

Medicinrådets anbefaling vedr. durvalumab i kom- bination med gemcitabin og cisplatin til ikke-resek- tabel eller metastatisk kræft i galdevejene

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 22. maj 2024

Ikrafttrædelsesdato 22. maj 2024

Dokumentnummer 178733

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Durvalumab (Imfinzi)

Indikation Durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin er indikeret til førstelinjebehandling af voksne med ikke-resektabel eller metastatisk galdegangskræft

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01FF03

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 15. februar 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 15. januar 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 12. april 2024

Rådets anbefaling 22. maj 2024

Sagsbehandlingstid 66 dage (13 uger og 1 dag)
Clock-stop fra den 2. februar til 1. marts, da ansøger skulle fremsende nye overlevelsedata.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende leverkræft



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling af fremskreden kræft i galdeblære og galdegange.

Medicinerådet vurderer, at tillæg af durvalumab til nuværende standardbehandling (gemcitabin og cisplatin) kan forlænge patienternes liv, og at en mindre andel af patienterne kan forventes at blive langtidsoverlevende. Det er dog usikkert, hvor stor denne andel vil være. Der er ingen effektive nuværende behandlingsmuligheder.

Bivirkningsprofilen ved tillæg af durvalumab er sammenlignelig med nuværende standardbehandling og primært relateret til kemoterapien.

Durvalumab er dyrere end nuværende standardbehandling, men Medicinerådet vurderer, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til effekten.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 23. maj 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling af voksne med ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdeblære eller galdegange.

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

Kræft i galdeblære og galdegange

Kræft i galdeblære eller galdegange (samlet betegnelse "kræft i galdeveje") kan opstå i slimhinden i galdevejene (kolangiokarcinom), både uden for leveren (ekstrahepatisk) og inde i leveren (intrahepatisk) samt i galdeblæren. Sygdommen rammer oftest ældre personer og er mest almindelig hos personer over 55 år med en gennemsnitsalder på 71 år ved diagnose [1]. Diagnosen er vanskelig at stille, og sygdommen er ofte asymptomatisk i tidlige stadier, hvilket medfører, at diagnosen ofte stilles sent. 1-års overlevelsen er ca. 50 % og 5-års overlevelsen knap 20 % [2].

I Danmark er der årligt ca. 70 patienter med ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdevejene, der vil være kandidater til behandling med durvalumab + gemcitabine og cisplatin.

Durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin

Durvalumab (Imfinci) er en immun checkpoint-hæmmer til intravenøs infusion (i.v.). Gemcitabin og cisplatin er kemoterapier.

Indikationen blev godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (*European Medicines Agency, EMA*) den 21. december 2022.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med sygdom på et meget tidligt stadie tilbydes kirurgisk fjernelse af tumor med helbredende sigte. Dette er dog kun muligt hos omkring 30 % (ca. 75 patienter årligt i Danmark) af patienterne diagnosticeret med kolangiokarcinom, og risikoen for tilbagefald er høj [1]. For patienter med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom er standardbehandlingen ved god almentilstand i 1. linje livsforlængende behandling i form af systemisk kemoterapi med gemcitabin og cisplatin (GemCis) med henblik på livsforlængelse og bevarelse af livskvalitet.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af durvalumab som tillæg til behandling med GemCis er baseret på det direkte sammenlignende studie TOPAZ-1, hvor interventionen sammenlignes med GemCis alene hos patienter med metastatisk eller ikke-resektabel kræft i galdevejene.



Resultater for OS er baseret på det seneste data cut fra oktober 2023 med 42,9 mdr. median opfølgning i interventionsarmen og 41,8 mdr. i komparatorarmen. Resultater for de resterende effektmål er baseret på et data cut fra 11. august 2021 med en median opfølgningstid på 13,7 mdr. (95 % CI: 0,4; 27,2) i interventionsarmen og 12,6 mdr. (95 % CI: 0,7; 26,0) i komparatorarmen.

Median OS var 12,9 mdr. i interventionsarmen og 11,3 mdr. i komparatorarmen. HR for overlevelse var 0,74 (95 % CI: 0,63; 0,87) og OS-raten ved 24 mdr. var 22,9 % (95 % CI: 18,5; 27,5) i interventionsarmen og 13,1 % (95 % CI: 9,8; 17,0) i komparatorarmen.

Median PFS var 7,2 mdr. i interventionsarmen og 5,7 mdr. (95 % CI: 5,6; 6,7) i komparatorarmen. HR for progression eller død var 0,75 (95 % CI: 0,63; 0,89) for interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen. PFS-raten ved 12 mdr. var 16,0 % (95 % CI: 12,0; 20,6) i interventionsarmen og 6,6 % (95 % CI: 4,1; 9,9) i komparatorarmen.

Objektiv responsrate (ORR) var 26,7 % (95 % CI: 22,1; 31,7) i interventionsarmen og 18,7 % (95 % CI: 14,7; 23,2) i komparatorarmen.

Sikkerheden var sammenlignelig mellem de to behandlingsarme. Forekomsten af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af enhver grad blev rapporteret hos henholdsvis 92,9 % og 90,1 % af patienterne i de to arme. Tillæg af durvalumab medførte ikke øget behandlingsophør pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser.

Data for livskvalitet viste ikke en væsentlig forskel i ændringer i livskvaliteten over tid mellem de to behandlingsarme.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets analyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival*-model. Analysen anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af durvalumab + GemCis til behandling af voksne med ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdevejene. I analysen sammenlignes behandling med durvalumab + GemCis med GemCis alene på baggrund af data fra TOPAZ-1-studiet.

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i effektdata for OS og PFS fra TOPAZ-1-studiet. Til at estimere nytteværdierne i hvert helbredsstadie anvendes EQ-5D-5L-data fra samme studie, som er koblet til danske præferencevægte.

På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i modellen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Det inkluderer bl.a., hvilken fordeling der anvendes til at ekstrapolere OS-kurven, hvilke data der anvendes til at estimere behandlingsvarighed, startalderen i modellen, hvilke omkostninger der inkluderes, samt fordelingen af de forskellige efterfølgende behandlinger.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem durvalumab + GemCis og GemCis alene er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,51 QALY (0,65 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.



QALY-gevinsten i Medicinrådets hovedanalyse er primært drevet af, at der i durvalumab + GemCis-armen estimeres at være en andel af patienterne, der vil blive langtids-overlevende. På baggrund af tidligere erfaring med immunterapi vurderer Medicinrådet, at dette er klinisk plausibelt, og at der som følge heraf vil kunne danne sig en form for plateau på OS-kurven over tid. Der er dog usikkerhed om niveauet for et evt. plateau, og Medicinrådet vælger derfor at udføre én følsomhedsanalyse, hvor plateauet for OS-kurven ligger højere end det, som er anvendt i hovedanalysen, samt én, hvor det ikke antages, at der dannes et plateau. I disse analyser estimeres en ICER på hhv. ca. [redacted] og ca. [redacted]. I TOPAZ-1-studiet var der ikke inkluderet en maksimal behandlingsvarighed for durvalumab. Behandlingsvarigheden for immunterapier i Danmark er ofte sat til maksimalt 2 år. Hvis behandlingsvarigheden begrænses til 2 år, vil ICER'en falde til ca. [redacted] DKK.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Durvalumab + GemCis	GemCis	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	1,94	1,04	0,65
Totale QALY	1,54	1,04	0,51
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 1.112.399 DKK Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 1.424.690 DKK Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Kræft i galdeblære og galdegange	10
1.3	Durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin	11
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning	12
2.2	Klinisk studie	12
2.2.1	TOPAZ-1	12
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	13
2.3.1	Population.....	13
2.3.2	Intervention	15
2.3.3	Komparator	16
2.3.4	Effektmål.....	16
2.4	Sammenligning af effekt	16
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	16
2.4.2	Oversigt over effektestimater	17
2.4.3	Overlevelse	18
2.4.4	Progressionsfri overlevelse	22
2.4.5	Objektiv responsrate.....	25
2.4.6	Livskvalitet	26
2.5	Sammenligning af sikkerhed	28
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	32
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	33
3.1	Analyseperspektiv.....	33
3.2	Model.....	33
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	35
3.4	Omkostninger	37
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	37
3.4.2	Administrationsomkostninger	38
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	38
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	39
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	40
3.4.6	Patientomkostninger	42
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	42
3.6	Resultater.....	43
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	43
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	44



4.	Budgetkonsekvenser.....	49
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	49
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	49
5.	Referencer	51
6.	Sammensætning af fagudvalg	55
7.	Versionslog.....	56
8.	Bilag	57
8.1	Deltagelsesrater for EORTC-QLQ-C30	57
8.2	Deltagelsesrater for EORTC-QLQ-BIL21	57
8.3	Ekstrapolerede OS-kurver for durvalumab + GemCis	58
8.4	Ekstrapolerede OS-kurver for GemCis	60
8.5	Studier og overlevelsesrater anvendt til at estimere OS-kurven fra måned 43 – 60 i ansøger model.....	61
8.6	Ansøgers tilgang til beregning af den relative mortalitets risiko	63
8.7	Ansøgers beregning af OS-raten ved forskellige tidspunkter	63
8.8	Ekstrapolerede PFS-kurver.....	63
8.9	KM for PFS og TTD.....	65
8.10	EQ-5D-5L-besvareelserne	65
8.11	Efterfølgende behandling	66
8.12	PSA	67



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 55.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
DCO:	<i>Data cut-off</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-VAS:	<i>EuroQol visual analogue scale</i>
HCC:	<i>Half-cycle corrected</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MMRM:	<i>Mixed effects model for repeated measurements</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	<i>Standard deviation (standardafvigelse)</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
RWD:	Real-word data
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling af voksne med ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdeblære- og galdegange.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca. AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 16. december 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kræft i galdeblære og galdegange

Kræft i galdeblære eller galdegange (samlet betegnelse "kræft i galdeveje") opstår hos cirka 255 personer om året i Danmark [1]. Sygdommen rammer oftest ældre personer og er mest almindeligt hos personer over 55 år med en gennemsnitsalder på 71 år ved diagnose [1]. Diagnosen er vanskelig at stille, og sygdommen er ofte asymptomatisk i tidlige stadier, hvilket medfører, at sygdommen ofte er dødelig, da diagnosen stilles sent. 1-års overlevelsen er ca. 50 %, og 5-års overlevelsen knap 20 % [2]. Medianoverlevelsen for patienter, der modtager systemisk behandling, er under 1 år [1].

Sygdommen kan opstå i slimhinden i galdevejene (kolangiokarcinom) (75-80 %), både uden for leveren (ekstrahepatisk kolangiokarcinom) og inde i leveren (intrahepatisk kolangiokarcinom) samt i galdeblæren (20-25 %). For intrahepatisk kolangiokarcinom er incidens og mortalitet steget inden for de seneste år, mens det modsatte er tilfældet for ekstrahepatisk kolangiokarcinom [3]. En del af stigningen i intrahepatisk kolangiokarcinom skyldes sandsynligvis, at mange af de patienter, som tidligere blev diagnosticeret med ukendt primær tumor, nu bliver diagnosticeret med iCCA. Ekstrahepatisk kolangiokarcinom opdeles yderligere i perihilar kolangiokarcinom og distal kolangiokarcinom. På trods af at der findes en række veletablerede risikofaktorer for at udvikle kolangiokarcinom, hvoraf den mest betydende er primær skleroserende cholangitis (PSC) med eller uden samtidig inflammatorisk tarmsygdom, kan risikofaktorer kun forklare under 30 % af alle tilfælde, hvilket indikerer, at sygdommen oftest opstår sporadisk [3]. Andre mindre veletablerede risikofaktorer omfatter cirrose og kronisk viral hepatitis B- eller C-infektion. Symptomer på kolangiokarcinom vil typisk være ikterus (gulsot), kolestatisk hudkløe, træthed, vægttab og mavesmerter og kan bl.a. medføre risiko for cholangitis med behov for stentning af galdeveje og galdedræning [4]. TNM (tumor, node, metastase)-klassifikationen bruges til stadieinddeling og er specifik for hver undertype af kolangiokarcinom (intrahepatisk, ekstrahepatisk)[4]. Stadieinddelingen baseres på antallet af tumorer, vaskulær indvækst og lymfeknudemetastaser, mens tumorstørrelse ikke lader



til at være afgørende for prognosen [3,5]. Dog er det eksisterende stadiesystem utilstrækkeligt til at prædikere langsigtet prognose og planlægge behandling [3].

1.3 Durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin

Durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin (GemCis) har indikation til første-linjebehandling af voksne med ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdeblære eller galdegange.

Derudover har durvalumab indikation til leverkræft, ikke-småcellet lungekræft og småcellet lungekræft [5].

Medicinerådet har delvist anbefalet durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft.

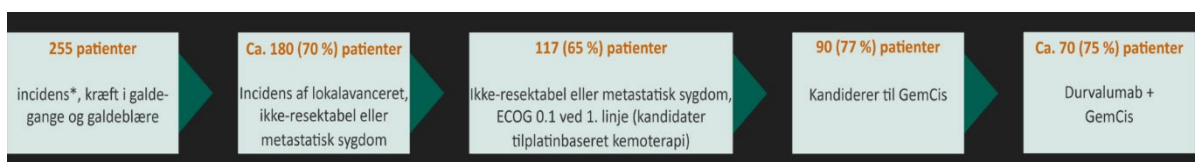
Durvalumab (Imfinzi) er en immun checkpoint-hæmmer til intravenøs infusion (i.v.). Gemcitabin og cisplatin er kemoterapier.

Doseringen er 1.500 mg durvalumab på dag 1 + 1.000 mg/m² gemcitabine og 25 mg/m² cisplatin (hver især administreret på dag 1 og dag 8) hver 3. uge i op til 8 cykler, efterfulgt af 1.500 mg durvalumab hver 4. uge.

Indikationen blev godkendt af EMA den 21. december 2022.

1.4 Nuværende behandling

Patienter med sygdom på et meget tidligt stadie tilbydes kirurgisk fjernelse af tumor med helbredende sigte. Dette er dog kun muligt hos omkring 30 % (ca. 75 patienter årligt i Danmark) af patienterne diagnosticeret med kolangiokarcinom, og risikoen for tilbagefald er høj [1]. For patienter med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom er standardbehandling i 1. linje ved god almentilstand livsforlængende behandling i form af systemisk kemoterapi med GemCis med det sigte at opnå sygdomskontrol og bevare livskvalitet (Figur 1).



Figur 1. Oversigt over patienter der kandiderer til behandling med henholdsvis GemCis og durvalumab + GemCis i Danmark

En mindre andel af patienter (10-15 %) har en ikke-resektabel tumor på diagnostidspunktet, som vurderes at kunne blive resektabel ved respons (skrumpning af tumor) på systemisk behandling. Disse patienter vil blive revurderet efter 3 måneders systemisk behandling med henblik på mulighed for operation.



I Danmark er der årligt ca. 70 patienter med ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdeblære eller galdegange, der vil være kandidater til behandling med durvalumab + GemCis.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Denne vurdering er baseret på et direkte sammenlignende studie af durvalumab + GemCis sammenlignet med GemCis. I overensstemmelse med metodevejledningen er der derfor ikke udført en systematisk litteratursøgning.

2.2 Klinisk studie

2.2.1 TOPAZ-1

I TOPAZ-1-studiet blev effekten af durvalumab som tillæg til GemCis undersøgt hos patienter med ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdegange eller galdeblære (intrahepatisk og ekstrahepatisk kolangiokarcinom og galdeblærekrebs). TOPAZ-1-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter-baseret studie med 685 patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling for metastatisk sygdom. Patienterne blev rekrutteret mellem april 2019 og december 2020. Patienterne blev stratificeret efter sygdomsstatus (initial ikke-resektabel vs. tilbagefald), primær lokalisation af tumor (iCCA vs. eCCA vs. galdeblære) og blev randomiseret i en 1:1 ratio til GemCis med eller uden durvalumab.

Inklusionskriterier i TOPAZ-1-studiet inkluderede en ECOG-performance status på 0 eller 1, tilstrækkelig organ- og knoglemarvsfunktion, et acceptabelt niveau af serum bilirubin ($\leq 2.0 \times$ upper limit of normal (ULN)), og hvis der var klinisk signifikant obstruktion af galdevejene, skulle dette være afhjulpnet inden randomisering. Patienter, som havde udviklet tilbagevendende sygdom mere end 6 måneder efter operation eller færdiggørelse af adjuverende behandling, kunne indgå i studiet.

Eksklusionskriterier inkluderede ampullær kræft, hjernemetastaser, aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun eller inflammatorisk sygdom, HIV-infektion eller andre aktive infektioner, inkl. tuberkulose og hepatitis C samt brug af immundæmpende medicin inden for 14 dage op til den første dosis af durvalumab. Patienter med aktiv hepatitis B kunne indgå, hvis de modtog antiviral behandling.

Patienterne i interventionsarmen modtog 1.500 mg durvalumab administreret på dag 1 + 1.000 mg/m² gemcitabine og 25 mg/m² cisplatin (hver især administreret på dag 1 og dag 8) hver 3. uge i op til 8 cykler, efterfulgt af 1.500 mg durvalumab hver 4. uge.



I den placebokontrollerede kontrolarm modtog patienterne 1.000 mg/m² gemcitabine og 25 mg/m² cisplatin (hver især administreret på dag 1 og dag 8) hver 3. uge i op til 8 cykler, efterfulgt af placebo hver 4. uge. Behandlingen i begge arme fortsatte indtil sygdomsprogression (vurderet via RECIST v1.1), uacceptabel toksicitet, tilbagetrækning af samtykke eller andre kriterier for behandlingsophør. Dog kunne patienter, der var klinisk stabile ved initial sygdomsprogression, fortsætte behandling med henholdsvis durvalumab eller placebo. Dette blev vurderet af investigator. Dosiseskalering eller dosisreduktion frarådes [5].

Studiets primære endepunkt var OS, og sekundære endepunkter var PFS, ORR, DoR, sikkerhed og livskvalitet. PFS, ORR og DoR blev vurderet af investigator ud fra kriterier i RECIST version 1.1. Vurdering af tumor blev foretaget hver 6. uge i de første 24 uger efter randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdegange eller galdeblære	Populationen i ansøgningen svarer overordnet set til patientpopulationen i dansk klinisk praksis	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen fra TOPAZ-1-studiet
Intervention	Durvalumab + GemCis	N/A	Samme intervention
Komparator	GemCis	Komparator svarer til dansk klinisk praksis	Samme komparator
Effektmål	OS, PFS, ORR, DoR, livskvalitet, sikkerhed	OS, PFS, ORR, livskvalitet og sikkerhed betragtes som relevante effektmål. DoR udelades, da de andre effektmål vurderes tilstrækkelige for vurderingen	Studiedata for PFS, OS, EQ-5D-5L og bivirkninger af grad 3 eller derover

2.3.1 Population

ITT-populationen i TOPAZ-1-studiet inkluderer 685 voksne patienter med fremskreden (ikke-resektabel eller metastatisk) kræft i galdeblære eller galdegange.



Table 2. Baseline characteristics for TOPAZ-1 study

Patient characteristics	Durvalumab + GemCis (n=341)	Placebo + GemCis (n=344)
Age (years)		
Median (interval)	64 (20; 84)	64 (31; 85)
Age category (%)		
< 65	181 (53,1)	184 (53,3)
≥ 65 - < 75	122 (35,8)	114 (33,1)
≥ 65	160 (46,9)	160 (46,5)
≥ 75	38 (11,1)	46 (13,4)
Sex, n (%)		
Women	172 (50,4)	168 (48,8)
Region, n (%)		
Asia	178 (52,2)	196 (57,0)
Rest of world	163 (47,8)	148 (43,0)
ECOG-PS, n (%)		
0	173 (50,7)	163 (47,4)
1	168 (49,3)	181 (52,6)
Tumor location, n (%)		
iCCA	190 (55,7)	193 (56,1)
eCCA	66 (19,4)	65 (18,9)
Gallbladder	85 (24,9)	86 (25,0)
Disease status, n (%)		
Initially resectable	274 (80,4)	279 (81,1)
Unresectable	67 (19,6)	64 (18,6)
Disease classification, n (%)		
Locally advanced ^a	38 (11,1)	57 (16,6)
Metastatic	303 (88,9)	286 (83,1)
Missing	0 (0)	1 (0,1)
MSI-status^b, n (%)		
High	3 (0,9)	2 (0,6)
Stable	160 (46,9)	168 (48,8)
Missing ^c	178 (52,2)	174 (50,6)
Virological status, n (%)		



Patientkarakteristika	Durvalumab + GemCis (n=341)	Placebo + GemCis (n=344)
Ingen viral hepatitis	187 (54,8)	174 (50,6)
Viral hepatitis B	69 (20,2)	81 (23,5)
Aktiv viral hepatitis B	8 (2,3)	14 (4,1)
Tidligere hepatitis C	8 (2,3)	10 (2,9)
Manglende	82 (24,0)	83 (24,1)
PD-L1 ekspresion, n (%)		
Høj (TAP ^d ≥1 %)	197 (57,8)	205 (59,6)
Lav/negativ (TAP <1 %)	103 (30,2)	103 (29,9)
Manglende	41 (12,0)	36 (10,5)

^aPatienter har kun ikke-resektabel sygdom; ^bMicrosatellite instability status; ^cinkluderer både uvist og ikke testet. ^dTAP (tumour area positivity) refers to the percentage of viable tumour cells showing partial or complete membrane staining relative to all viable tumour cells present in the sample.

Medicinrådets vurdering af population

Patientpopulationen er generelt ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baselinekarakteristika. Gennemsnitsalderen for patienter i dansk klinisk praksis er højere end for patienterne i studiet. I Danmark er gennemsnitsalderen ved diagnose ca. 71 år, mens dem der forventes at modtage behandling med durvalumab + GemCis vil være lidt yngre – ca. 66-67 år. I studiet er gennemsnitsalderen 62-63 år. Forskellen vurderes dog ikke at have betydning for estimerne for den relative effekt.

Sammenlignet med populationen i TOPAZ1-studiet har en lidt større andel af danske patienter på diagnosetidspunktet lokalavanceret sygdom og ikke metastatisk sygdom. Disse patienter vil blive revurderet efter 3 måneders systemisk behandling med henblik på mulighed for operation.

Patienter med aktiv eller tidligere autoimmun sygdom er ekskluderet i TOPAZ-1-studiet. I dansk klinisk praksis ville patienter med tidligere autoimmun sygdom (ikke aktiv autoimmunsygdom) indgå som del af patientgruppen, der ville være kandidater til behandling med durvalumab + GemCis, da en del patienter med tidligere autoimmun sygdom i dag behandles med GemCis.

Resultaterne baseret på patientpopulationen TOPAZ-1-studiet vurderes overordnet at være overførbare til en dansk patientpopulation.

2.3.2 Intervention

Patienterne i interventionsarmen modtog 1.500 mg durvalumab på dag 1 + 1.000 mg/m² gemcitabine og 25 mg/m² cisplatin (hver især administreret på dag 1 og dag 8) hver 3. uge i op til 8 cykler, efterfulgt af 1.500 mg durvalumab hver 4. uge. Behandlingen i begge arme fortsatte indtil sygdomsprogression (RECIST v1.1), uacceptabel toksicitet, tilbagetrækning af samtykke eller andre kriterier for behandlingsophør. Dog kunne patienter, der var klinisk stabile ved initial sygdomsprogression, fortsætte behandling med



henholdsvis durvalumab eller placebo. Dette blev vurderet af investigator. Der er ikke en fastsat en maksimal behandlingstid for durvalumab [6].

Behandlingsvarigheden for immunterapier er ofte maksimalt 2 år. Dette adresseres i afsnit 3.2.

Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis, som den er beskrevet i indikationen, hvor der behandles til progression. Fortsættelse af behandling ved progression, som var tilfældet for en mindre andel af patienterne i studiet, ville ikke være dansk klinisk praksis (se afsnit 2.4.3). Medicinerådet vurderer dog ikke, at effekten ville blive påvirket væsentligt af, at behandlingen stoppes ved progression.

I Danmark er der forskellig praksis for hvorvidt GemCis stoppes efter 6 mdr. eller om behandlingen fortsættes indtil progression. Det betyder, at man ved anvendelse af durvalumab efter de første 8 cykler potentielt vil fastholde nogle patienter i en behandling sammenlignet med GemCis.

2.3.3 Komparator

I den placebokontrollerede kontrolarm modtog patienterne 1.000 mg/m² gemcitabine og 25 mg/m² cisplatin (hver især administreret på dag 1 og dag 8) hver 3. uge i op til 8 cykler, efterfulgt af placebo hver 4. uge. Behandlingen fortsætter indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinerådets vurdering af komparator

Komparator afspejler dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for OS (primært effektmål), PFS, ORR, DoR, livskvalitet og sikkerhed.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet har ikke inkluderet data vedr. DoR i denne vurdering, da OS, PFS ORR og livskvalitet anses som tilstrækkelige for evalueringen af effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgers analyse er baseret på et direkte sammenlignende studie af durvalumab + GemCis sammenlignet med GemCis alene.



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at ansøgers indsendte data kan bruges som grundlag for vurderingen.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Resultater for OS er baseret på det seneste data cut fra oktober 2023 (fortroligt) med 42,9 mdr. median opfølgning i interventionsarmen og 41,8 mdr. i komparatorarmen (Tabel 3).

Resultater for de resterende effektmål er baseret på et data cut fra 11. august 2021 med en median opfølgningstid på 13,7 mdr. (95 % CI: 0,4; 27,2) i interventionsarmen og 12,6 mdr. (95 % CI: 0,7; 26,0) i komparatorarmen (Tabel 3).

Tabel 3. Effektestimater fra TOPAZ-1-studiet

Effektmål	Durvalumab + GemCis	GemCis	Resultat
OS			
Median OS	12,9 mdr. (95 % CI: 11,6; 14,1)	11,3 mdr. (95 % CI: 10,1; 12,5)	Absolut forskel: 1,6 mdr. HR: 0,74 (95 % CI: 0,63; 0,87)
OS-rate ved 24 mdr.	22,9 % (95 % CI: 18,5; 27,5)	13,1 % (95 % CI: 9,8; 17,0)	Absolut forskel: 9,8 %-point
PFS			
Median PFS	7,2 mdr. (95 % CI: 6,7; 7,4)	5,7 mdr. (95 % CI: 5,6; 6,7)	Absolut forskel: 1,5 mdr. HR: 0,75 (95 % CI: 0,63; 0,89)
PFS-rate ved 12 mdr.	16,0 % (95 % CI: 12,0; 20,6)	6,6 % (95 % CI: 4,1; 9,9)	Absolut forskel: 9,3 %-point
ORR			
	26,7 % (95 % CI: 22,1; 31,7)	18,7% (95 % CI: 14,7; 23,2)	Absolut forskel: 8,0 %-point (95 % CI: 1,8; 14,3) Odds ratio: 1,6 (95 % CI: 1,11; 2,31)
Livskvalitet			
EORTC-QLQ-C30 (GHS*)	64,23 point	66,05 point	Absolut forskel: -1,82 point
Sikkerhed			



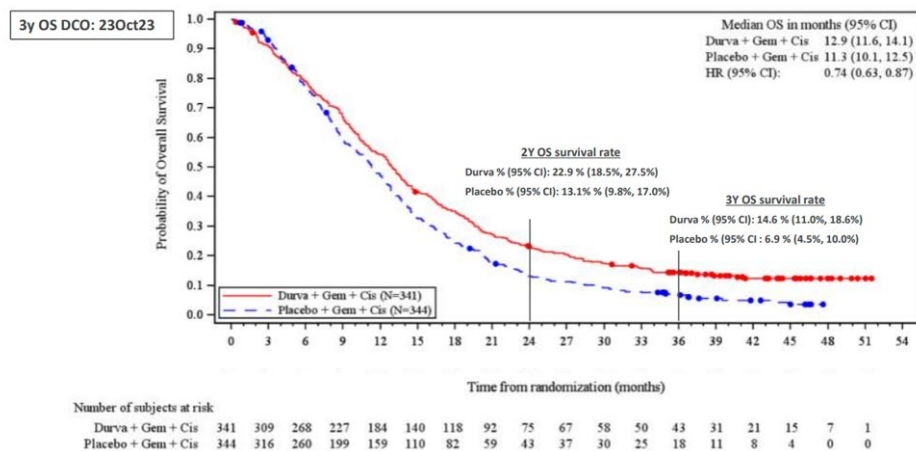
Effektmål	Durvalumab + GemCis	GemCis	Resultat
Antal (%)			
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser af enhver grad	314 (92,9)	308 (90,1)	Absolut forskel: 2,8 %-point RR: Ikke beregnet

*GHS: General health state

2.4.3 Overlevelse

Overlevelse er opgjort efter en median opfølgningstid på 42,9 mdr. i interventionsarmen og 41,8 mdr. i komparatorarmen med en datamodenhed på henholdsvis 85,9 % (293/341) og 92,7 % (319/344) i de to arme.

Median OS var 12,9 mdr. (95 % CI: 11,6-14,1) i interventionsarmen og 11,3 mdr. (95 % CI: 10,1; 12,5) i komparatorarmen svarende til en absolut forskel på 1,6 mdr. HR var 0,74 (95 % CI: 0,63; 0,87) for interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen. OS-raten ved 24 mdr. var 22,9 % (95 % CI: 18,5; 27,5) i interventionsarmen og 13,1 % (95 % CI: 9,8; 17,0) i komparatorarmen, og ved 36 mdr. var de tilsvarende rater 14,6 % (95 % CI: 11,0; 18,6) og 6,9 % (95 % CI: 4,5; 10,0) (Figur 2).



Figur 2. Kaplan-Meier-kurver for overlevelse i TOPAZ-1-studiet

Medicinerådets vurdering af overlevelse

Data for overlevelse er relativt modent med mange hændelser og få censureringer før måned 33. Den primære usikkerhed ligger ca. fra måned 33 og frem. KM-kurverne adskiller sig efter ca. 6 mdr. og forbliver adskilte under opfølgningstiden med en absolut forskel på knap 10 %-point ved 24 måneders opfølgning (22,9 % vs. 13,1 %). Andelen af patienter i live efter henholdsvis 12 og 24 måneder er omtrent fordoblet ved tillæg af durvalumab til standardbehandling med GemCis.

Ca. 20 % af patienterne får behandling efter progression i begge arme, men det er kun interventionsarmen, som modtager aktiv behandling (komparator modtager placebo).



Givet at durvalumab har en effekt efter progression, vil det overvurdere gevinsten på OS, relativt til dansk praksis, hvor man vil afslutte behandlingen med durvalumab ved progression. Medicinrådet vurderer dog ikke, at effekten ville blive påvirket ved at stoppe behandlingen ved progression. At effekten sandsynligvis ikke er så afhængig heraf underbygges af, at forskellen mellem PFS- og *time to discontinuation* (TTD) kurverne i TOPAZ-1-studiet er begrænset (se bilag 9.7, Figur 22).

Effekten af GemCis i komparatorarmen svarer til erfaringen fra nuværende dansk klinisk praksis [7].

Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende durvalumab + GemCis sammenlignet med GemCis alene, er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede overlevelsedata fra TOPAZ-1-studiet. Dette skyldes, at opfølgningen i studiet er kortere end den tidshorizont, som er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger vurderer ikke, at der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene (linjerne i det log-kumulative hazard plot for OS krydser ved omkring 6 måneder) og modellerer derfor OS-kurverne for durvalumab + GemCis og GemCis med separate modeller.

Til at ekstrapolere det observerede OS-data for durvalumab + GemCis og GemCis-armen har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger og forskellige *spline*-baserede modeller (se Figur 16 og Figur 18 i hhv. bilag 8.3 og 8.4).

Til at ekstrapolere OS-kurven for GemCis-armen vælger ansøger at anvende en log-logistisk fordeling. Fordelingerne er udvalgt på baggrund af statistisk fit, og at den estimerede 5-års overlevelsrate, skulle være sammenlignelig med 5-års overlevelsrate observeret i data fra ENSCCA-registeret, som var 1,8 % [8]. Den log-logistiske fordeling estimerede en 5-års overlevelsrate på 2,8 %.

Til at ekstrapolere OS-kurven for durvalumab + GemCis-armen mener ansøger ikke, at nogen af de testede modeller på lang sigt afspejler det forløb, som ansøger forventer for interventions-armen, se Figur 16 i bilag 8.3. Dette skyldes, at ansøger, på baggrund af tidligere studier, som har undersøgt effekten af forskellige immunterapier, forventer, at en andel af patienterne vil være langtidsoverlevende og dermed danne et plateau på OS-kurven. Ansøger vælger derfor at estimere OS-kurvens forløb på baggrund af forskellige datakilder:

- Frem til måned 43 anvender ansøger data fra TOPAZ-1-studiet og en log-logistisk-fordeling til at estimere OS-kurvens forløb. Den log-logistiske-fordeling er udvalgt på baggrund af statistisk fit.
- Fra måned 43 – 60 anvender ansøger to relative mortalitetsrisici i forhold til den alderssvarende danske befolkning til at estimere OS-kurven. De relative mortalitetsrisici estimeres ved to forskellige tidsintervaller og beregnes på baggrund af overlevelsrate ved hhv. år 3, 4 og 5 i 13 forskellige studier, se bilag 8.5. De 13 studier, der ligger til grund for estimationen, undersøger effekten



af immunterapi hos patienter med hhv. små cellet lungekræft, melanom og urotelialt karcinom og er identificeret i en metaanalyse af Lin et al. [9]. Ansøgers tilgang til beregning af den relative mortalitetsrisiko fremgår af bilag 8.6.

- Fra måned 60 anvender ansøger to standardiserede mortalitetsratioer (SMR) baseret på amerikansk data samt den alderssvarende danske befolkning til at estimere OS-kurvens forløb. De to SMR'er stammer fra et studie af Elgenidy et al. [10], som bygger på data fra SEER-databasen i USA for patienter med intraheptisk CCA (galdegangskræft) og den aldersspecifikke mortalitet i den amerikanske baggrundsbefolkning.

Ansøgers estimerede relative mortalitetsrisikoer og de to SMR'er ved de forskellige tidsintervaller fremgår af Tabel 4.

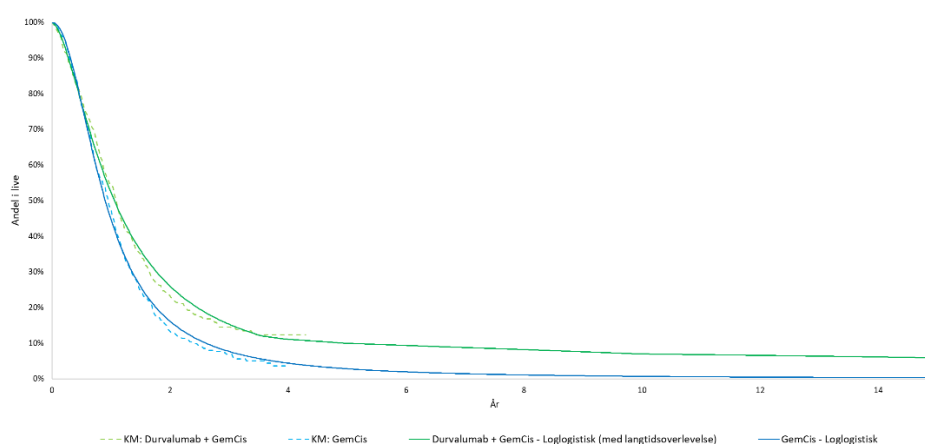
Tabel 4. Overblik over ansøgers estimerede relative mortalitetsrisikoer og SMR'er ved forskellige tidsintervaller

Parameter	36 – 48 mdr.	48 – 60 mdr.	60 – 120 mdr.	> 120 mdr.
Relativ mortalitets risiko ift. den danske baggrundsbefolkning	17,24	9,19	-	-
SMR	-	-	4,65	1,44

SMR = Standardiseret Mortalitet Ratioer

De relative mortalitetsrisikoer og de to SMR'er anvendes i den sundhedsøkonomiske model til at estimere OS-raten ved tiden t. Formlen, som ansøger anvender i estimeringen, fremgår af bilag 8.7.

Ansøgers estimerede OS-kurver inkl. justering for antagelsen om langtidsoverlevelse i interventionsarmen fremgår af Figur 3. Af Tabel 21 og Tabel 22 i bilag 8.3 og 8.4, fremgår ansøgers estimerede OS-rater ved forskellige tidspunkter og gennemsnitlige OS.



Figur 3. De observerede og estimerede OS-kurver for durvalumab + GemCis (log-logistisk inkl. justering for ansøgers antagelser ang. langtidsoverlevelse) og GemCis (log-logistisk) i ansøgers analyse, korrigeret for baggrunds dødeligheden. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO



oktober 2023 og en antagelse om, at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 62,4 år.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for overlevelse

Medicinerådet vælger jf. afsnit 3.1 at justere patienternes gennemsnitlige alder ved behandlingsstart, så de i gennemsnit antages at være 67 år. De OS-kurver, som estimeres i Medicinerådets analyse fremgår af Figur 17 og Figur 19 i bilag 8.3 og 8.4.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimerede OS-kurve for durvalumab + GemCis er baseret på flere usikre antagelser. De primære usikkerheder relaterer sig til antagelserne om:

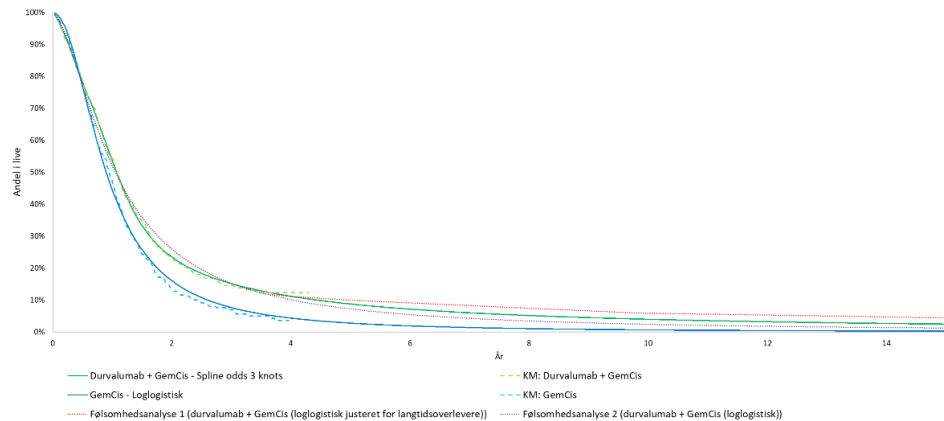
- At de observerede effekter af immunterapier på tre andre kræftformer (småcellet lungekræft, melanom og urotelialt karcinom) kan anvendes direkte til at estimere overlevelse i tidsperioden mellem måned 43-60 for danske patienter med metastatisk kræft i galdevejene. Det er bl.a. usikkert, fordi sygdommene og patientpopulationerne som udgangspunkt er forskellige og har forskellige prognoser.
- At studiet af Elgenidy et al. [10] kan anvendes direkte til at estimere overlevelsen i tidsperioden fra måned 60 og frem. Studiet er baseret på data fra amerikanske patienter med intrahepatisk CCA, der som udgangspunkt har en bedre prognose end patienter med eks. galdeblære-kræft, som også indgår i studiet. Det er ikke specificeret, om de inkluderede patienter i SEER-databasen have operabel eller ikke operabel sygdom, hvilket har en stor betydning for patienternes prognose. Endelig er SMR'en udregnet med udgangspunkt i den amerikanske baggrundsbefolkning. Samlet set bevirker dette, at det er yderst usikkert, om de estimerede SMR'er kan overføres direkte til at estimere overlevelsen for danske patienter med metastatiske kræft i galdevejene fra måned 60 og frem.

På baggrund af tidligere erfaring med behandling med immunterapier vurderer Medicinerådet dog, at det er klinisk plausibelt, at der vil kunne danne sig en form for plateau på OS-kurven over tid som følge af, at nogen af patienterne vil kunne blive langtidsoverlevende. Medicinerådet vælger derfor at estimere OS-kurven for durvalumab + GemCis ved brug af en *spline on odds*-model med 3 knuder, da dette er den mest optimistiske OS-kurve, som er tilgængelig, og alene informeret af data fra TOPAZ-1-studiet, dvs. uden at inddrage eksternt data, se Figur 4. Medicinerådet vælger, som ansøger at estimere OS-kurven for GemCis-armen med en log-logistisk fordeling. De estimerede OS-rater ved forskellige tidspunkter og gennemsnitlige OS fremgår af Tabel 5

Da der er usikkerhed om niveauet for et evt. plateau på OS-kurven for interventionsarmen, udføres en følsomhedsanalyse, hvori OS-kurven for durvalumab + GemCis armen estimeres ved brug af ansøgers log-logistiske fordeling justeret for langtidsoverlevende (startalder på 67 år). Herudover udføres en følsomhedsanalyse, hvori det ikke antages, at der dannes et plateau på OS-kurven. I denne analyse anvendes den log-logistiske fordeling uden ansøgers justering for langtidsoverlevende (startalder på 67 år). Kurverne for de



to følsomhedsanalyser fremgår af Figur 4, resultatet af analyserne fremgår af Tabel 18 i afsnit 3.6.2.



Figur 4. De observerede og estimerede OS-kurver for durvalumab + GemCis (*spline on odds* med 3 knuder) og GemCis (*log-logistisk*) i Medicinrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyser, korrigeret for baggrundsdødeligheden. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO oktober 2023 og en antagelse om, at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 67 år.

Tabel 5. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter og gennemsnitlige OS

Kilde	1 år	2 år	3 år	10 år	20 år	30 år	Gns. OS i mdr.
Durvalumab + GemCis							
TOPAZ-1-studiet	54,3 %	22,9 %	14,6 %	-	-	-	-
MR hovedanalyse (<i>spline on odds</i> med 3 knuder)	54,0 %	23,6 %	15,2 %	4,0 %	1,7 %	0,3 %	26,5
GemCis							
TOPAZ-1-studiet	47,2 %	13,1 %	6,9 %	-	-	-	-
MR hovedanalyse (log-logistisk)	44,8 %	16,2 %	7,7 %	0,7 %	0,2 %	0,0 %	16,1

Note: Alle estimater er baseret på DCO oktober 2023, er ikke *half-cycle corrected (HCC)* og korrigeret for baggrundsdødeligheden. Det antages, at patienterne er 67 år ved behandlingsstart; MR = Medicinrådets; Gns. = gennemsnit; Mdr. = måneder

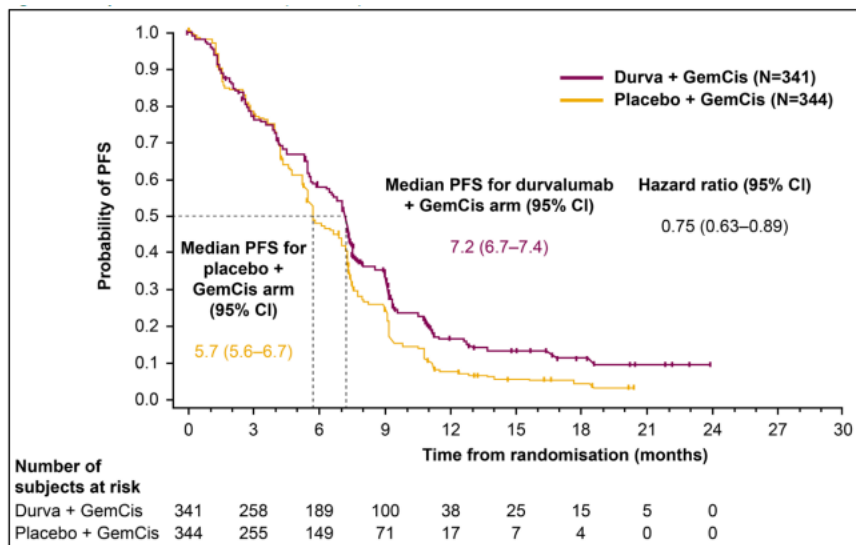
2.4.4 Progressionsfri overlevelse

Progression blev vurderet af investigator ud fra kriterier i RECIST version 1.1. Vurdering af tumor blev foretaget hver 6. uge i de første 24 uger efter randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression.



PFS er rapporteret efter en median opfølgningstid på 13,7 mdr. i interventionsarmen og 12,6 mdr. i komparatorarmen, hvor henholdsvis 80,9 % (276/341) og 86,3 % (297/344) af patienterne i de to arme var progredierede eller døde i TOPAZ-1-studiet.

Median PFS var 7,2 mdr. (CI 95 %: 6,7; 7,4) i interventionsarmen og 5,7 mdr. (CI 95 %: 5,6; 6,7) i komparatorarmen svarende til en absolut forskel på 1,5 mdr. HR var 0,75 (95 % CI: 0,63; 0,89) for interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen. PFS-raten ved 12 mdr. var henholdsvis 16,0 % (95 % CI: 12,0; 20,6) i interventionsarmen og 6,6 % (95 % CI: 4,1; 9,9) i komparatorarmen.



Footnotes: ^aOnly includes progression events that occurred within 2 missed visits of the last evaluable assessment; ^bCalculated using the KM technique; ^cThe hazard ratio and its CI was estimated using a stratified Cox proportional hazards model (ties = Efron) adjusting for disease status and primary tumour location; ^dThe p-value is based on a stratified log-rank test and tested at 0.0481 significance level. A hazard ratio < 1 favours durvalumab + GemCis, to be associated with a longer progression-free survival than Placebo + GemCis.
Source: Oh et al.(2022)a.(8); AstraZeneca Data on File – TOPAZ-1 (10)

Figur 5. Kaplan-Meier-data for PFS fra TOPAZ-1 (DCO: August 2021)

Medicinerådets vurdering af samlet progressionsfri overlevelse

Forskellen i median PFS mellem de to behandlingsarme er 1,5 mdr. KM-kurverne adskiller sig efter ca. 4 mdr. og forbliver adskilte under opfølgningstiden med en forskel i PFS-rater på ca. 10 %-point ved henholdsvis 6, 9 og 12 måneders opfølgning, dog med meget få patienter under risiko ved den seneste opfølgning.

Den estimerede PFS-kurve for komparatorarmen med patienter behandlet med GemCis svarer til erfaringen fra nuværende dansk klinisk praksis [7].

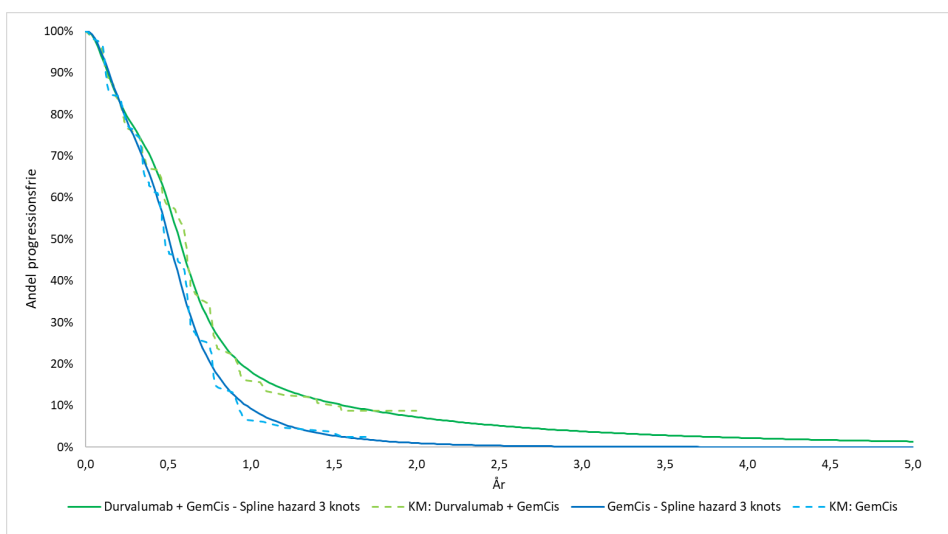
Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Som for samlet overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes progressionsfri overlevelse. I ansøgers analyse anvendes PFS-kurven kun til at estimere patienternes tid som progressionsfri eller progredierede, da ansøger estimerer behandlingsvarigheden og betinger opstart af efterfølgende behandling på baggrund af tid til behandlingsophør (TTD), se afsnit 3.2. I modellen er der inkluderet muligheden for at estimere behandlingsvarigheden på baggrund af PFS-kurven.



Ansøger vurderer ikke, at der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene (linjerne i det log-kumulative hazard plot for PFS krydser hinanden ved omkring 4,5 måneder) og modellerer derfor PFS-kurverne for durvalumab + GemCis og GemCis med separate modeller.

Der er testet 7 standard parametriske modeller og en række *spline*-modeller til ekstrapolering af PFS, se Figur 20 og Figur 21 i bilag 8.8. På baggrund af statistisk fit og PFS-raterne ved 12 måneder vælger ansøger at anvende en *spline on hazard med 3 knuder* model til at ekstrapolere PFS-data for begge behandlingsarme, se Figur 6.



Figur 6. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for durvalumab + GemCis (*spline on hazard med 3 knuder*) og GemCis (*spline on hazard med 3 knuder*) i ansøgers analyse. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO august 2021.

Ansøgers estimerede PFS-raterne ved brug af de forskellige parametriske modeller ved hhv. 12, 24, 36 og 48 måneder samt den gennemsnitlige PFS fremgår af Tabel 24 i bilag 8.8.

Ansøgers estimerer en gennemsnitlig PFS på hhv. 9,8 mdr. for durvalumab + GemCis-armen og 6,6 mdr. for GemCis-armen.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

I dansk klinisk praksis forventer Medicinerådet ikke, at patienterne vil modtage behandling med durvalumab + GemCis eller GemCis efter progression, se afsnit 2.3.2 og 3.2. Medicinerådet anvender derfor både PFS-kurven til at estimere patienternes tid som progressionsfri og til at estimere behandlingsvarigheden for hhv. durvalumab + GemCis og GemCis, samt til at estimere tidspunktet for evt. opstart af de efterfølgende behandlinger. Medicinerådet vurderer ikke at denne justering påvirker overførbareheden af den OS-effekt, som er observeret i TOPAZ-1-studiet.

Ansøger har valgt at ekstrapolere PFS-kurver med den fordeling, som estimerer den anden højeste gennemsnitlige PFS for durvalumab + GemCis-armen, se Tabel 24 i bilag 8.8. Medicinerådet vælger at anvende ansøgers tilgang til ekstrapolering af PFS for begge



arme. Af Tabel 6 fremgår de estimerede gennemsnitlige tider i PF-, PD- og OS-stadiet, som benyttes i Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 6. Estimerede gennemsnitlige tider i PF-, PD- og OS-stadiet i Medicinrådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal.

Behandling	PFS i måneder (år)	PD i måneder (år)	OS i måneder (år)
Durvalumab + GemCis	9,8 (0,8)	16,6 (1,4)	26,3 (2,2)
GemCis	6,6 (0,6)	9,6 (0,8)	16,2 (1,3)

Note: Alle estimater er baseret på DCO oktober 2023 og er *half-cycle corrected*; PFS = Progressionsfri overlevelse; OS = samlet overlevelse.

Det fremgår af tabellen, at det estimeres, at patienterne i durvalumab + GemCis-armen i gennemsnit lever 9,8 mdr. uden progression af sygdom og 16,6 mdr. med progredieret sygdom. Medicinrådet vurderer ikke at det er klinik plausibelt, at patienter, der er progredieret, vil kunne leve i lang tid med progredieret sygdom. Dette skyldes, at patientgruppen generelt har en dårlig prognose ved progredieret sygdom. Medicinrådet vælger derfor at udføre en følsomhedsanalyse, hvori den fordeling, som estimerer den længst mulige gennemsnitlige PFS i durvalumab + GemCis-armen (log-logistisk fordeling), anvendes til at estimere PFS-kurvens forløb for denne arm. Kurven estimerer en gennemsnitlig PFS på 10,4 mdr. i durvalumab + GemCis-armen, og følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 18 i afsnit 3.6.2.

2.4.5 Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) blev vurderet af investigator ud fra responskriterier i RECIST version 1.1 [11].

ORR var 26,7 % (95 % CI: 22,1; 31,7) i interventionsarmen og 18,7 % (95 % CI: 14,7; 23,2) i komparatorarmen.

I interventionsarmen var der 2,1 % (7/341) med komplet respons (CR) og 24,6 % (84/341) med partielt respons (PR). I komparatorarmen var der 0,6 % (2/343) med komplet respons og 18,1 % (62/343) med partielt respons (Tabel 7). Odds ratio for objektiv respons var 1,59 (95 % CI: 1,11; 2,31) for interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen.

Tabel 7. Objektiv responsrate i TOPAZ-1-studiet efter en median opfølgningstid på 13,7 mdr. (95 % CI: 0,4; 27,2) i interventionsarmen og 12,6 mdr. (95 % CI: 0,7; 26,0) i komparatorarmen.

	Durvalumab + GemCis (n=341)	Placebo + GemCis (n=343)
Respondenter*, n (%)	91 (26,7)	64 (18,7)
Komplet respons, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Partielt respons, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)

*Bekræftet respons via RECIST V1.1. Død inden for 13 uger efter randomisering betragtes som progression.



Medicinerådets vurdering af respons

Der er flere patienter, der opnår respons med tillæg af durvalumab + GemCis end med GemCis alene. Respons er et relevant effektmål at inddrage i vurderingen, da skrumpning af tumoren kan medføre, at sygdommen går fra at være ikke-resektabel til at være resektabel, hvilket kan betyde, at patienten potentielt kan blive kureret. Dvs. at det ikke kun er komplet respons, der er relevant for kurering, men også andelen af patienter med partielt respons, som opnår, at deres tumor bliver resektabel.

I Danmark er det gængs praksis, at patienter med ikke-resektabel og ikke metastatisk sygdom revurderes efter 3 måneders systemisk behandling, med henblik på om en evt. skrumpning af tumoren vil kunne føre til, at patienten nu kan opereres, og dermed tilbydes en potential helbredende behandling. Det er muligt, at flere patienter vil kunne tilbydes operation efter behandling med durvalumab + GemCis, da responsraten med durvalumab + GemCis er højere end ved GemCis alene. I dansk klinisk praksis opnår omkring 10-15 % af patienter, der behandles med GemCis så godt et respons, at de efterfølgende kan opereres. Andelen af patienter, der ved respons går fra at have ikke-resektabel til resektabel sygdom, er ikke undersøgt i TOPAZ-1-studiet.

2.4.6 Livskvalitet

I dette afsnit gennemgås sammenligningen af effekt på livskvalitet målt via to forskellige *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC-QLQ)* spørgeskemaer - EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-BIL21 - og via EuroQoL Visual Analogue Skalaen (EQ-VAS). Livskvalitet er rapporteret for ITT-populationen. Helbredsrelateret livskvalitetsdata, der benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse (EQ-5D-5L), gennemgås i afsnit 5.3.

Målinger af livskvalitet blev foretaget ved hver behandlingscyklus i de første 8 cykler (hver 3. uge) inden administrationen af lægemidlerne og andre studieprocedurer. Fra 9. cyklus og indtil progression blev målinger foretaget hver 4. uge, og efter 16. cyklus blev målinger foretaget hver 8. uge. Herudover blev spørgeskemaerne givet månedligt de første tre måneder efter behandlingsophør.

Besvarelsesrater var generelt høje (> 80 %) ved baseline for alle spørgeskemaer og vedblev med at være > 70 % ved størstedelen af måletidspunkterne i begge behandlingsarme indtil 28. cyklus. Besvarelsesrater faldt efter behandlingsophør for begge arme (se bilag 8.1 og 8.2).

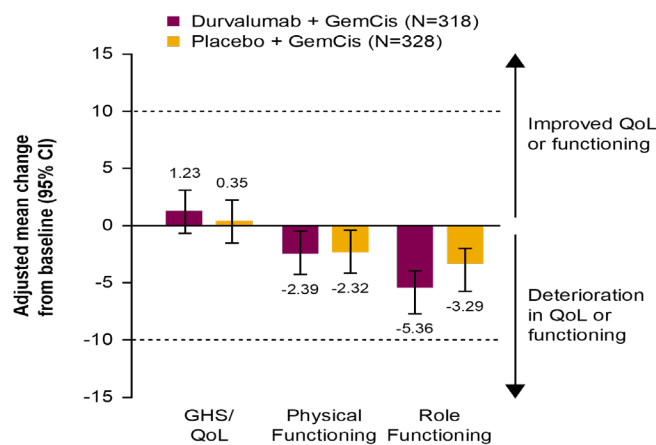
EORTC QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 er et selvadministreret spørgeskema med 30 spørgsmål. Spørgeskemaet inkluderer fem funktionelle skalaer (fysik, rolle, kognition, emotionel og social), tre symptomskalaer (fatigue, smerte og kvalme/opkast) og en generel helbredsstatusskala (*general health state/GHS*). Resultater for hvert udfald bliver målt med en score fra 0-100. En høj score på GHS-skalaen repræsenterer et højt funktionsniveau, mens en høj score på symptomskalaen repræsenterer stor symptombyrde.



Den gennemsnitlige ændring i score fra baseline er udregnet baseret på alle post-baseline opfølgninger, hvor ≥ 20 patienter i hver arm har udfyldt spørgeskemaet og er baseret på en *mixed effects model for repeated measurements* (MMRM).

Den gennemsnitlige score ved baseline for skalaen generel helbredsstatus (GHS) var sammenlignelig for de to behandlingsarme (63,0 vs. 65,7). Forskellen i ændring i livskvalitet fra baseline til behandlingsophør var også sammenlignelig både på GHS-skalaen (1,23 vs. 0,35) samt på skalaerne fysisk funktion (-2,39 vs. -2,32) og rollefunktion (-5,36 vs. -3,29) (Figur 7).



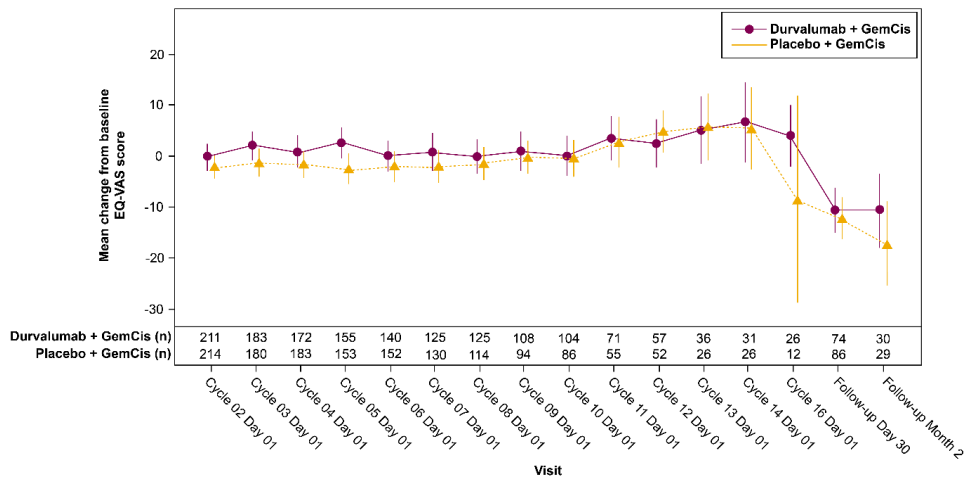
Figur 7. Gennemsnitlig ændring i score fra baseline for EORTC QLQ-C30 generel helbredsstatus (GHS), fysisk funktion og rollefunktion

EORTC-subdomænerne viste heller ikke væsentlige forskelle på livskvalitet mellem behandlingerne, og det gjorde målingerne ved det sygdomsspecifikke spørgeskema EORTC-QLQ-BIL21 heller ikke (ikke vist).

EQ-VAS

EQ-VAS står for EuroQol Visual Analog Scale, som er et standardiseret måleredskab til måling af selvrapporteret livskvalitet. Patienter bliver bedt om at vurdere deres helbredsstatus på en skala fra 0-100, hvor 0 repræsenterer den værste helbredstilstand og 100 den bedst mulige helbredstilstand. Det betyder, at resultatet er et enkelt opsummerende mål (*summary score*), som kan sammenlignes på tværs af sygdomme og populationer.

Den gennemsnitlige EQ-VAS-score ved baseline var sammenlignelig mellem de to behandlingsarme (70,0 vs. 71,4). Gennemsnitlig forskel i ændring i livskvalitet fra baseline til behandlingsophør var også sammenlignelig over tid (Figur 8).



Figur 8. Ændring i EQ-VAS-score fra baseline over tid blandt patienter med baseline EQ-5D-5L målinger. De forskellige måletidspunkter, der er angivet, er betinget af, at mindst en af behandlingsarmene havde mindst 20 patienter, der havde udfyldt spørgeskemaet ved det pågældende tidspunkt.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Måling af livskvalitet via de tre spørgeskemaer EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BIL21 og EQ-VAS viste ikke en væsentlig forskel i ændringen af livskvalitet over tid mellem de to behandlingsarme.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Uønskede hændelser er rapporteret for patienter i ITT-populationen (n=685), som har modtaget minimum én dosis af durvalumab + GemCis eller placebo + GemCis. Opgørelsen er opgjort efter en median opfølgningstid på 13,7 mdr. (95 % CI: 0,4; 27,2) i interventionsarmen og 12,6 mdr. (95 % CI: 0,7;26,0) i komparatorarmen og en median behandlingstid på henholdsvis 7,3 måneder (interval: 0,1-24,5) og 5,8 måneder (interval: 0,2-21,5).

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE) af enhver grad blev observeret hos 92,9 % af patienterne i interventionsarmen og hos 90,1 % i komparatorarmen, mens behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4 blev rapporteret hos henholdsvis 62,7 % og 64,9 %. Alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser forekom hos 15,7 % og 17,3 % af patienterne i de to arme (Tabel 8).

I interventionsarmen stoppede 8,9 % af patienterne behandling pga. en behandlingsrelateret uønsket hændelse, mens det tilsvarende tal i komparatorarmen var 11,4 % (Tabel 8).

Der var to dødsfald i interventionsarmen, der blev vurderet som behandlingsrelaterede - iskæmisk slagtilfælde (*ischemic stroke*) og leversvigt (*hepatic failure*) – og ét behandlingsrelateret dødsfald i komparatorarmen – polymyositis (Tabel 8).



Tabel 8. Opsummering af forekomst af uønskede hændelser og behandlingsrelaterede uønskede hændelser i TOPAZ-1-studiet

Parameter, n (%)	Durvalumab + GemCis (n=338)	Placebo + GemCis (n=342)
Uønskede hændelser (AE)		
Alle grader	336 (99,4)	338 (98,8)
Alle alvorlige uønskede hændelser	160 (47,3)	149 (43,6)
Uønskede hændelse af grad 3 eller 4	256 (75,7)	266 (77,8)
Alle uønskede hændelser som leder til seponering	44 (13,0)	52 (15,2)
Alle uønskede hændelser med død som følge	12 (3,6)	14 (4,1)
Alle immunmedierede uønskede hændelser	43 (12,7)	16 (4,7)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE)		
Alle behandlingsrelaterede uønskede hændelser	314 (92,9)	308 (90,1)
Alle alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser	53 (15,7)	59 (17,3)
Alle behandlingsrelaterede uønskede hændelse af grad 3 eller 4	212 (62,7)	222 (64,9)
Alle behandlingsrelaterede uønskede hændelser som leder til seponering	30 (8,9)	39 (11,4)
Dødsfald pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser ^a	2 (0,6)	1 (0,3)

Inkluderer uønskede hændelser, der er registreret på eller efter datoen for den første dosis eller uønskede hændelser, der blev forværret efter første dosis. Inkluderer uønskede hændelser registreret op til 90 dage efter datoen for sidste dosis eller op til den første efterfølgende behandling. ^a Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAEs), som førte til død, var iskæmisk slagtilfælde (*ischemic stroke*) og leversvigt (*hepatic failure*) i interventiosarmen og polymyositis i komparatorarmen.

De hyppigste uønskede hændelser i begge behandlingsarme var anæmi, kvalme, forstoppelse og neutropeni (Tabel 9).



Tabel 9. Hyppige uønskede hændelser (AE) af enhver årsag, der forekommer hos $\geq 10\%$ af patienterne i en af behandlingsarmene eller uønskede hændelser af grad 3-4 med en incidens på $\geq 2\%$ i en af behandlingsarmene

Uønskede hændelser, n (%)	Durvalumab + GemCis (n=338)		Placebo + GemCis (n=342)	
	Enhver grad	Grad 3-4	Enhver grad	Grad 3-4
Anæmi	163 (48,2)	80 (23,7)	153 (44,7)	77 (22,5)
Kvalme	136 (40,2)	5 (1,5)	117 (34,2)	6 (1,8)
Forstoppelse	108 (32,0)	2 (0,6)	99 (28,9)	1 (0,3)
Neutropeni	107 (31,7)	68 (20,1)	102 (29,8)	72 (21,1)
Nedsat antal neutrofiler	91 (26,9)	71 (21,0)	106 (31,0)	88 (25,7)
Træthed	91 (26,9)	11 (3,3)	90 (26,3)	12 (3,5)
Mindsket appetit	87 (25,7)	7 (2,1)	79 (23,1)	3 (0,9)
Nedsat antal trombocytter	70 (20,7)	33 (9,8)	79 (23,1)	29 (8,5)
Feber	68 (20,1)	5 (1,5)	56 (16,4)	2 (0,6)
Opkast	62 (18,3)	5 (1,5)	62 (18,1)	7 (2,0)
Diarré	57 (16,9)	4 (1,2)	51 (14,9)	6 (1,8)
Asteni	48 (14,2)	10 (3,0)	48 (14,0)	8 (2,3)
Mavesmerter	47 (13,9)	2 (0,6)	58 (17,0)	9 (2,6)
Trombocytopeni	43 (12,7)	16 (4,7)	45 (13,2)	18 (5,3)
Kløe	38 (11,2)	NR*	28 (8,2)	NR*
Udslet	38 (11,2)	3 (0,9)	27 (7,9)	0
Nedsat antal hvide blodceller	37 (10,9)	15 (4,4)	46 (13,5)	20 (5,8)
Øvre mavesmerter	35 (10,4)	0	30 (8,8)	1 (0,3)
Søvnløshed	32 (9,5)	NR	36 (10,5)	NR
Cholangitis	29 (8,6)	22 (6,5)	18 (5,3)	11 (3,2)
Forhøjet alaninaminotransferase	29 (8,6)	4 (1,2)	35 (10,2)	2 (0,6)
Hypokaliæmi	28 (8,3)	10 (3,0)	17 (5,0)	4 (1,2)
Hyponatriæmi	22 (6,5)	7 (2,1)	22 (6,4)	8 (2,3)
Leukopeni	20 (5,9)	8 (2,4)	17 (5,0)	3 (0,9)
Hypertension	20 (5,9)	6 (1,8)	20 (5,8)	7 (2,0)
Lungeemboli	16 (4,7)	8 (2,4)	13 (3,8)	7 (2,0)
Sepsis	15 (4,4)	12 (3,6)	9 (2,6)	8 (2,3)
Galdevejsinfektion	14 (4,1)	11 (3,3)	7 (2,0)	7 (2,0)
Lungebetændelse	14 (4,1)	9 (2,7)	10 (2,9)	6 (1,8)



Uønskede hændelser, n (%)	Durvalumab + GemCis (n=338)		Placebo + GemCis (n=342)	
	Enhver grad	Grad 3-4	Enhver grad	Grad 3- 4
Akut nyresvigt	13 (3,8)	11 (3,3)	7 (2,0)	5 (1,5)
Galdevejsobstruktion	11 (3,3)	7 (2,1)	10 (2,9)	8 (2,3)
Forhøjet koncentration af bilirubin i blodet	10 (3,0)	4 (1,2)	23 (6,7)	10 (2,9)

**Not Recorded (ingen registreret)*

Immunmedierede uønskede hændelser af enhver grad forekom hos henholdsvis 12,7 % og 4,7 % af patienterne i de to behandlingsarme. De tilsvarende tal for immunmedierede uønskede hændelser af grad 3-4 var 2,4 % og 1,5 % (Tabel 10).

Tabel 10. Immunmedierede uønskede hændelser

Uønskede hændelser, n (%)	Durvalumab + GemCis (n=338)		Placebo + GemCis (n=342)	
	Enhver grad	Grad 3-4	Enhver grad	Grad 3- 4
Enhver immunitetsmedieret uønsket hændelse	43 (12,7)	8 (2,4)	16 (4,7)	5 (1,5)
Hypothyreose (for lavt stofskifte)	20 (5,9)	0	5 (1,5)	0
Dermatitis/udslæt	12 (3,6)	3 (0,9)	1 (0,3)	0
Pneumonitis	3 (0,9)	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
Hepatisk hændelse	4 (1,2)	2 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,3)
Binyrebarkinsufficiens	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Diarré/colitis	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Hyperthyreose (for højt stofskifte)	2 (0,6)	0	0	0
Type 1 diabetes	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Uønskede hændelser i pancreas	1 (0,3)	0	2 (0,6)	1 (0,3)
Hypofysitis	1 (0,3)	0	0	0
Thyroidit	1 (0,3)	0	0	0
Renale uønskede hændelser	0	0	2 (0,6)	0
Myositis	0	0	1 (0,3)	0



Uønskede hændelser, n (%)	Durvalumab + GemCis (n=338)		Placebo + GemCis (n=342)	
	Enhver grad	Grad 3-4	Enhver grad	Grad 3- 4
Andet sjældne/diverse	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sikkerheden var sammenlignelig mellem de to behandlingsarme. Forekomsten af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4 blev rapporteret hos henholdsvis 62,7 % og 64,9 % af patienterne og vurderes relateret til kemoterapien. Alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser forekom hos henholdsvis 15,7 % og 17,3 % af patienterne i de to arme. Forekomsten af immunmedierede uønskede hændelser var meget beskedent. Tillæg af durvalumab til standardbehandlingen med GemCis medførte ikke øget behandlingsophør pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurderingen af durvalumab i kombination med GemCis er baseret på et enkelt studie, hvilket alt andet lige gør resultatet mere usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier.

Ifølge indikationen for durvalumab + GemCis fra EMA kan behandlingen gives indtil sygdomsprogression (RECIST v1.1), uacceptabel toksicitet, tilbagetrækning af samtykke eller andre kriterier for behandlingsophør. I TOPAZ-1-studiet var der dog en andel af patienter (ca. 20 %) der fortsatte behandling med durvalumab efter initial progression, hvis de af investigator blev vurderet klinisk stabile. Dette ville ikke være dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer dog ikke, at behandlingseffekten ville være mindre, hvis alle stoppede ved progression.

KM-data for OS og PFS indikerer, at en mindre andel af patienter har langvarig gavn af tillæg af durvalumab. For begge effektmål er der dog begrænset opfølgning med få patienter primært efter henholdsvis 33 og 12 måneder, hvilket vanskeliggør kvantificeringen af langtidsoverlevelsen. Det betyder, at andelen af langtidsoverlevende er usikker, hvilket også introducerer usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med durvalumab + GemCis sammenlignet med GemCis.

Analysen er baseret på TOPAZ-1-studiet. Ansøger anvender således data for PFS, OS og TTD, samt helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed som beskrevet i hhv. afsnit 2.4.3, 2.4.4, 2.4.5. Herudover anvender ansøger eksterne data fra andre kliniske studier inden for immunterapi til at ekstrapolere forløbsdata for OS udover den observerede tidshorisont, se afsnit 2.4.3.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv [12]. Ansøger anvender en tidshorisont på 30 år, da patienterne i gennemsnit var ca. 62 år ved studiestart i TOPAZ-1-studiet.

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

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Som beskrevet i afsnit 2.3.1 vurderer Medicinrådet, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit er omkring 66-67 år ved behandlingsstart. Medicinrådet ændrer derfor startalderen i modellen fra 62,4 år til 67 år således, at patienterne er 67 år, når de opstarter behandling i det progressionsfrie stadie.

Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrunds dødelighed i de estimerede OS-kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. Alle effektestimaterne, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på studiedata fra TOPAZ-1-studiet, hvor patienterne i gennemsnit var 62,4 år ved studiestart. Jf. afsnit 2.3.1 forventer Medicinrådet ikke, at forskellen i alderen ved baseline vil have betydning for overførbareheden af de observerede relative effektestimater.

Medicinrådet anvender, som ansøger, en tidshorisont på 30 år, da tidshorisonten er lang nok til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger er inkluderet i analysen.

3.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle QALY og omkostninger forbundet med behandling med durvalumab + GemCis sammenlignet med GemCis.

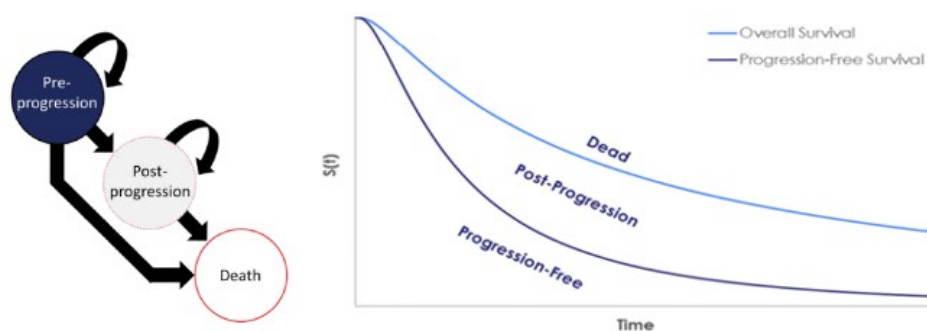
Ansøgers model består af tre helbredsstadier: Progressionsfri (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 9. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfrie stadie,



hvorfra deres bevægelse gennem modellen baseres på ekstrapoleret OS- og PFS-data fra TOPAZ-1-studiet, samt eksterne datakilder, se afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for PFS. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver, som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadierne eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.

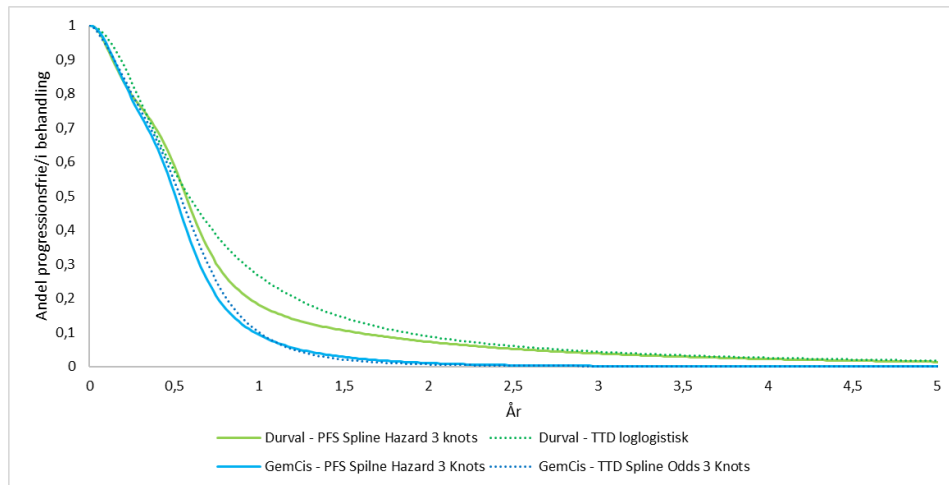
Modellen har en cykluslængde på 1 uge, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 9. Modelstrukturen i ansøgers model

Ud over at estimere, hvor længe patienterne er i hvert stadie, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden. Ansøger har estimeret behandlingsvarigheden for durvalumab + GemCis og GemCis på baggrund af den gennemsnitlige tid til behandlingsophør (TTD). Ansøger vælger at anvende en log-logistisk fordeling til ekstrapolering af durvalumab + GemCis-armen og en *spline on odds model med 3 knuder* til GemCis-armen. Den estimerede gennemsnitlige behandlingstid er hhv. 11,4 og 4,4¹ måneder for durvalumab + GemCis og GemCis. For durvalumab + GemCis-armen er dette længere end den estimerede gennemsnitlige tid til progression, som var 9,8 mdr. i ansøgers analyse, se Figur 10. Dette skyldes, jf. ansøger, at ca. 20 % af patienterne modtog aktiv behandling efter progression, idet de blev vurderet til at være kliniske stabile, se KM-kurver for TTD- og PFS-data i Figur 22 i bilag 8.9. I ansøgers model er det muligt at inkludere en antagelse om, at alle patienter automatisk stopper behandlingen ved år 2, uanset om de har oplevet progression eller ej.

¹Estimeret på baggrund af andelen af patienterne som modtog aktiv behandling med GemCis indtil cyklus 8. Herefter har patienterne modtaget behandling med placebo indtil behandlingsophør.



Figur 10. De ekstrapolerede PFS og TTD-kurver for durvalumab + GemCis og GemCis i ansøgers analyse. Ekstrapoleringer er baseret på DCO august 2021.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender ansøgers modelstruktur, men vælger, som beskrevet i afsnit 2.3.2 og 2.4.4, at estimere behandlingsvarigheden på baggrund af ekstrapoleret PFS-data. I det patienterne i TOPAZ-1-studiet modtog behandling efter progression i durvalumab + GemCis-armen, udfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden estimeres på baggrund af de samme antagelser, som ansøger anvender til at estimere TTD-kurverne. Resultatet af følsomhedsanalysen kan findes i Tabel 18 i afsnit 3.6.2.

Som beskrevet i afsnit 2.3.2 er der forskellig praksis i Danmark angående, hvorvidt GemCis-behandlingen stoppes efter 6 måneder, eller om behandlingen fortsættes indtil progression. Da dette har minimal indflydelse for resultatets analyse, vælger Medicinerådet at anvende ansøgers antagelser (og samme dosering som i studiet), så GemCis-behandlingen stoppes efter 8 cykler.

I TOPAZ-1-studiet var der ikke inkluderet en maksimal behandlingsvarighed for durvalumab. Behandlingsvarigheden for immunterapier i Danmark er ofte sat til maksimalt 2 år. Medicinerådet vælger derfor at inkludere en følsomhedsanalyse, hvori denne antagelse anvendes, se resultatet af følsomhedsanalysen i Tabel 18 i afsnit 3.6.2.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I TOPAZ-1-studiet blev data for helbredsrelaterede livskvalitet, som er beskrevet i afsnit 2.4.5, indsamlet vha. EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BIL21 og EQ-VAS. Herudover er der indsamlet data med det generiske måleinstrument EQ-5D-5L, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Indsamlingsfrekvensen for EQ-5D-5L er den samme, som for de øvrige livskvalitetsværktøjer og er beskrevet i afsnit 2.4.6.

Der blev i alt indsamlet 4.544 EQ-5D-5L-besvarelser fra 631 patienter. Af disse blev 4.306 og 238 besvarelser indsamlet i hhv. PF- og PD-stadiet.



Besvarelsesandelene for EQ-5D-5L-besvarelsene lå ved baseline og frem til 9. behandlingsserie på omkring 80 % i begge arme. Efter behandlingsophør faldt besvarelsesandelene til omkring 40 % ved første opfølgning efter en måned og til under 20 % ved opfølgningerne efter to og tre måneder, se Figur 23 i bilag 12.1. Ansøger definerer besvarelsesandelen (*compliance*) som antallet af indsamlede besvarelses ud af det antal patienter, som der jf. planen stadig skulle indsamles EQ-5D-5L-data fra.

Ansøger vurderer ikke, at der er en statistisk signifikant forskel i nytteværdi mellem behandlingsarmene, og anvender derfor stadiespecifikke nytteværdier, som er uafhængige af, hvilken behandling patienterne har modtaget. Data blev analyseret ved hjælp af en MMRM-metode (*mixed models for repeated measures*). I analysen er nytteværdierne estimeret ved brug af danske præferencevægte baseret på den generelle befolkning [13].

Ansøgers estimerede nytteværdier er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Ansøgers estimerede nytteværdier

Helbredsstadie	Nytteværdier [95 % CI]	Antal besvarelses (antal patienter)	Instrument	Præferencevægte
PF	0,873 [0,862-0,884]	4.306 (631)	EQ-5D-5L	Danske vægte [14]
PD	0,756 [0,714-0,798]	238 (173)	EQ-5D-5L	Danske vægte [14]

PF = Progressionsfri; PD = Progredieret sygdom

Ansøger aldersjusterer jf. Medicinrådets metodevejledning de estimerede nytteværdier med nytteværdier for den generelle danske befolkning [12].

Ansøger inkluderer reduktion i patientens livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser for at reflektere det midlertidige fald i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med en uønsket hændelse. Ansøger inkluderer uønskede hændelser af grad 3-4, som havde en samlet incidens på $\geq 5\%$ i mindst én af behandlingsarmene fra TOPAZ-1-studiet, se Tabel 9 i afsnit 2.5. Faldet tilskrives som et engangsfald i modellens første cyklus. Ansøger estimerer faldet til -0,002 i hver arm.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning, anvendt det foretrukne instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) samt danske populationsbaserede præferencevægte.

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier. Dette stemmer overens med Medicinrådets vurdering af, at patienternes livskvalitet og bivirkningsprofil var sammenlignelig i de to arme (afsnit 2.4.5 og afsnit 2.5). De estimerede gennemsnitlige nytteværdier er relativt høje, da den danske populationsnorm for de 60-69-årige er 0,89 på EQ-5D-5L-skalaen [17]. Medicinrådet udfører på denne baggrund en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne nedjusteres med 10 %.



3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne i analysen vedrørende omkostningerne ved behandling med durvalumab + GemCis sammenlignet med GemCis.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger og efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger. Ansøger har heruover inkluderet terminale omkostninger. Disse er ekskluderet fra Medicinrådets hovedanalyse, da ansøger ikke har argumenteret tilstrækkeligt for de antagelser, der ligger bag disse omkostninger.

Det er primært omkostninger relateret til behandling med durvalumab, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [12]. Dosis anvendt i ansøgers analyse er baseret på dosering af durvalumab + GemCis og GemCis i TOPAZ-1-studiet, se hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3.

Dosering af GemCis afhænger af patientens kropsoverfladeareal (BSA). Ansøger vurderer, at patienternes i TOPAZ-1-studiet havde en vægt og højde, som ikke er repræsentativ for den danske patientpopulation. Ansøger antager derfor, på baggrund af input fra én dansk kliniker, at en patient i gennemsnit vejer 77,3 kg og er 171 cm høj. Ved brug af Mosteller formlen [15] estimerer ansøger herved en BSA på 1,92 m².

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild ifm. administration af durvalumab, da lægemidlet administreres i en fast dosis uanset vægt. Ansøger inkluderer dog lægemiddelspild ifm. administration af GemCis og efterfølgende behandlinger (eks. immunterapierne). Herved antager ansøger, at det ikke er muligt at dele eventuelle rester af hætteglassene mellem patienter, og den fulde omkostning for hætteglassene er derfor medregnet i analysen.

Med udgangspunkt i TOPAZ-1-studiet antager ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) på 96 %, 90 % og 91 % for hhv. durvalumab, gemcitabin og cisplatin i durvalumab + GemCis-behandlingsarmen. Ansøger antager en RDI på 89 % for gemcitabin og cisplatin i GemCis-behandlingsarmen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger inkl. antagelser om lægemiddelspild. Dette skyldes, at der ikke forventes at være et lægemiddelspild ifm. behandling med immunterapier i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 12.



Tabel 12. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (januar, 2024).

Lægemiddel (administrationsvej)	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Durvalumab (i.v.)	50 mg/ml	2,4 ml	■	Amgros
Durvalumab (i.v.)	50 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Gemcitabin (i.v.)	40 mg/ml	25 ml	■	Amgros
Cisplatin (i.v.)	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Cisplatin (i.v.)	1 mg/ml	100 ml	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af durvalumab + GemCis på hospitalet, da lægemidlerne bliver administreret intravenøst. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.947 DKK (DRG 2024: 07MA98) [16].

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering, herunder besøg hos onkolog, sygeplejerske, scanninger og blodprøver. Ansøger antager, at frekvensen af de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm, men varierer, alt efter hvilke sygdomsstadie patienten befinder sig i. De anvendte frekvenser og enhedsomkostninger fremgår af Tabel 13. Herudover har ansøger inkluderet omkostninger til forskellige laboratorieundersøgelser.

Tabel 13. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Frekvens				Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
	1. linje	2. og 3. linjer	Ingen behandling	> 5 år		
Besøg hos onkolog	Dag 1 og 8 hver cykel	Hver anden uge	Hver 3. måned	1 gang om året	1.924	DRG-takster 2024: 07MA98 [16]
Besøg hos sygeplejerske	Dag 1 og 8 hver cykel	Hver anden uge	Hver 3. måned	1 gang om året	1.924	DRG-takster 2024: 07MA98 [16]



	Frekvens				Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
	1. linje	2. og 3. linjer	Ingen behandling	> 5 år		
Besøg på skadestuen	Hvert 2. år	Hver 17. måned	Hver 6,5 måned	0	1.924	DRG-takster 2024: 07MA98 [16]
Stent i galdegangen eller udskiftning af kateter	Hver 4. måned	Hver 4. måned	Hver 6. måned	0	10.416	DRG-takster 2024: 06PR01 [16]
CT-scanning	Hver 3. måned	Hver 3. måned	0	1 gang om året	2.021	DRG-takster 2024: 30PR07 [16]

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser, fraset at Medicinrådet antager, at patienten kun ses af onkolog på dag 1 i første, anden og tredje linje i hver behandlingscyklus. Herudover antager Medicinrådet kun, at 40 % får skiftet stent ved de angivne tidsintervaller, og at ingen patienter følges efter år 5. Medicinrådet ekskluderer desuden omkostninger til forskellige laboratorieundersøgelser, da disse omkostninger forventes at være inkluderet i DRG-taksterne. Ændringerne har nogen betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4, som forekom hos $\geq 5\%$ af patienterne i en af behandlingsarmene i TOPAZ-1-studiet, se Tabel 9 i afsnit 2.5. Omkostningerne er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus. Ansøger anvender 2024 DRG-takster [16] til at estimere ressourceforbruget forbundet med behandling af de respektive bivirkninger. Ansøger anvender en enhedsomkostning til behandling af anæmi og betændelse i galdevejene på hhv. 6.165 DKK (07MA98 + 16PR02) og 43.630 DKK (07MA08). Til at beregne omkostningerne for neutropeni, trombocytopeni, fald i antallet af neutrofiler, blodplader og hvide blodlegemer anvender ansøger DRG-taksten 07MA98 på 1.947 DKK.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der vil være begrænsede omkostninger forbundet med behandling af neutropeni, trombocytopeni eller fald i antallet af neutrofiler, blodplader og hvide blodlegemer. Da dette har minimal betydning for resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.



3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandlinger i 2. og 3. linje. Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [12].

Patienterne er i ansøgers analyse kandidater til 2. linjebehandling, når behandling med 1. linjebehandlingen er ophørt. Dette estimerer ansøger på baggrund af TTD-kurven fra TOPAZ-1-studiet.

Ansøger antager, at 50,7 % og 53,8 % af patienterne i hhv. durvalumab + GemCis- og GemCis-armen modtager 2. linjebehandling. Af dem, som modtog 2. linjebehandling, antager ansøger, at 19,6 % og 24,4 % af patienterne i hhv. durvalumab + GemCis- og GemCis-armen modtager 3. linjebehandling

Ansøger vurderer, at der ikke er én standard 2. eller 3. linjebehandling for patientpopulationen og anvender derfor data fra TOPAZ-1-studiet til at estimere fordelingen til de forskellige efterfølgende behandlinger, se Tabel 25 i bilag 8.11. For at reducere antallet af behandlingsmuligheder i modellen, samler ansøger de forskellige behandlinger i overordnede kategorier. For hver behandlingskategori estimeres en gennemsnitlige omkostning og behandlingsvarighed. På baggrund af de samlede omkostninger for hver behandlingskategori udregnes et vægtet gennemsnit for én uges efterfølgende behandling, som tilskrives de patienter, der modtager hhv. 2. eller 3. linjebehandling i den pågældende cyklus. Ansøger inkluderer en 3-uges behandlingsfri periode mellem behandlingslinjerne på baggrund af ABC-06-studiet [17].

Ansøgers antagelser vedr. patienternes vægt, BSA, lægemiddelpild og administrationsomkostninger er de samme, som beskrevet i afsnit 3.4.1 og 3.4.2. Der antages en RDI på 100 % for 2. og 3. linjebehandlingerne.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser ang. Andelen, der modtager hhv. 2. og 3. linje efterfølgende behandling, samt fordelingen til 3. linjebehandlingerne.

På baggrund af klinisk erfaring vurderer Medicinrådet dog, at størstedelen af patienterne vil modtage en 5-FU-baseret kemoterapi i 2. linje. Herudover vil ca. 5 % i hhv. 2. linje modtage behandling med pemigatinib i begge behandlingsarme og ca. 1 % modtage behandling med immunterapi i komparatorarmen, se Tabel 14. Behandlingsvarighederne af de efterfølgende behandlinger er baseret på ansøgers antagelser.



Tabel 14. Fordeling til de forskellige efterfølgende 2. linjebehandlinger i Medicinrådets hovedanalyse

Behandlings-regime	DUR + GemCis	GemCis	Antaget behandlings-længde (mdr.)	Anvendte om-kostninger	Dosis
5 FU-baseret kemoterapi	95 %	94 %	1,9	Gennemsnit af prisen for FOLFOX og FOLFIRI	Oxaliplatin 85 mg/m ² eller Irinotecan 180 mg/m ² + leucovarin 400 mg/m ² + fluorouracil 2800 mg/m ² hver 2. uge
Pemigitanib	5 %	5 %	5,66	Pemigitanib	13,5 mg hver dag i 14 dage, herefter 1 uges pause.
Immun-terapier	0 %	1 %	3,72	Gennemsnit af prisen på pembrolizumab og nivolumab	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge. Pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge.

Note: DUR = Durvalumab; FOLFIRI = Irinotecan + Leucovorin + Fluorouracil; FOLFOX = Oxaliplatin + Leucovorin + Fluorouracil

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser vedr. efterfølgende behandling, men udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 15.

Tabel 15. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (januar, 2024)

Lægemiddel (administrationsvej)	Styrke	Paknings-størrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Capitabine (p.o.)	150 mg	60 stk.	■	Amgro
Capitabine (p.o.)	500 mg	120 stk.	■	Amgro
Carboplatin (i.v.)	10 mg/ml	15 ml	■	Amgro
Carboplatin (i.v.)	10 mg/ml	45 ml	■	Amgro
Fluorouracil (i.v)	50 mg/ml	100 ml	■	Amgro
Gimeracil/oteracil /tegafu (Teysuno)	15 mg/ 4,35 mg/ 11,8 mg	42 stk.	■	Amgro
Gimeracil/oteracil /tegafu (Teysuno)	20 mg/ 5,8 mg/ 15,8 mg	42 stk.	■	Amgro
Irinotecan (i.v.)	20 mg/ml	5 ml	■	Amgro



Lægemiddel (administrationsvej)	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Irinotecan (i.v.)	20 mg/ml	25 ml	■	Amgros
Leucovorin (i.v.)	10 mg/ml	100 ml	■	Amgros
Nivolumab (i.v.)	10 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Oxaliplatin (i.v.)	5 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Oxaliplatin (i.v.)	5 mg/ml	20 ml	■	Amgros
Oxaliplatin (i.v.)	5 mg/ml	40 ml	■	Amgros
Pembrolizumab (i.v.)	25 mg/ml	4 ml	■	Amgros
Pemigatinib (p.o.)	13,5 mg	14 stk.	■	Amgros

i.v. = intravenøse; p.o.= per oral

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til besøg hos onkolog og sygeplejerske, som antages at vare 30 minutter. Ansøger inkluderer også skadestuebesøg og udskiftning af stent i galdegangen eller kateter på hospitalet, som antages at vare 1 time, frekvensen fremgår af Tabel 13 på side 38. CT-scanninger og andre diagnostiske test antages ansøger bliver udført i forbindelse med de øvrige hospitalsbesøg. Herudover inkluderer ansøger tid til administration af de forskellige lægemidler. For durvalumab + GemCis antages administrationstiden pr. serie at være 8 timer, for GemCis antages 7 timer, for fluorouracil kombinationer antages 2,5 timer, for platinum-baseret kemoterapi antages 4 timer, for capecitabin + platinum-baserede kombinationer antages 2 timer, og for immunterapier antages 0,5 timer.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [18].

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger, men anvender de frekvenser for monitoreringsbesøg og fordeling til efterfølgende behandlinger, som er beskrevet tidligere. Der inkluderes ikke patienttid for administration af pemigatinib, da det er en oral behandling.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 16.



Tabel 16. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi­sing
OS	Durvalumab + GemCis: Log-logistisk fordeling justeret for langtidsoverlevende	Durvalumab + GemCis: Spline on Odds med 3 knuder	Afsnit 2.4.3
Estimering af behandlingsvarighed	TTD	PFS	Afsnit 2.3.2, 2.4.4 og 3.2
Patienternes startalder i modellen	62,4 år	67 år	Afsnit 3.1
Terminale omkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4
Monitoreringsomkostninger	Onkologbesøg dag 1 og 8 hver cykel Alle har besøg ifm. stent udskiftning Besøg efter år 5 Inkluderer omkostninger til laboratorieundersøgelser	Onkologbesøg på dag 1 40 % for fortaget stent udskiftning Ingen besøg efter år 5 Ekskluderer omkostninger til laboratorieundersøgelser	Afsnit 3.4.3
Efterfølgende behandling	Se Tabel 25 i bilag 8.11	Se Tabel 14	Afsnit 3.4.5

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem durvalumab + GemCis og GemCis er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,51 QALY (0,65 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 720.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.425.000 DKK.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser er præsenteret i Tabel 17. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til durvalumab, mens QALY-gevinsten primært drives af, at den gennemsnitlige levetid forlænges ved behandling med durvalumab + GemCis sammenlignet med GemCis.



Table 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Durvalumab + GemCis	GemCis	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	37.506	25.969	11.537
Monitoreringsomkostninger	128.527	103.160	25.367
Bivirkningsomkostninger	5.465	4.076	1.389
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	33.272	17.258	16.014
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	1,94	1,29	0,65
Totale QALY	1,54	1,04	0,51

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.112.399 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.424.690 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges.

Medicinrådet præsenterer følgende deterministiske følsomhedsanalyser, som alle baseres på Medicinrådets hovedanalyse:

- OS-kurven for durvalumab + GemCis-armen ekstrapoleres med en log-logistisk fordeling justeret for og uden antagelsen om langtidsoverlevelse fremfor en *spline on odds model med 3 knuder*. Se begrundelsen for analyserne i afsnit 2.4.3.
- PFS-kurven for durvalumab + GemCis-armen ekstrapoleres med en log-logistisk fordeling fremfor en *spline on hazard model med 3 knuder*. Se begyndelsen for analysen i afsnit 2.4.4.
- Ansøgers estimerede TTD-kurve anvendes i stedet for PFS-kurven til at estimere behandlingsvarigheden. Se begrundelsen for analysen i afsnit 3.2.



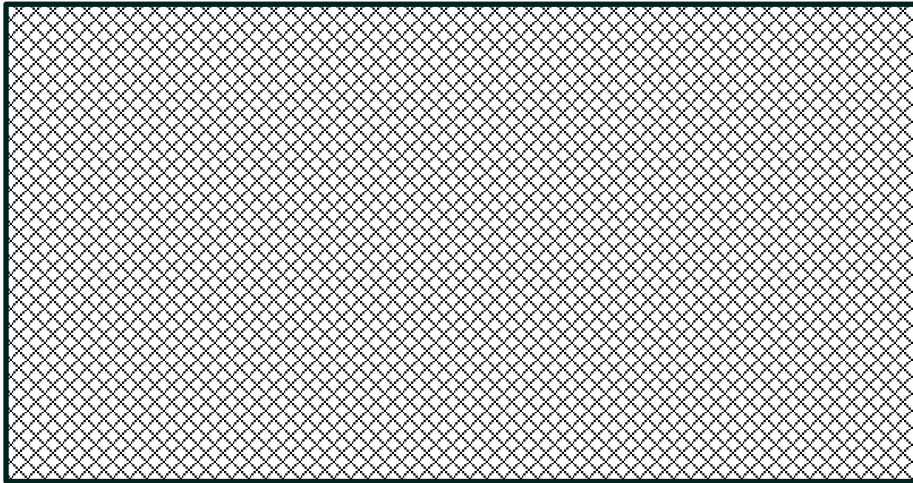
- Inklusion af stopregel, så ingen patienter modtager behandling udover år 2. Se begrundelsen for analysen i afsnit 3.3.
- Nyttelværdierne nedjusteres med 10 %. Se begrundelsen for analysen i afsnit 3.4.1.

Følsomhedsanalyserne omfatter de parametre, som, Medicinrådet vurderer, er mest usikre, eller som har stor indflydelse på resultatet. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 18.



Table 18. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	-	-	0,51	■	■
Ekstrapolering af OS (følsomhedsanalyse 1)	Durvalumab + GemCis-armen ekstrapoleres med en log-logistisk fordeling justeret for langtidsoverlevelse	Usikkerhed om hvor plateauet for OS-kurven evt. vil opstå	0,67	■	■
Ekstrapolering af OS (følsomhedsanalyse 2)	Durvalumab + GemCis-armen ekstrapoleres med en log-logistisk fordeling (ikke justeret for langtidsoverlevelse)	Usikkerhed om hvor plateauet for OS-kurven evt. vil opstå	0,39	■	■
Ekstrapolering af PFS	Durvalumab + GemCis-armen ekstrapoleres med en log-logistisk fordeling	Denne fordeling estimerer den længste gennemsnitlige PFS	0,51	■	■
Ekstrapolering af behandlingsvarighed	Ansøgers estimerede TTD-kurve anvendes i stedet for den estimerede PFS-kurve	Patienterne behandles efter progression i studiet	0,51	■	■
Behandlingsvarighed	Ingen patienter modtager behandling udover år 2	Praksis kendt fra andre sygdomsområder behandlet med immunterapi	0,51	■	■
Nytteværdier	Nytteværdierne nedjusteres med 10 %	De estimerede nytteværdier ligger tæt på de aldersspecifikke populationsnormer	0,45	■	■



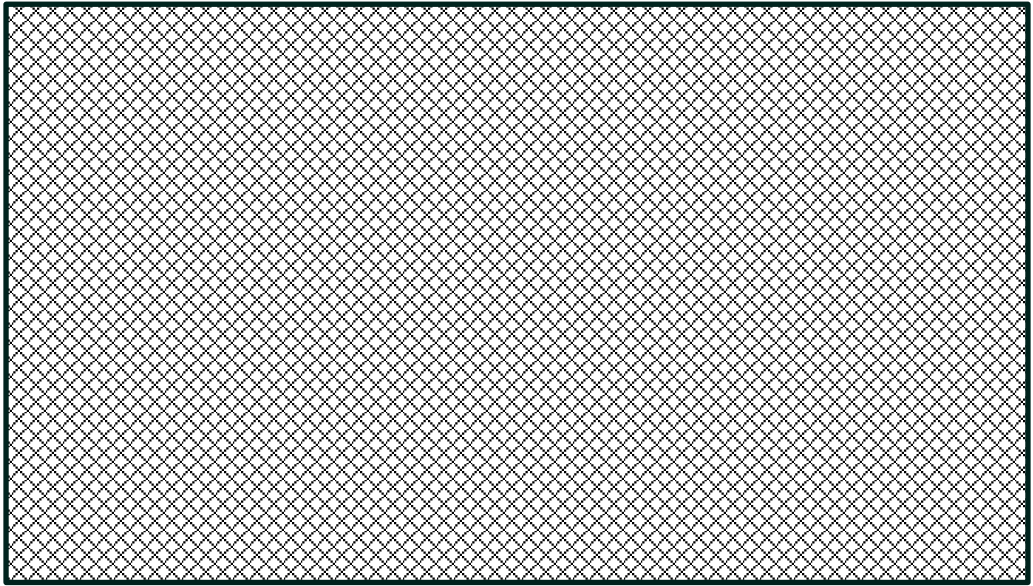
Figur 11. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for durvalumab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

Probabilistisk følsomhedsanalyse

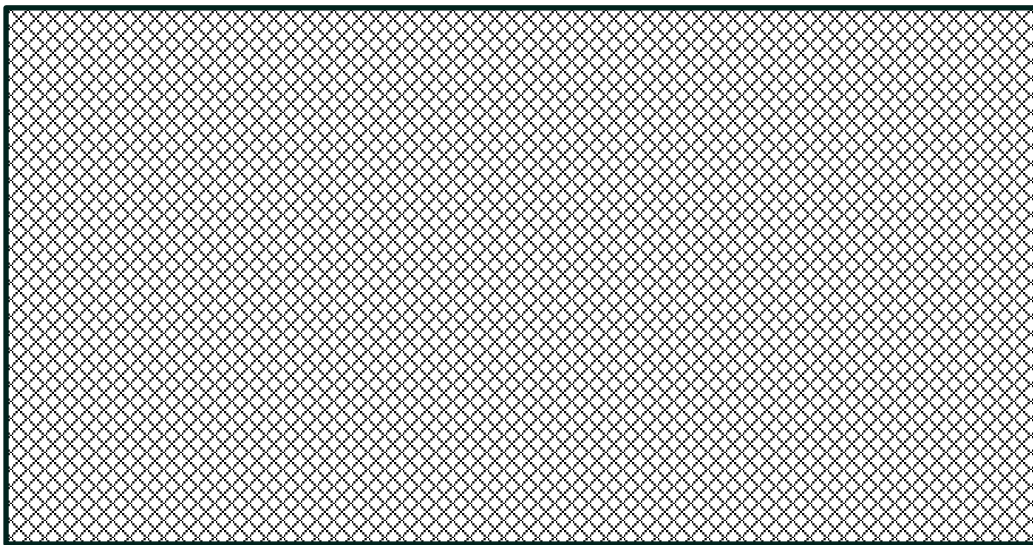
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som alder, overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, relativ dosisintensitet, monitorerings- og bivirkningsfrekvens samt andel patienter, der modtager de forskellige monitoreringsbesøg og efterfølgende behandlinger. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Tabel 26 i bilag 8.12.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 12. Figur 13 præsenterer sandsynligheden for, at durvalumab + GemCis vil være omkostningseffektivt for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 12. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem durvalumab + GemCis og GemCis



Figur 13. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at durvalumab + GemCis er omkostningseffektiv

Af Figur 12 fremgår det, at hovedparten af simulationerne estimerer en QALY-gevinst på 0,4 til 0,6 med inkrementelle omkostninger på [redacted] til [redacted] DKK. Der er ikke en stærk sammenhæng mellem QALY-gevinstens størrelse og de inkrementelle omkostninger. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som fx valg af model til ekstrapolering. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 100 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med durvalumab + GemCis, og at antallet af patienter vil stige til 101 over budgetkonsekvensanalysens 5-årige tidshorizont.

Ved en anbefaling antager ansøger, at durvalumab + GemCis vil have et markedsoptag på 50 % i år 1, 60 % i år 2, 80 % i år 3 og 100 % i år 4-5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 70 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med durvalumab + GemCis til den pågældende indikation, se afsnit 1.2. Medicinerådet forventer herudover, at antallet af patienter vil stige til 71 over budgetkonsekvensanalysens 5-årige tidshorizont. Medicinerådet vurderer, at markedsoptaget vil være hurtigere end antaget af ansøger og anvender et markedsoptag på 80 % i år 1 og 95 % i år 2-5, se Tabel 19.

Tabel 19. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Durvalumab + GemCis	56	67	67	67	67
GemCis	14	3	3	4	4
Anbefales ikke					
Durvalumab + GemCis	0	0	0	0	0
GemCis	70	70	70	71	71

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af durvalumab + GemCis vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 20. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 47 mio. DKK i år 5.

Tabel 20. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



5. Referencer

1. Cancer.dk. Galdeblære-og galdegangskræft. 2023.
2. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(8).
3. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af cholangiocarcinom.
4. DLGCG. Kliniske retningslinjer kræft. Udredning og behandling af Cholangiocarcinom.
5. EMA. SPC SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Durvalumab.
6. EPAR. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
7. Markussen A, Jensen LH, Diness LV, Larsen FO. Treatment of patients with advanced biliary tract cancer with either oxaliplatin, gemcitabine, and capecitabine or cisplatin and gemcitabine—a randomized phase ii trial. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1–10.
8. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klümpen H-J, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol*. 2022;76(5):1109–21.
9. Lin EP-Y, Hsu C-Y, Berry L, Bunn P, Shyr Y. Analysis of Cancer Survival Associated With Immune Checkpoint Inhibitors After Statistical Adjustment. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2227211.
10. Elgenidy A, Afifi AM, Jalal PK. Survival and Causes of Death among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2022;31(12):2169–76.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
12. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021 [citeret 18. november 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/5nvplk03/efter-1-januar-2021_medicin%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-0_adlegacy.pdf



13. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
14. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2021;140349482110580.
15. Fancher KM, Sacco AJ, Gwin RC, Gormley LK, Mitchell CB. Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(5):690–5.
16. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2023. sundhedsdatastyrelsen.dk.
17. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):690–701.
18. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2022 [citeret 6. april 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf
19. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(7):723–33.
20. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(1):140–50.
21. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(10):1718–32.
22. de Castro G, Kudaba I, Wu Y-L, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(11):1986–91.
23. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab



- Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(11):1872–82.
24. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):2020–31.
 25. Brahmer JR, Lee J-S, Ciuleanu T-E, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L, et al. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6):1200–12.
 26. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(21):2339–49.
 27. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(11):1992–8.
 28. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(11):1999–2006.
 29. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198–211.
 30. Maio M, Grob J-J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(10):1191–6.
 31. Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type *BRAF* Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(33):3937–46.
 32. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of \geq 2 years of follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(6):970–6.



33. Balar AV, Castellano DE, Grivas P, Vaughn DJ, Powles T, Vuky J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(3):289–99.
34. Caparica R, Lengelé A, Bekolo W, Hendlisz A. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autops Case Rep*. 2019;9(2).
35. Inoue H, Todaka A, Yamazaki K, Fushiki K, Shirasu H, Kawakami T, et al. Efficacy and safety of S-1 following gemcitabine with cisplatin for advanced biliary tract cancer. *Invest New Drugs*. 2021;39(5):1399–404.
36. Kim RD, Chung V, Alese OB, El-Rayes BF, Li D, Al-Toubah TE, et al. A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):888.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft	
Forperson	Indstillet af
Britta Weber <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Midtjylland
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Galmstrup Madsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Kirsten Kjeldgaard Vistisen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Marcussen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kim Dalhoff <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Kirstine Petrea Bak-Fredslund <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Amy Daugaard Asmussen <i>Udviklingsansvarlig sygeplejerske, MHH</i>	Inviteret af forpersonen
Finn Ole Larsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
<i>Tóra Haraldsen Dahl</i> <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>Marijanne Nord Madsen</i> <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



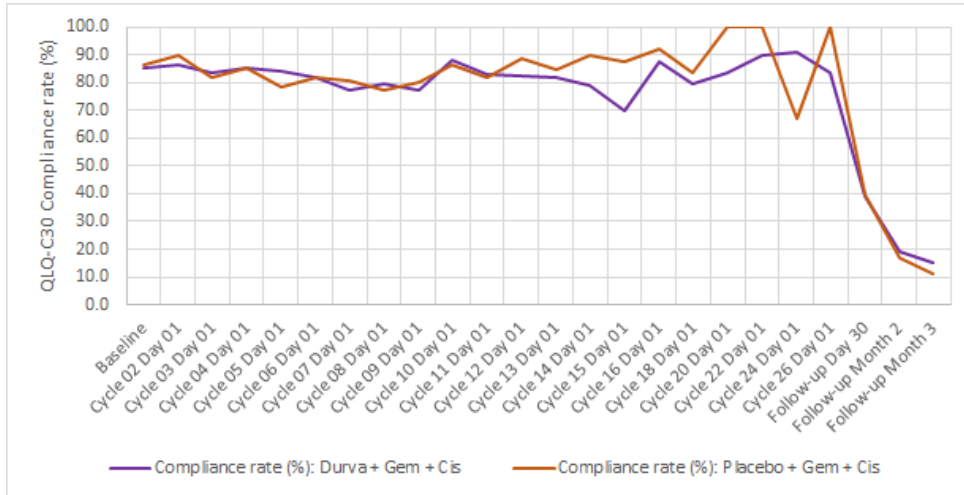
7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. maj 2024	Godkendt af Medicinrådet.



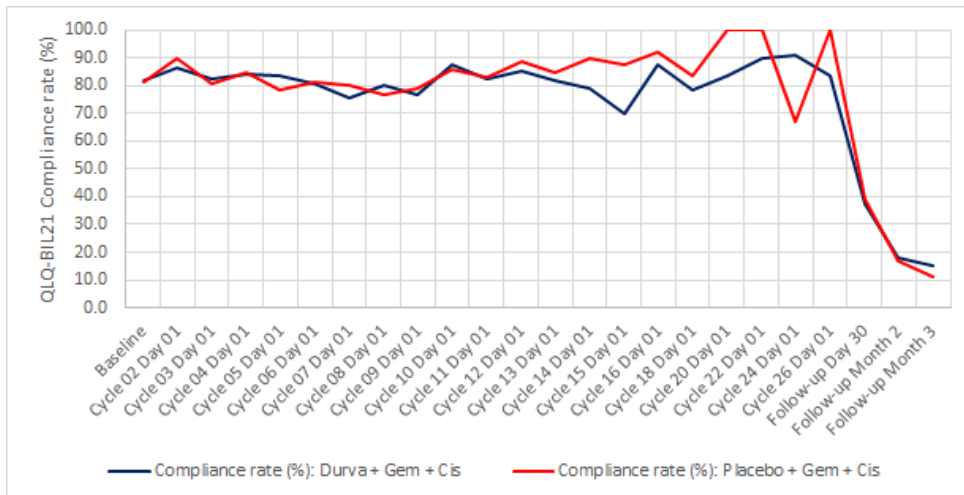
8. Bilag

8.1 Deltagelsesrater for EORTC-QLQ-C30



Figur 14. Deltagelsesrater for EORTC-QLQ-C30

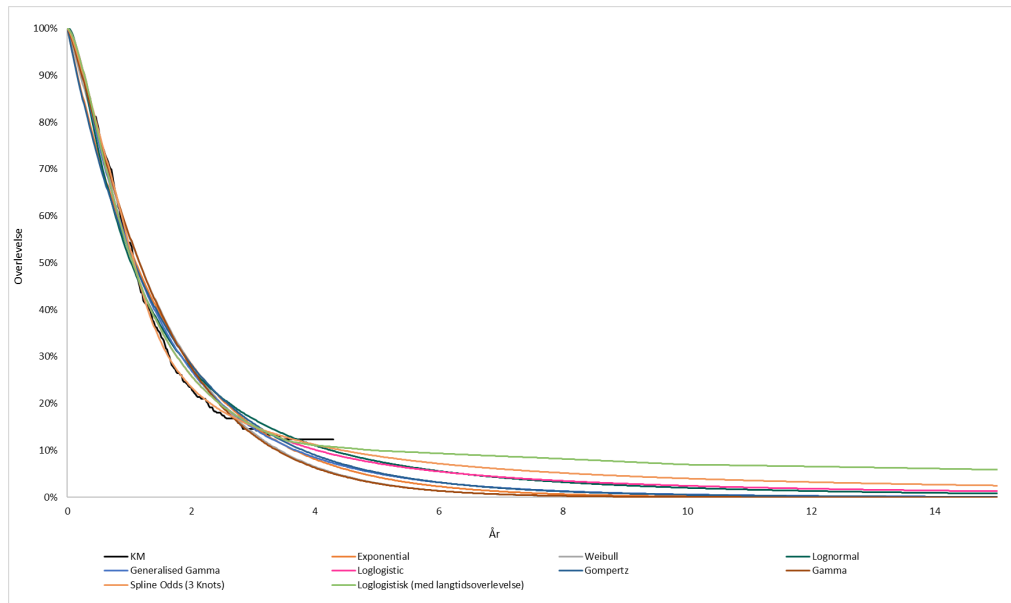
8.2 Deltagelsesrater for EORTC-QLQ-BIL21



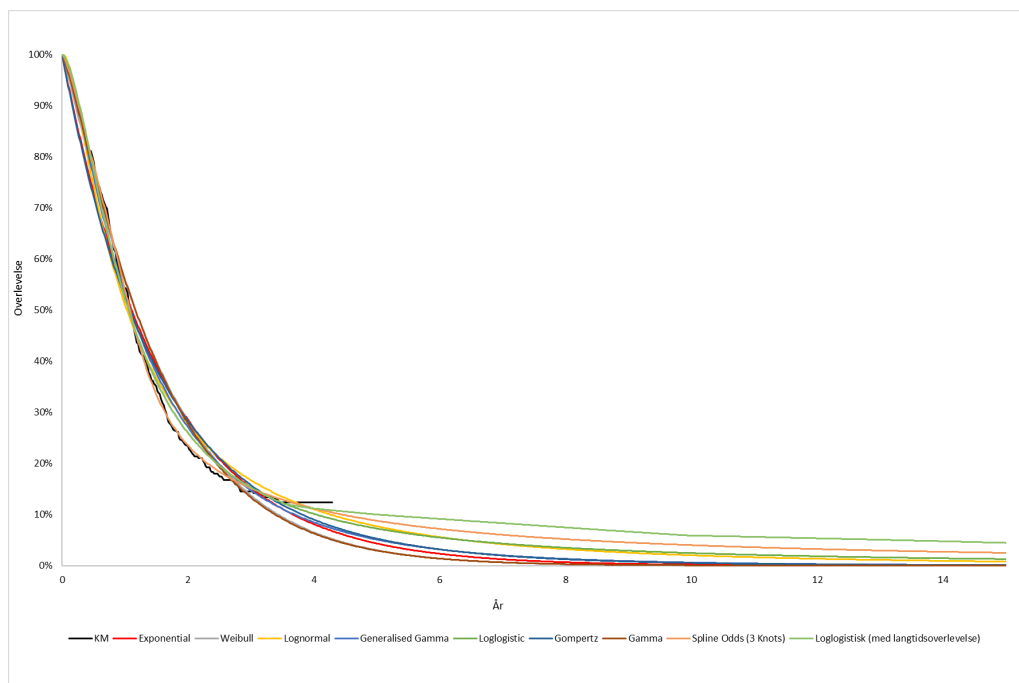
Figur 15. Deltagelsesrater for EORTC-QLQ-BIL21



8.3 Ekstrapolerede OS-kurver for durvalumab + GemCis



Figur 16. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for durvalumab + GemCis i ansøgers analyse (ikke justeret for baggrunds dødelighed eller HCC). Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO oktober 2023 og en antagelse om, at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 62,4 år.



Figur 17. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for durvalumab + GemCis i Medicinrådets analyse (ikke justeret for baggrunds dødelighed eller HCC). Både KM og ekstrapoleringer er



baseret på DCO oktober 2023 og en antagelse om, at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 67 år.

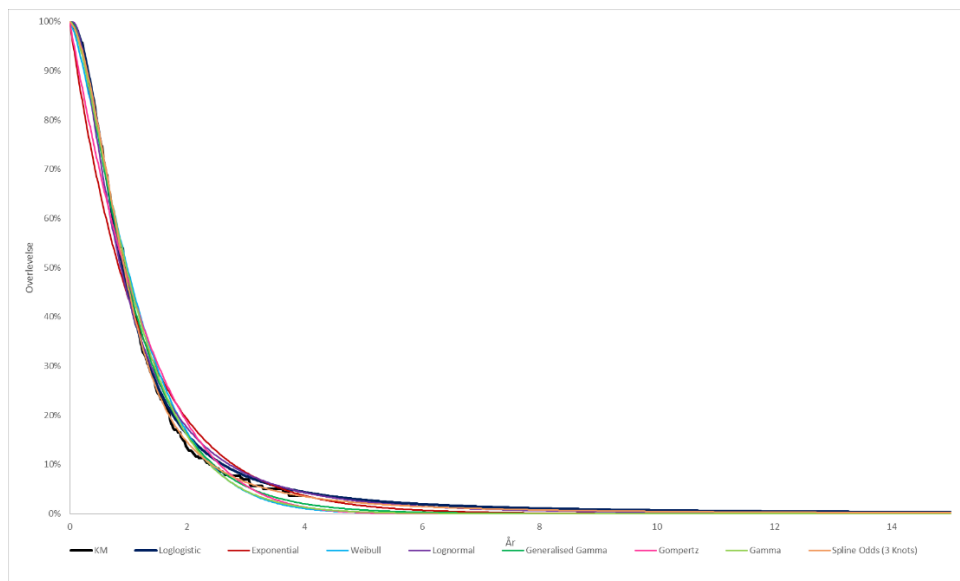
Tabel 21. Medicinrådets og ansøgers estimerede OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for durvalumab + GemCis-armen

Kilde	1 år	2 år	3 år	10 år	20 år	30 år
TOPAZ-1-studiet	54,3 %	22,9 %	14,6 %	-	-	-
Log-logistisk inkl. langtidsoverlevelse ^{^~}	52,3 %	26,1 %	15,4 %	7,0 %	4,4 %	0,9 %
Log-logistisk inkl. Langtids-overlevelse ^{^*}	52,3 %	26,1 %	15,4 %	5,9 %	2,7 %	0,2 %
Spline on odds (3 knuder) [*]	54,0 %	23,6 %	15,2 %	4,0 %	1,8 %	1,1 %
Ekspontiel [*]	53,5 %	28,6 %	15,3 %	0,2 %	0,0 %	0,0 %
Weibull [*]	55,8 %	28,4 %	13,9 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %
Log-normal [*]	51,1 %	27,5 %	16,8 %	2,0 %	0,4 %	0,1 %
Generaliseret Gamma [*]	53,3 %	27,2 %	14,8 %	0,6 %	0,0 %	0,0 %
Log-logistisk [*]	52,3 %	26,1 %	15,4 %	2,5 %	0,8 %	0,4 %
Gompertz [*]	52,5 %	28,5 %	15,9 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %
Gamma [*]	56,1 %	27,9 %	13,4 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %

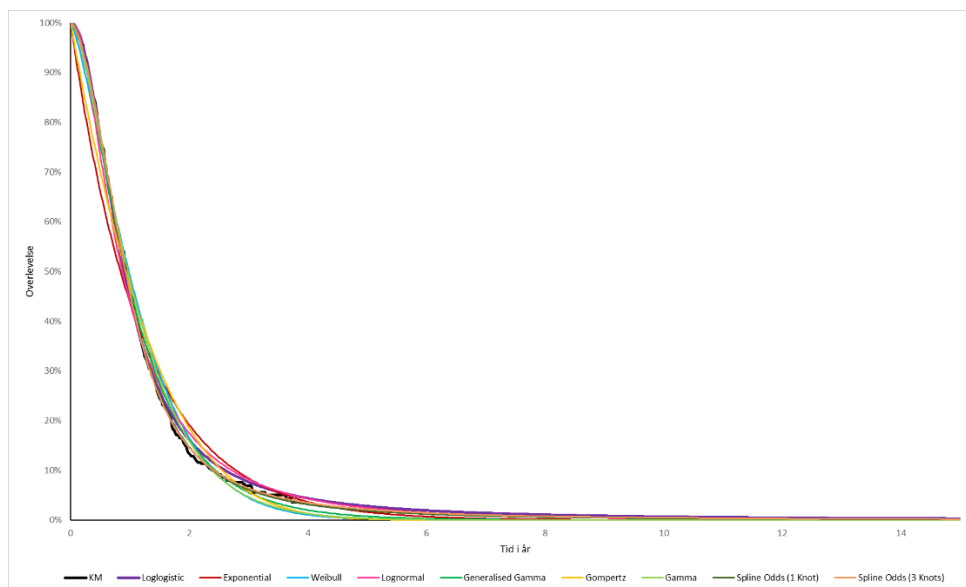
Note: Alle estimater er baseret på DCO oktober 2023, er korrigeret for baggrunds dødelighed eller HCC; [^]Justeret for ansøgers antagelse ang. langtidsoverlevelse; [~] 62,4 år ved behandlingsstart; ^{*} 67 år ved behandlingsstart.



8.4 Ekstrapolerede OS-kurver for GemCis



Figur 18. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for GemCis i ansøgers analyse (ikke justeret for baggrundsdødelighed eller HCC). Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO oktober 2023 og en antagelse om, at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 62,4 år.



Figur 19. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for GemCis i Medicinrådets analyse (ikke justeret for baggrundsdødelighed eller HCC). Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO oktober 2023 og en antagelse om, at den gennemsnitlige alder på patienterne ved behandlingsstart er 67 år.



Tabel 22. Medicinrådets estimeret OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for GemCis-armen

Kilde	1 år	2 år	3 år	10 år	20 år	30 år
TOPAZ-1-studiet	47,2 %	13,1 %	6,9 %	-	-	-
Log-logistisk*	44,8 %	16,2 %	7,7 %	0,7 %	0,2 %	0,1 %
Exponential	43,9 %	19,3 %	8,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Weibull	49,3 %	16,7 %	4,6 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Log-normal	44,0 %	17,6 %	8,2 %	0,3 %	0,0 %	0,0 %
Generalised Gamma	46,7 %	16,2 %	5,6 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Gompertz	47,4 %	18,7 %	5,8 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Gamma	48,4 %	16,0 %	4,7 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Spline on odds (3 knuder)	45,9 %	14,7 %	6,5 %	0,5 %	0,1 %	0,0 %

Note: Alle estimater er baseret på DCO oktober 2023, er ikke korrigeret for baggrunds dødelighed eller HCC. Det antages, at patienterne er 67 år ved behandlingsstart; * Resultatet er sammenlignelig uanset en antaget alder på 62,4 eller 67 ved behandlingsstart.

8.5 Studier og overlevelsesrater anvendt til at estimere OS-kurven fra måned 43 – 60 i ansøger model

Tabel 23.

Study	Arm	OS36	OS48	OS60	Reference
NSCLC trials:					
CheckMate 017/057	E	17 %	14 %	13 %	Borghaei et al. 2021 [19]
CheckMate 017/057	C	8 %	5 %	3 %	Borghaei et al. 2021 [19]
OAK	E	21 %	16 %	-	Mazieres et al. 2020 [20]
OAK	C	12 %	9 %	-	Mazieres et al. 2020 [20]
KEYNOTE-010	E	23 %	18 %	16 %	Herbst et al. 2021 [21]
KEYNOTE-010	C	11 %	9 %	7 %	Herbst et al. 2022 [21]
KEYNOTE-042	E	25 %	20 %	17 %	de Castro et al. 2022 [22]
KEYNOTE-042	C	17 %	12 %	9 %	de Castro et al. 2022 [22]
Impower 110	E	29 %	24 %	-	Jassem et al. 2021 [23]



Study	Arm	OS36	OS48	OS60	Reference
Impower 110	C	26 %	22 %	-	Jassem et al. 2021 [23]
CheckMate 227	E	33 %	28 %	24 %	Hellman et al. 2019 [24], Brahmer et al. 2023 [25]
CheckMate 227	C	22 %	18 %	14 %	Hellman et al. 2019 [24], Brahmer et al. 2023 [25]
KEYNOTE-024	E	44 %	36 %	32 %	Reck et al. 2021 [26]
KEYNOTE-024	C	25 %	20 %	16 %	Reck et al. 2021 [26]
KEYNOTE-189	E	31 %	24 %	19 %	Garassino et al. 2023 [27]
KEYNOTE-189	C	17 %	14 %	11 %	Garassino et al. 2023 [27]
KEYNOTE-407	E	30 %	22 %	18 %	Novello et al. 2023 [28]
KEYNOTE-407	C	19 %	12 %	10 %	Novello et al. 2023 [28]
CheckMate 9LA	E	27 %	-	-	Paz-Ares et al. 2022 [29]
CheckMate 9LA	C	19 %	-	-	Paz-Ares et al. 2022 [29]
Melanoma trials:					
CA184-024	E	21 %	19 %	18 %	Maio et al. 2015 [30]
CA184-024	C	12 %	10 %	9 %	Maio et al. 2015 [30]
CheckMate 066	E	51 %	44 %	39 %	Robert et al. 2020 [31]
CheckMate 066	C	22 %	18 %	17 %	Robert et al. 2020 [31]
UC trials:					
KEYNOTE-045	E	21 %	17 %	-	Fradet et al. 2019 [32], Balar et al. 2022 [33]
KEYNOTE-045	C	11 %	10 %	-	Fradet et al. 2019 [32], Balar et al. 2022 [33]

C: Control; E: Experimental; OS X: Landmark OS at X months



8.6 Ansøgers tilgang til beregning af den relative mortalitetsrisiko

Ansøger tilgang til beregning af den relative mortalitetsrisiko vha. følgende tre trin:

- Først estimeres den betingede mortalitetsratio i tidsintervallerne (36 - 48 mdr. og 48 - 60 mdr.) i hvert studie. Den betingede mortalitetsratio beregnes som forskellen mellem overlevelseshraten ved tiden $t + 12$ og overlevelseshraten ved tiden t , divideret med overlevelseshraten ved tiden t .
- På baggrund af de estimerede betingede mortalitetsratioer i hvert tidsinterval udregnes for hvert tidsinterval den gennemsnitlige betingede mortalitetsratio på tværs af studierne.
- Herefter estimeres den relative mortalitetsrisiko i forhold til den alderssvarende danske befolkning ved at tage den gennemsnitlige betingede mortalitetsratio for hvert tidsinterval divideret med den danske befolknings aldersspecifikke mortalitetsrate.

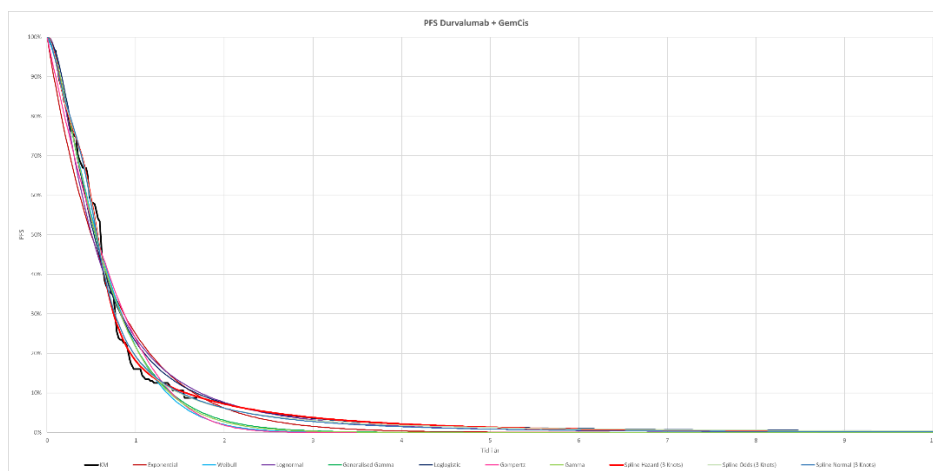
8.7 Ansøgers beregning af OS-raten ved forskellige tidspunkter

Ansøger estimerer OS-raten ved tiden t ved bruge af formelen:

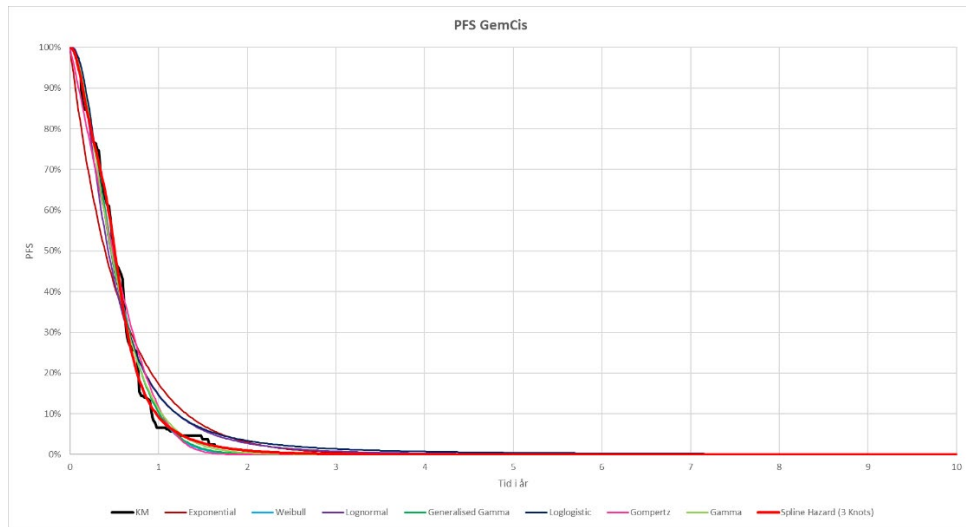
$$P(i \text{ live})_t = P(i \text{ live})_{t-1} \cdot (1 - \lambda(a + t))^X$$

Hvor $P(i \text{ live})_t$ er andel patienter i live til tiden t , $\lambda(a + t)$ er baggrunds dødeligheden for personer med alderen $(a+t)$ og X afhængig af tidspunktet, er enten en af de to relative mortalitetsrisikoer eller en af de to SMR'er.

8.8 Ekstrapolerede PFS-kurver



Figur 20. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for durvalumab + GemCis i ansøgers analyse. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO august 2021.



Figur 21. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for GemCis i ansøgers analyse. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO august 2021.

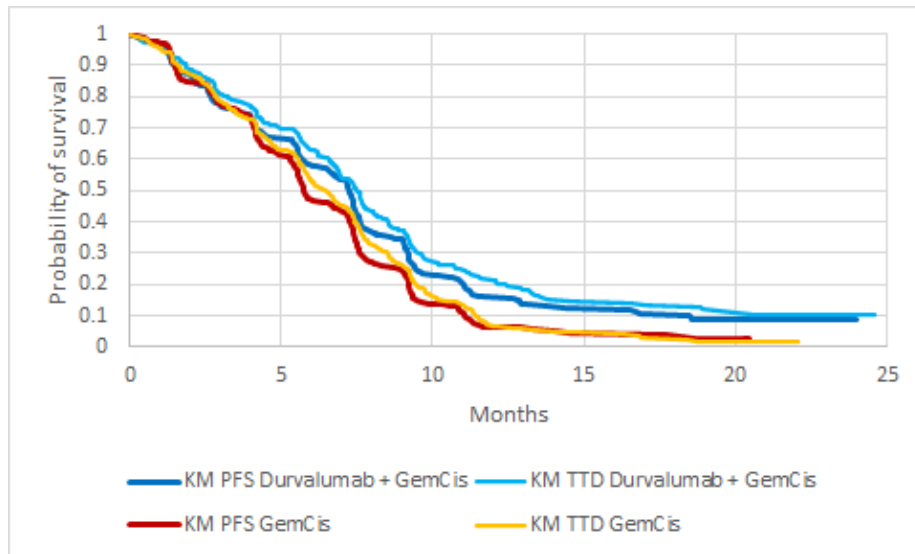
Tabel 24. Ansøgers estimeret PFS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller

Fordeling	Durvalumab + GemCis				Gnm PFS	GemCis				Gnm PFS
	12 mdr (%)	24 mdr (%)	36 mdr (%)	48 mdr (%)		12 mdr (%)	24 mdr (%)	36 mdr (%)	48 mdr (%)	
TROPAZ-1*	16,0	-	-	-	-	6,6	-	-	-	-
Exponential	25	6	2	0	8,6	17	3	1	0	6,8
Weibull	22	2	0	0	8,1	10	0	0	0	6,5
Log-normal	24	8	3	2	9,6	15	3	0	0	7,1
Generalised Gamma	22	3	0	0	8,2	11	0	0	0	6,5
Log-logistic	23	8	4	2	10,4	15	3	1	1	7,7
Gompertz	24	2	0	0	8,0	12	0	0	0	6,4
Gamma	22	3	0	0	8,1	11	0	0	0	6,5
Spline on hazard (3 knuder)	18	7	4	2	9,8	9	1	0	0	6,6

Note: Alle estimater er baseret på DCO august 2021 og er ikke *half-cycle corrected*; *DCO: August 2021 ; Gnm = Gennemsnitlig; Mdr = Måneder

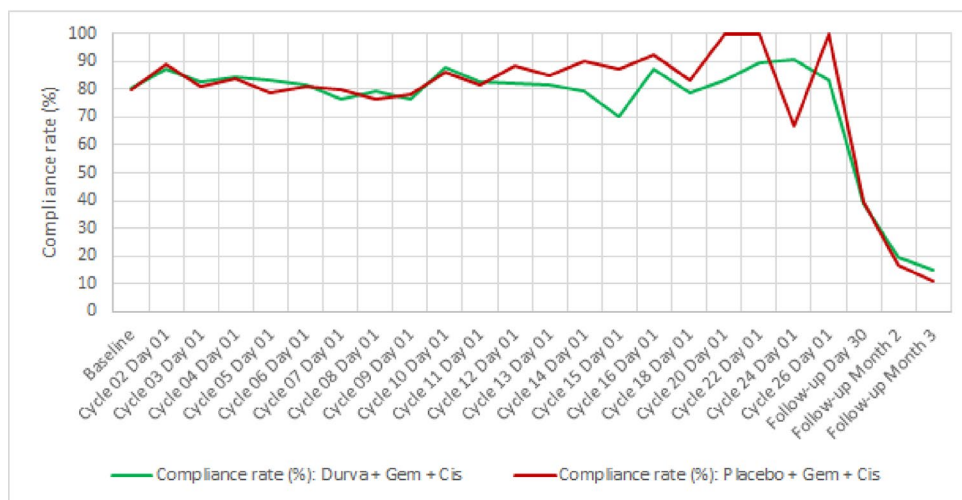


8.9 KM for PFS og TTD



Figur 22. Observerede KM-kurver for PFS og TTD for durvalumab + GemCis og GemCis (DCO august 2021)

8.10 EQ-5D-5L-besvarelserne



Figur 23. Compliance til besvarelse af EQ-5D-5L-spørgeskemaet i TOPAZ-1-studiet



8.11 Efterfølgende behandling

Tablet 25. Efterfølgende behandling i ansøgers analyse

Lægemiddel kategorier	DUR + GemCis	GemCis	Behandlingsvarighed (mdr.) / kilde	Omkostninger
Andel, 2.L*	50,7 %	53,8 %		
Fluorouracil kombinationer	47 %	43 %	1,9 / ABC-06 (FLOFOX) [17] og Caprica et al. 2019 (FOLFORI) [34]	Gennemsnit af FOLFOX og FOLFIRI
Platinum baseret kemoterapi	28 %	22 %	4,67 / TOPAZ-1 [2]	Antages samme som GemCis
Gimeracil/oteracil /tegafu	11 %	13,5 %	2,5 / Inoue et al. 2021 [35]	Pris på gimeracil/oteracil/tegafu
Capecitabin + platinum-baserede kombinationer	14 %	15 %	4,67 / Antages det samme som platinum kemoterapi	Pris på capecitabin + oxaliplatin
Immunterapier	1 %	7 %	3,72 / Gennemsnit af behandlingsvarighed med pembrolizumab i 2.L. i TOPAZ-1 og medianen af nivolumab fra Kim et al. 2020 [36]	Gennemsnit af prisen på pembrolizumab og nivolumab
Andel, 3.L*	19,6 %	24,4 %		
Fluorouracil kombinationer	50 %	38 %	1,9 / #	#
Platinum-baseret kemoterapi	22 %	18 %	4,67 / #	#
Gimeracil/oteracil /tegafu	8 %	15 %	2,5 / #	#
Capecitabin + platinum-baserede kombinationer	12 %	19 %	4,67 / #	#
Immunterapier	8 %	11 %	1,77 / Gennemsnit af behandlingsvarighed for pembrolizumab og nivolumab i 3.L i TOPAZ-1	#

DUR: Durvalumab; X.L = X. linjebehandling; # Samme som for samme lægemiddelkategori i 2.L.; *ud af dem, som har modtaget hhv. 1. og 2. linjebehandling



8.12 PSA

Tabel 26. Oversigt over parametre inkluderet i probabilistiske følsomhedsanalyse

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
PFS, OS and TTD	Inclusion in PSA based on Cholesky decomposition
Age	Normal
Discount rate costs	Beta
Discount rate outcomes	Beta
Male proportion	Beta
Height	Normal
Weight	Normal
Creatinine	Normal
Body surface area	Normal
Utility: PFS and PPS	Beta
Frequency of adverse events	Beta
Disutility	Beta
RDI	Beta
Healthcare resource use 1L, 2L, 3L and off treatment	Gamma
Proportion of patients receiving 2L subsequent therapy	Beta
Duration in 2L	Normal
Proportion of patients receiving 2L subsequent therapy	Beta
Duration in 3L	Normal

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk