisk Cancergruppe (DEGC). Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel. 2025;2023. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/esopagus-cardia--og-ventrikelcancer/degc_onk_palliativ_v3.0_admgodk_090425.pdf
10. 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-escp-l1-biomarker-a>
11. Liu C, Fang F, Kong Y, ElGabry EA. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. *Diagn Pathol*. 2023;18(1):48.



12. 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. *The Lancet*. 2021;398(10294):27–40.
13. 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;603(7903):942–8.
14. Shitara K, Janjigian YY, Moehler MH, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. *JCO*. 2022;40(4_suppl):240–240.
15. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(17):2012–20.
16. Beigene. Data on file. 2025.
17. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(17):2012–20.
18. Shitara K, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(3_suppl):306–306.
19. Cruz-Correa M, Xu R-H, Moehler M, Oh D-Y, Kato K, Spigel D, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: patient-reported outcomes in the RATIONALE-305 study. *Current Medical Research and Opinion*. 2025;41(6):1007–16.
20. Liu C, Fang F, Kong Y, ElGabry EA. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. *Diagnostic Pathology*. 2023;18(1):48–48.
21. Moehler M, Yoon HH, Wagner D-C, Yang S, Shi J, Zhang Y, et al. Concordance Between the PD-L1 Tumor Area Positivity Score and Combined Positive Score for Gastric or Esophageal Cancers Treated With Tislelizumab. *Modern Pathology*. 2025;38(9):100793.
22. 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;38(1):707–20.



23. 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. *Annals of Oncology*. 2009;20(5):885–91.



4. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets 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

Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC)



5. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. oktober 2025	Godkendt af Medicinrådet.



6. Bilag

6.1 RATIONALE-305

RATIONALE-305 er et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret fase III-studie til evaluering af effekt og sikkerhed ved førstelinjebehandling med tislelizumab i kombination med kemoterapi (enten oxaliplatin og capecitabine, eller cisplatin og f-fluoracil valgt af investigator) sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi til avanceret eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.

I alt blev 1657 patienter med HER2-negativ, lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk sygdom screenet for deltagelse i perioden fra d. 13. december 2018 til d. 9. februar 2021. Heraf blev 997 randomiseret i forholdet 1:1 (501 patienter i tislelizumab-armen og 496 patienter i placeboarmen). Patienter blev inkluderet i studiet uanset PD-L1-ekspression. Patienterne blev stratificeret på PD-L1 TAP score ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$), kemoterapiregime (oxaliplatin og capecitabine vs. cisplatin og f-fluoracil), geografisk region (Kina/Taiwan vs. Japan/Sydkorea vs. Europa/USA) og metastaser i peritoneum (ja vs. nej). Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt.

Deltagerne fik enten en fast dosis på 200 mg tislelizumab (tislelizumab-armen) eller placebo (placeboarmen) intravenøst (I.V.) på dag 1 i hver 21-dages cyklus, i kombination med investigators valg af kemoterapiregime:

- Cisplatin 80 mg/m² administreret I.V. på dag 1 i hver cyklus samt 5-fluorouracil 800 mg/m² I.V. dagligt fra dag 1 til 5 i op til 6 cyklusser.
- Capecitabine 1.000 mg/m² peroralt to gange dagligt fra dag 1 til 14 i hver cyklus plus oxaliplatin 130 mg/m² administreret I.V. på dag 1 i hver cyklus (CAPOX). CAPOX i op til 6 cyklusser med mulighed for at fortsætte med capecitabine som vedligeholdelsesbehandling indtil progression eller toksicitet.

Hovedparten af ITT-populationen (93,4%) fik CAPOX sammenlignet med Cisplatin og 5-FU (6,6 %).

Deltagere var ≥ 18 år, havde ECOG PS 0-1 og havde ikke modtaget systemisk behandling for avanceret sygdom forud for inklusionen. Ved tidligere platinbaseret behandling skulle der være et behandlingsfrit interval på mindst 6 måneder. Nøgletekstkriterierne var:

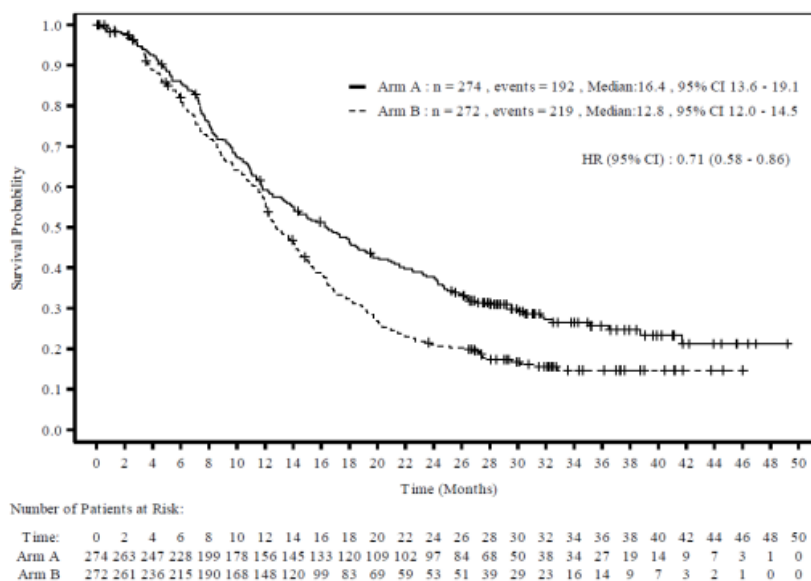
- HER2-positive tumorer
- Symptomatiske eller behandlingskrævende hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser
- Aktive autoimmune sygdomme
- Medicinske tilstande, der kræver systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva



- Tidligere behandlinger rettet mod PD-1, PD-L1 eller PD-L2 eller andre checkpoint-hæmmere

Studiets primære endepunkt var OS, som var defineret som tid fra randomisering til død uanset årsag. De sekundære endepunkter omfattede investigator vurderet PFS, bekræftet ORR, DCR, TTR og DOR. Endepunkterne blev opstillet for ITT-populationen og for subgruppen med PD-L1 TAP Score $\geq 5\%$. HRQoL (målt med EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 og 5D EQ-5D-5L) og sikkerhed.

6.1.1 Kaplan Meier-kurver for subpopulationen med TAP $\geq 5\%$



Figur 1. Kaplan Meier-kurve for OS hos subpopulationen med TAP $\geq 5\%$ i RATIONALE-305 (data-cut: 28. februar 2023) [8]



6.1.2 Subgruppeanalyse for OS i ITT-populationen fra RATIONALE-305

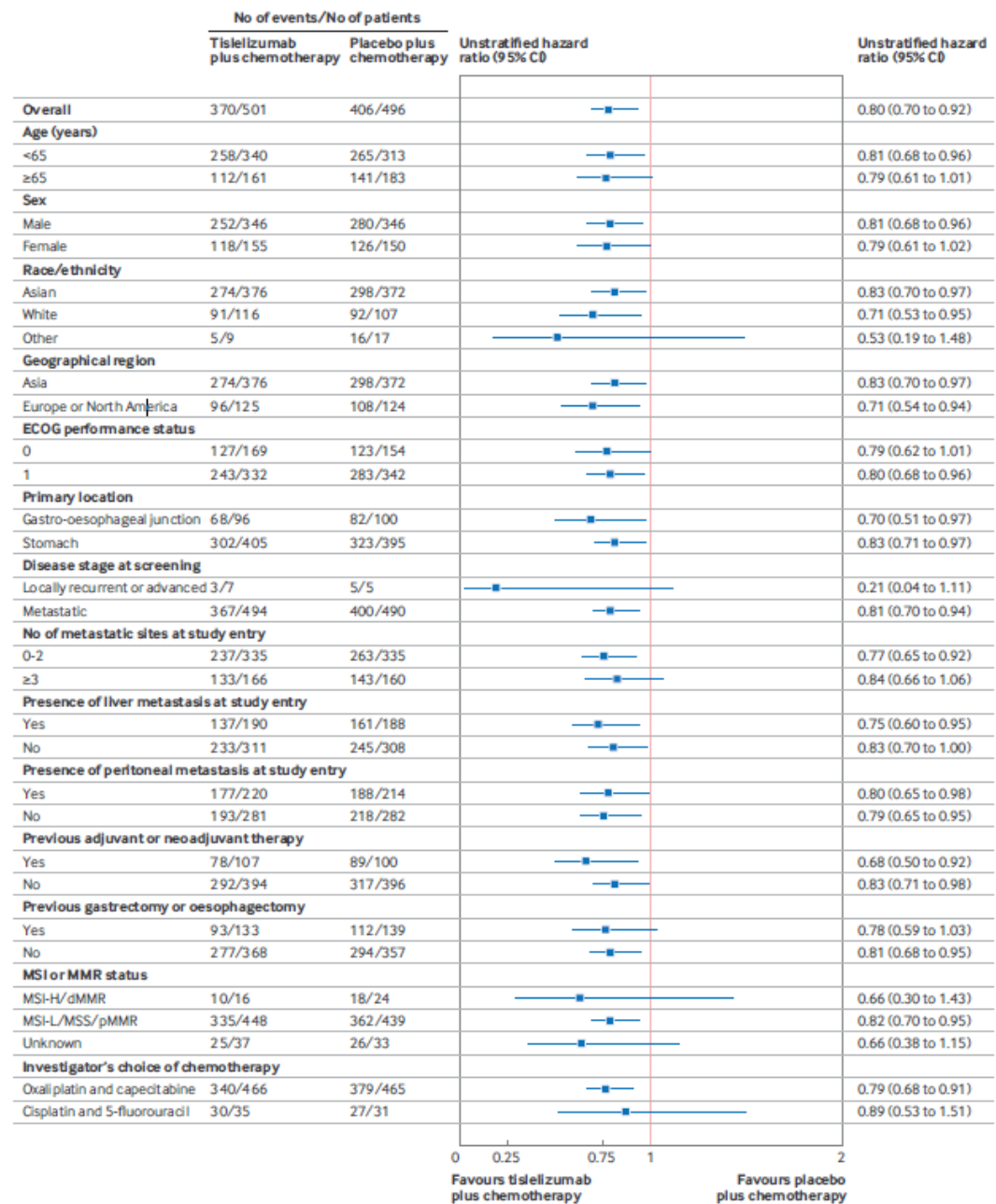
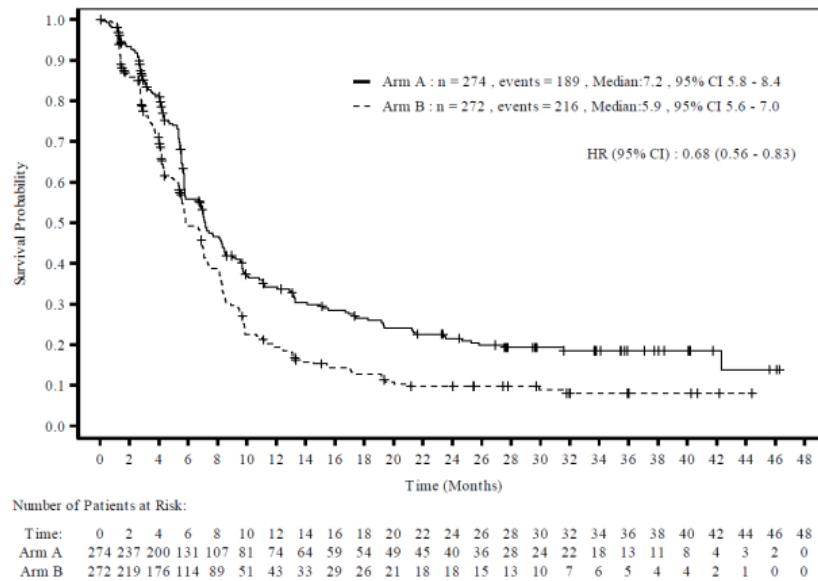


Fig 4 | Prespecified subgroup analysis of overall survival in all randomised patients (final analysis data cut-off: 28 February 2023). Medians were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley using log-log transformation. Hazard ratios and corresponding 95% CIs were estimated from unstratified Cox regression model including treatment as covariate. The race subcategory "other" includes not reported, unknown, and other. CI=confidence interval; dMMR=mismatch repair-deficient; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; MSI-L/H=microsatellite instability-low/high; MSS=microsatellite stable; MMR=mismatch repair-proficient



Figur 2. Kaplan Meier-kurve for PFS hos subpopulationen med TAP $\geq$ 5 % i RATIONALE-305 (data-cut: 28. februar 2023) [8]

6.2 CheckMate-649

CheckMate 649 er et randomiseret open-label, 3-armet, placebokontrolleret fase 3-studie til evaluering af effekt og sikkerhed ved førstelinjebehandling med nivolumab i kombination med kemoterapi eller nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med kemoterapi alene hos patienter med avanceret eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk, gastroøsofageal overgang eller øsofagus. I denne vurdering indgår kun sammenligningen af nivolumab i kombination med kemoterapi (enten capecitabin i kombination med oxaliplatin eller leucovorin i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) og oxaliplatin) vs. kemoterapi alene.

I alt blev 2687 patienter med HER2-negativ, lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk sygdom screenet for deltagelse i perioden fra marts 2017 til april 2019. Heraf blev 1581 randomiseret i forholdet 1:1:1 til hhv. nivolumab i kombination med kemoterapi (n = 789) og kemoterapi alene (n = 792). Patienter blev inkluderet i studiet uanset PD-L1-ekspression. Heraf havde 955 patienter (60 %) PD-L1 CPS $\geq$ 5. 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 (capecitabin i kombination med oxaliplatin vs. leucovorin i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) og oxaliplatin). Patienter blev inkluderet fra 179 sites fordelt på 29 lande. Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt.

Alle patienter fik investigators valg af kemoterapiregime:

- Capecitabin 1.000 mg/m² peroralt to gange dagligt fra dag 1 til 14 plus oxaliplatin 130 mg/m² administreret i.v. på dag 1 i en cyklus på 3 uger (CAPOX).



- Leucovorin 400 mg/m² I.V, dag 1, fluorouracil 400 mg/m² I.V, dag 1 og 1.200 mg/m² I.V, dag 1-2 og oxaliplatin 85 mg/m² I.V, dag 1, i en cyklus på 2. uger (FOLFOX).

Hertil fik patienter randomiseret til nivolumab-armen enten en fast dosis nivolumab på 360 mg hver 3. uge i eller 240 mg I.V. hver 2. uge alt efter investigators valg af kemoterapi.

Deltagelse var ≥ 18 år, havde ECOG PS 0-1, normal organfunktion, vævsprøve til PD-L1. Ved tidligere platinbaseret behandling skulle der være et behandlingsfrit interval på mindst 6 måneder. Nøgleeksklusionskriterierne var:

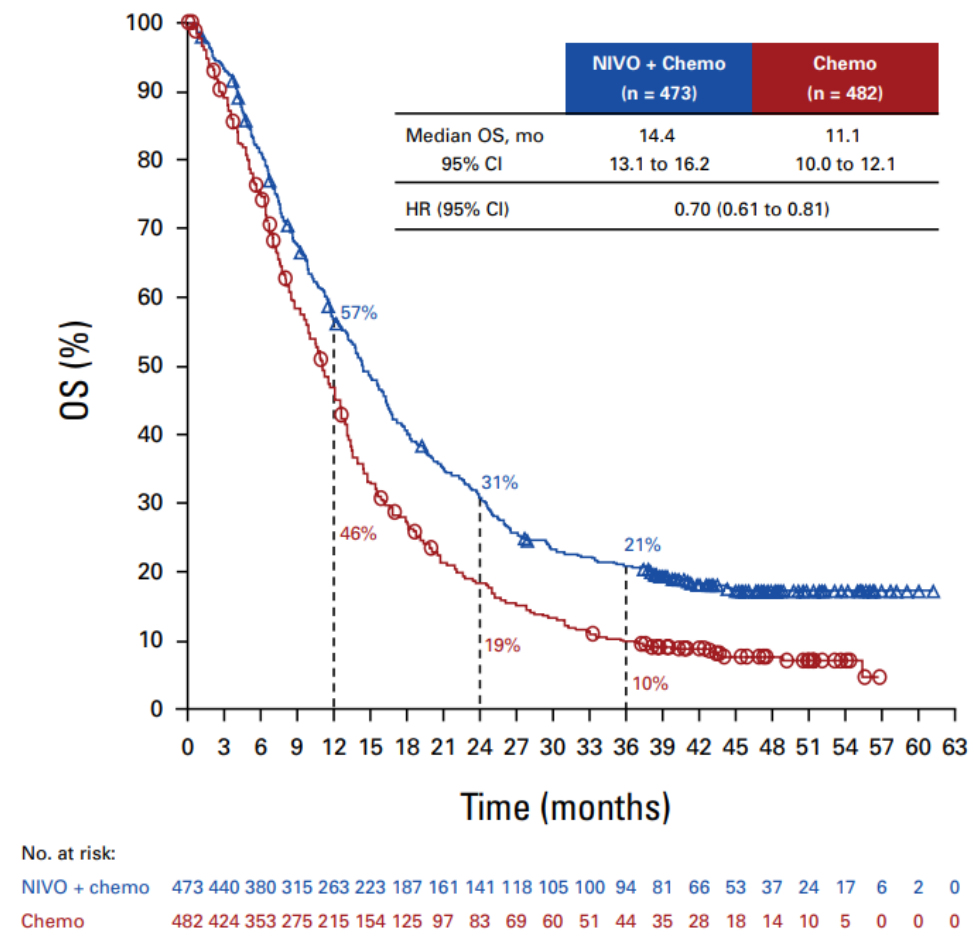
- HER-2-positive tumorer
- Ubehandlet central nerve metastaser eller perifer neuropati (> grad 1).
- Aktive eller kendte autoimmune sygdomme.
- Positiv test for enten hepatitis B eller C

I løbet af patientrekrutteringen blev det specificeret, at den primære patientpopulation var patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (baseret på data fra CheckMate 032 og andre publicerede data for anti-PD-1 behandling).

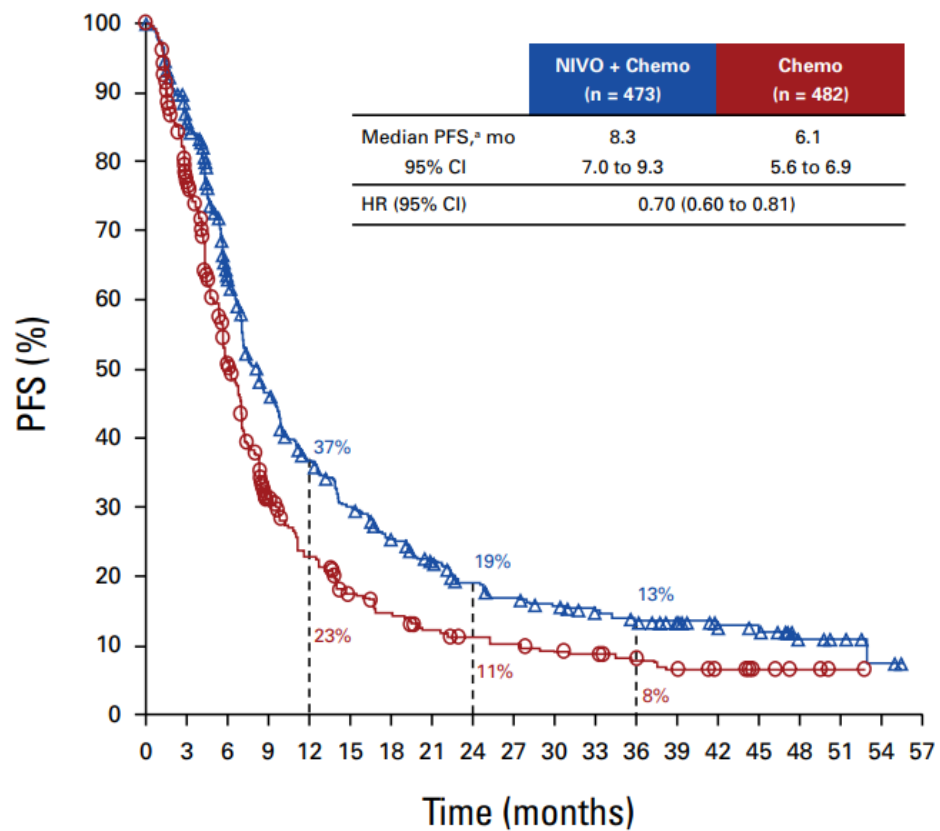
Studiets to primære endepunkter var OS, som var defineret som tid fra randomisering til død uanset årsag, og PFS evalueret ved BICR per RECIST version 1.1 for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 . Hierarkisk testede sekundære endepunkter omfattede OS for patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og i alle randomiserede patienter. Nogle præspecificerede eksplorative endepunkter inkluderede BICR-evalueret DOR, HRQoL (målt med EQ-VAS og FACT-Ga) og sikkerhed. Det bemærkes, at der løbende blev ændret i studieprotokollen, både i forhold til behandlingsarmen nivolumab i kombination med ipilimumab, som blev opgivet undervejs, og justeringer i forhold til PD-L1-evaluering, som blev ændret fra tumorcelleekspression til CPS.



6.2.1 Kaplan Meier-kurver for subpopulationen med CPS ≥ 5 i CheckMate 649



Figur 3. Kaplan Meier-kurve for OS hos subpopulationen med CPS ≥ 5 i CheckMate 649 (data-cut: maj 2022) [15]



No. at risk:

NIVO + chemo	473	386	261	188	143	115	93	75	62	53	47	40	35	26	19	15	8	5	2	0
Chemo	482	331	204	115	81	58	48	37	32	29	25	23	17	13	11	7	5	1	0	0

Figur 4. Kaplan Meier-kurve for PFS hos subpopulationen med CPS ≥ 5 i CheckMate 649 (data-cut: maj 2022) [15]



6.3 Sammenligning af baselinekarakteristika for relevante subgrupper i RATIONALE-305 (TAP ≥ 5 %) og CheckMate 649 (CPS ≥ 5)

	RATIONALE-305 (TAP ≥ 5 %) [8]		CheckMate 649 (CPS ≥ 5) [12]	
	Tislelizumab + kemoterapi (n = 274)	Placebo + kemoterapi (n = 272)	Nivolumab + kemoterapi (n = 473)	Kemoterapi (n = 482)
Median alder, år (interval)	61,0 (23,0-83,0)	61,1 (30,0-84,0)	63 (18-88)	62 (23-90)
Køn, n (%)				
Mand	193 (70,4)	201 (73,9)	331 (70)	349 (72)
Kvinde	81 (29,6)	71 (26,1)	142 (30)	133 (28)
Geografisk region (%)				
Asien	202 (73,7)	201 (73,9)	117 (25)	111 (23)
Nordamerika/Europa	72 (26,3)	71 (26,1)	67 (14) **	70 (15) **
Andet	NR	NR	289 (61) †	301 (62) †
ECOG PS (%)				
0	98 (35,8)	86 (31,6)	193 (41)	204 (42)
1	176 (64,2)	186 (68,4)	280 (59)	280 (59)
Sygdomsstatus (%)				
Lokalt fremskreden	4 (1,5)	3 (1,1)	16 (3)	20 (4)
Lokalt recidiv	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (<1)	1 (<1)
Metastatisk	270 (98,5)	268 (98,5)	454 (96)	461 (96)
Primær tumor lokalisation (%)				
Mavesæk	223 (81,4)	213 (78,3)	333 (70)	334 (69)
Mavemund	51 (18,6)	59 (21,7)	84 (18)	86 (18)
Spiserørsadenokarcinom	-	-	56 (12)	62 (13)
Antal metastatiske lokalisationer (%)				



	RATIONALE-305 (TAP ≥5 %) [8]		CheckMate 649 (CPS ≥5) [12]	
	Tislelizumab + kemoterapi (n = 274)	Placebo + kemoterapi (n = 272)	Nivolumab + kemoterapi (n = 473)	Kemoterapi (n = 482)
0-2	183 (66,8)	180 (66,2)	NR	NR
1	NR	NR	99 (21)	96 (20)
≥2	NR	NR	374 (79)	386 (80)
≥3	91 (33,2)	92 (33,8)	NR	NR
Metastase-lokalisation				
Lever	121 (44,2)	117 (43,0)	190 (40)	217 (45)
Bughinden	110 (40,1)	107 (39,3)	102 (22)	96 (20)
Centralnervesystemet	NR	NR	1 (<1)	0
Mikrosatellit-instabilitet (MSI) status (%)				
MSI-høj	11 (4,0)	14 (5,1)	18 (4)	16 (3)
Mikrosatellit-stabil (MSS)	245 (89,4)	238 (87,5)	424 (90)	423 (88)
Ikke rapporteret eller ugyldig	18 (6,6)	20 (7,4)	31 (7)	43 (9)
Investigatorens valg af kemoterapi (%)				
Oxaliplatin og capecitabin	NR	NR	231 (49)	223 (48)
FU, leukovorin og oxaliplatin	NR	NR	237 (51)	242 (52)

**USA og Canada. †Resten af verden.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk