

Medicinrådets anbefaling
vedrørende nivolumab i
kombination med ipilimumab
og begrænset kemoterapi til
førstelinjebehandling af
uhelbredelig ikke-småcellet
lungekræft

Anbefaling



Dokumentoplysninger

Godkendt 15. juni 2022

Dokumentnummer 144798

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i kombination med kemoterapi

Indikation Førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk ikke-småcellet lungecancer uden sensibiliserende EGFR-mutation eller ALK-translokation

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb

ATC-kode L01XC17
L01XC11

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 4. januar 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 23. marts 2021

Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information Efter dag 0 har der været løbende dialog mellem Medicinerådet og ansøger, både på baggrund af supplerende information sendt af ansøger samt spørgsmål sendt fra Medicinerådets sekretariat.

Vurderingsrapporten blev sendt til kommentering hos ansøgende virksomhed den 22. september 2021, og ansøger indsendte sine bemærkninger til vurderingen den 1. oktober 2021.

På baggrund af ansøgers bemærkninger blev det vurderet hensigtsmæssigt at ændre vurderingen i forhold til fokus på patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %.

Den planlagte rådsbehandling af sagen den 27. oktober 2021 blev udskudt, og i perioden oktober-december 2021 pågik der løbende dialog med ansøger om de kliniske data og den sundhedsøkonomiske model.



Sagsbehandling

Den 16. december 2021 bad Medicinrådet ansøger om at opdatere sin ansøgning med data med længere opfølgningstid, hvilket blev modtaget den 14. februar og den 4. og 8. marts 2022.

I perioden januar-marts 2022 har der været løbende dialog med ansøger vedr. ansøgningen og den sundhedsøkonomiske model.

Supplerende information fra ansøger modtaget

Løbende – se ovenfor

Udkast til rapport sendt til Amgros og ansøger

11. maj 2022

Rådets anbefaling

15. juni 2022

Sagsbehandlingstid

64 uger og 1 dag (449 dage)

Fagudvalg

Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi som førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft til patienter med planocellulær lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %. Anbefalingen omfatter patienter, som er i god almen tilstand (performancestatus 0-1).

Medicinerådet vurderer, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med nuværende standardbehandling med platinbaseret kemoterapi. Behandlingen er dog også forbundet med en øget risiko for alvorlige immunrelaterede bivirkninger, fx betændelse i tyktarmen eller leveren. Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er betydeligt dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medicinerådet vurderer dog samlet set, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt. Nivolumab bør doseres vægtafhængigt.

Medicinerådet opfordrer til, at der foretages systematisk indsamling af relevante effektdata for patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %, der sættes i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi.

Medicinerådet **anbefaler ikke** nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi som førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft til patienter med ikke-planocellulær lungekræft (uafhængigt af PD-L1-ekspression) og patienter med planocellulær lungekræft og PD-L1-ekspression \geq 1 %.

På det nuværende datagrundlag kan Medicinerådet ikke konkludere, om der er forskel i effekten af behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi i forhold til den nuværende standardbehandling. Samtidig er Medicinerådet bekymret for den øgede risiko for alvorlige immunrelaterede bivirkninger sammenlignet med de behandlinger, patienterne får i dag.

Medicinerådet vurderer derfor, at det ikke har været relevant at beregne omkostningerne ved at indføre kombinationsbehandlingen som mulig standardbehandling til disse patienter.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved brug af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjebehandling af metastatisk/uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.

Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb. Effekten og sikkerheden ved brug af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er sammenlignet med pembrolizumab alene, pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi eller platinbaseret kemoterapi alene, som er de medicinske behandlinger, patienterne får i dag.

Ikke-småcellet lungekræft

Ca. 4.800 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1], heraf har 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (*non-small cell lung cancer* (NSCLC)). Kønsfordelingen er meget lige, og patienternes mediane alder var 71 år i 2017 [2].

NSCLC inddeles i to populationer på baggrund af vævstype (histologi): planocellulære og ikke-planocellulære tumorer. Det estimeres, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer, og at ca. 75 % har ikke-planocellulære tumorer.

Sygdommen har en relativt dårlig prognose, og i 2020 var 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft, uanset stadie, 55,9 %, mens 5-årsoverlevelsen var 18,2 % [2]. Metastatisk eller lokalt udbredt sygdom anses som uhelbredelig, og behandlingsmålet er livsforlængelse og symptomlindring.

Nivolumab i kombination med ipilimumab og to cykler kemoterapi

Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er en kombination af behandling med to checkpoint-hæmmere (anti-PD-1 og anti-CTLA-4) og kemoterapi.

Kombinationsbehandlingen gives som intravenøs infusion, og den anbefalede dosis er 360 mg nivolumab hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uge og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge. Efter to cykler af kemoterapi fortsættes behandling med 360 mg nivolumab hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uge.

Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression (forværring af sygdom), uacceptabel toksicitet eller maksimalt op til 24 måneder hos patienter uden sygdomsprogression.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft kan få forskellige typer behandling afhængigt af tumorkarakteristika. Den nuværende behandling i Danmark for patienter med ikke-småcellet lungekræft uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutationer er baseret på PD-L1-ekspression, og om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær, og er beskrevet i [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og](#)



[behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#) [3].

I gældende behandlingsvejledning inddeles patienterne i seks populationer på baggrund af, om tumoren er planocellulær eller ikke-planocellulær, og om mængden af overfladeproteinet *Programmed-Death-Ligand 1* (kaldet PD-L1-ekspression) er $< 1\%$, $\geq 1 - < 50\%$ eller $\geq 50\%$.

I Danmark behandles patienterne i de seks populationer i dag enten med checkpoint-hæmmere som monoterapi, pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi eller med platinbaseret kemoterapi alene. De enkelte kemoterapiregimer afhænger af, om patienten har planocellulær eller ikke-planocellulær lungekræft og patientens almentilstand.

Effekt og sikkerhed

Ansøger har indleveret dokumentation for effekten og sikkerheden af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi fra et ublindt, randomiseret klinisk studie, hvor kombinationsbehandlingen er sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Patienterne i studiet havde uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og var EGFR- og ALK-negative, og de var ikke tidligere behandlet for deres uhelbredelige sygdom.

Den nye kombinationsbehandling er kun undersøgt direkte mod dansk standardbehandling i én af populationerne (patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression $< 1\%$). For de andre populationer har ansøger indsendt indirekte komparative analyser, hvor den nye behandling sammenlignes med gældende dansk standardbehandling.

Medicinerådet har væsentlige forbehold for sammenligneligheden af de inkluderede studier i de indirekte analyser. Resultaterne fra de indirekte analyser er derfor behæftet med væsentlig usikkerhed på grund af de kliniske studiers forskelligheder.

Resultater

Patienter med ikke-planocellulær NSCLC (uafhængigt af PD-L1-ekspression) og patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$

Medicinerådet finder ikke, at ansøger har dokumenteret, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er lige så godt som eller bedre end nuværende standardbehandling. Dette skal ses i lyset af, at bivirkningsprofilen ved behandling med dobbelt-immunterapi er mere belastende for patienterne, hvorfor behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi i Medicinerådets perspektiv ikke forekommer at være et ligeværdigt eller bedre behandlingsalternativ til nuværende standardbehandling til patienter med uhelbredelig NSCLC i Danmark.



Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

For patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % er effekt og sikkerhed undersøgt i det direkte sammenlignende studie, CheckMate 9LA. Efter minimumsopfølgningstid for samlet overlevelse på 24,4 måneder viste studiet, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi giver længere samlet og progressionsfri overlevelse sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, se nedenstående tabel. Effekten af platinbaseret kemoterapi er lavere i studiet, end man vil forvente i dansk klinisk praksis hos patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %. Derudover er patientpopulationens størrelse lille (36 patienter i hver arm) i studiet, hvilket giver ophav til usikkerhed. Derfor har Medicinrådet perspektiveret vurderingen ved også at inddrage data på ITT-populationen i vurderingen.

Studie	CheckMate 9LA – planocellulær, PD-L1 < 1 %	
Intervention	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi
N	36	36
	Samlet overlevelse	
Median OS, måneder (95 % CI)	15,3 (9,9; 22,2)	8,0 (6,6; 11,5)
HR (95 % CI)	0,48 (0,28; 0,81)	
OS-rate, 1 år	61 %	31 %
OS-rate, 2 år	33 %	11 %
	CheckMate 9LA – ITT	
Intervention	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi
N	361	358
	Samlet overlevelse	
Median OS, måneder (95 % CI)	15,8 (13,9; 19,7)	11,0 (9,5; 12,7)
HR (95 % CI)	0,72 (0,61; 0,86)	
OS-rate, 1 år	63 %	47 %
OS-rate, 2 år	38 %	26 %

Kombinationsbehandling giver også væsentlig flere alvorlige bivirkninger (RR: 1,28 (1,08; 1,52) for grad 3-5 bivirkninger) og bivirkninger, som ledte til behandlingsophør (RR: 2,66 (1,78; 3,96) sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Overordnet vurderes bivirkningsprofilen for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi at være mere belastende end nuværende standardbehandling med platinbaseret kemoterapi.

Hvad angår livskvalitet, er det ikke dokumenteret, at der er forskel i livskvalitet mellem de to undersøgte behandlinger.

Omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser

Til patienter med ikke-planocellulær NSCLC (uafhængigt af PD-L1-ekspression) og patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 1 % har Medicinrådet ikke



vurderet omkostningseffektivitet eller budgetkonsekvenser, da det ikke er dokumenteret, at behandlingen er lige så god eller bedre end den nuværende standardbehandling i Danmark (checkpoint-hæmmere som monoterapi og pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi). For disse patienter vurderer Medicinrådet derfor, at den økonomiske analyse ikke vil få betydning for, om kombinationsbehandlingen anbefales.

For patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % har ansøger indsendt en *cost-utility*-analyse, der sammenligner nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi med platinbaseret kemoterapi. I analysen er det muligt at tage udgangspunkt i effekt- og livskvalitetsdata fra hhv. ITT-populationen eller den relevante subpopulation i CheckMate 9LA-studiet.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Medicinrådets hovedanalyse tager udgangspunkt i effektdata fra patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %. Medicinrådet bemærker dog, at analysen er forbundet med usikkerhed, idet det vurderes, at effekten i kemoterapiarmen er underestimeret relativt med dansk klinisk praksis og på grund af den lille patientpopulation i studiet. Derfor laves der en følsomhedsanalyse, som tager udgangspunkt i data for patienter i ITT-populationen, der modtog platinbaseret kemoterapi. Omkostningseffektiviteten ligger sandsynligvis et sted imellem de to analyser.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). Resultaterne er præsenteret i Tabel 1.

De væsentligste usikkerheder behæftet med resultaterne – dvs. de usikkerheder, der har størst betydning for variation af den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) i de udførte følsomhedsanalyser – vedrører estimering af effekten af platinbaseret kemoterapi og langtidsoverlevelsen ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi. Når effekten af platinbaseret kemoterapi estimeres på baggrund af data fra kemoterapiarmen i ITT-populationen, mens alle andre antagelser holdes konstante ift. hovedanalysen, vurderes ICER at være ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Den primære årsag til, at ICER-estimatet øges i denne følsomhedsanalyse, er, at den inkrementelle QALY mellem interventionerne reduceres fra 0,83 QALY (hovedanalysen) til 0,51 QALY.

I de følsomhedsanalyser, hvor langtidsoverlevelsen for nivolumab i kombination med ipilimumab justeres til andre klinisk plausible scenarier end det anvendte i hovedanalysen, estimeres en ICER, der befinder sig i spændet mellem ca. [REDACTED] og ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

På omkostningssiden er de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for nivolumab og ipilimumab. Lægemiddelomkostningerne er baseret på den gennemsnitlige behandlingstid for patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fra CheckMate 9LA-studiet.



Table 0.1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	████████	████████	████████
Totale leveår	2,20	1,09	1,11
Totale QALY	1,54	0,71	0,83
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)		Beregnet med AIP: 537.206	Beregnet med SAIP: ██████████
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 719.924	Beregnet med SAIP: ██████████

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi som muligt standardbehandling til NSCLC-patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % vil være ca. ██████████ DKK i år 5, hvor omkostningerne er stabiliseret, sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 7,0 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 12 patienter om året.



Indholdsfortegnelse

Opsummering	4
Begreber og forkortelser	13
1. Baggrund	15
1.1 Om vurderingen	15
1.2 Ikke-småcellet lungekræft	15
1.3 Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	16
1.4 Nuværende behandling	17
2. Effekt og sikkerhed	18
2.1 Litteratursøgning	18
2.2 Kliniske studier	19
2.2.1 CheckMate 9LA	22
2.2.2 KEYNOTE-189	23
2.2.3 KEYNOTE-407	24
2.2.4 KEYNOTE-024	25
2.2.5 KEYNOTE-042	25
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål	26
2.3.1 Population	29
2.3.2 Intervention	32
2.3.3 Komparator	33
2.3.4 Effektmål	35
2.4 Medicinrådets samlede vurdering til population 1-5	35
2.5 Sammenligning af effekt og sikkerhed, population 6 (patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %)	36
2.5.1 Analysemetode for sammenligning af effekt	36
2.5.2 Samlet Overlevelse (<i>Overall Survival</i> (OS))	36
2.5.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)	44
2.5.4 Livskvalitet ved EQ-VAS og LCSS	47
2.5.5 Sammenligning af sikkerhed	48
2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	49
3. Sundhedsøkonomisk analyse	50
3.1 Analyseperspektiv	50
3.2 Model	50
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	51
3.4 Omkostninger	53
3.4.1 Lægemedelomkostninger	53
3.4.2 Hospitalsomkostninger	55
3.4.2.1 Helbredstilstandsspecifikke omkostninger	55



3.4.2.2	Monitoreringsomkostninger.....	56
3.4.2.3	Administrationsomkostninger	57
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	57
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	58
3.4.5	Patientomkostninger	59
3.4.6	Terminale omkostninger.....	59
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	59
3.6	Resultater.....	60
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	60
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	61
4.	Budgetkonsekvenser.....	64
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	64
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	65
5.	Diskussion	66
6.	Referencer.....	68
7.	Sammensætning af fagudvalg	72
8.	Versionslog.....	74
9.	Bilag 1	75
9.1	Igangværende studier, som undersøger effekt og sikkerhed af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi.....	75
10.	Bilag 2	77
10.1	Sammenligning af effekt og sikkerhed, population 1-5	77
10.1.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	77
10.1.2	Population 1 og 2: Patienter med PD-L1-ekspression \geq 50 % og uafhængigt af histologi	79
10.1.2.1	Sammenligning af effekt.....	79
10.1.2.2	Sammenligning af sikkerhed.....	81
10.1.3	Population 3 og 4: Patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 50 %.....	82
10.1.3.1	Sammenligning af effekt.....	82
10.1.3.2	Sammenligning af sikkerhed.....	83
10.1.4	Population 5: Patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression \geq 1 % og < 50 %	84
10.1.4.1	Sammenligning af effekt.....	84
10.1.4.2	Sammenligning af sikkerhed.....	85
10.1.5	Supplerende naive ikke-statistiske sammenligninger for population 3-5.....	86
10.1.6	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger, population 1-5	88



10.2	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	92
11.	Bilag 3	93
11.1	Efterfølgende behandlinger	93
12.	Bilag 4	94
12.1	CheckMate 227	94
13.	Bilag 5	97
13.1	Konstruerede kurver til ekstern validering	97
14.	Bilag 6	98
14.1	Hazard plots for OS, CheckMate 9LA	98
14.2	Hazard plots for PFS, CheckMate 9LA	100
15.	Bilag 7	102
15.1	Tidspunkter for indsamling af HRQoL-data i CheckMate 9LA-studiet	102
16.	Bilag 8	105
16.1	HRQoL-analyse	105
17.	Bilag 9	106
17.1	Kaplan-Meier-kurve for PFS fra CheckMate 9LA	106
18.	Bilag 10	107
18.1	Sandsynlighedsfordelinger anvendt i den probabilistiske følsomhedsanalyse	107



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 72.



Begreber og forkortelser

ALK:	Anaplastisk lymfom kinase
AUC:	<i>Area under the curve</i> (areal under kurven)
CM9LA:	CheckMate 9LA (klinisk studie)
DoT:	<i>Duration of treatment</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life</i> (spørgeskema til at vurdere livskvalitet hos patienter med kræft)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
DOR:	<i>Duration of response</i> (responsvarighed)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KN:	<i>KEYNOTE</i> (klinisk studie)
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed-Death-Ligand 1</i>
PFS:	<i>Progressionsfri overlevelse</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PRO:	<i>Patient reported outcome</i>
PS:	<i>Performance status</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)



- RR:** Relativ risiko
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- TNM:** *Tumor, Node, Metastasis* (klassifikation for lungekræft)
- TRAE:** *Treatment-related adverse events*



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk/uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft uden ALK-translokation og aktiverende EGFR-mutation.

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

Bristol Myers Squibb fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 6. november 2020.

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

1.2 Ikke-småcellet lungekræft

Ca. 4.800 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,4]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (*non-small cell lung cancer* (NSCLC)) [5]. NSCLC inddeles i planocellulære og ikke-planocellulære tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer, og at ca. 75 % har ikke-planocellulære tumorer.

Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (fx andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jf. *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASCL) *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 8, men ofte er tidligere epidemiologiske data relateret til version 7. I henhold til version 7 har patienter med spredning til mediastinale lymfeknuder stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

I slutningen af 2019 levede knap 13.500 personer med lungekræft i Danmark, og årligt dør ca. 3.600 personer af lungekræft [1]. Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) og Dansk Lunge Cancer Registers (DLCR) seneste årsrapport for danske patienter med lungekræft viser, at 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft, uanset stadie, i 2020 var 55,9 %, mens 5-årsoverlevelsen var 18,2 % [2]. Der er altså tale om en sygdom med en



relativt dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnosetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og livsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængigt af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod (i dansk klinisk praksis drejer det sig om aktiverende *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)-mutationer og anaplastisk lymfom kinase (ALK)-translokationer), er en såkaldt targeteret behandling første valg. Ellers vælges behandlingen ud fra, om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær, og mængden af overfladeproteinet *Programmed-Death-Ligand 1* (kaldet PD-L1-ekspression).

Den store mængde af mutationer, der ses i lungekræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid kan kræftcellerne afværge disse angreb vha. PD-L1. Det interagerer med *Programmed Death-1* (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. Mængden af PD-L1 varierer fra tumor til tumor og kan desuden variere inden for den enkelte tumor. Der er udviklet lægemidler i form af monoklonale antistoffer, der kan mindske PD-L1's hæmmende effekt på immunsystemet. De kaldes checkpoint-hæmmer-immunterapi.

PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6]. PD-L1-ekspression indgår i EMAs indikation for flere lægemidler i kategorien checkpoint-hæmmer-immunterapi og har betydning for valg af behandling til patienter med uhelbredelig NSCLC i Danmark [7].

1.3 Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi

Nivolumab i kombination med ipilimumab og to cykler af platinbaseret kemoterapi (herefter betegnet som nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi, nivo/ipi/kemo eller kombinationsbehandlingen) er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-småcellet lungecancer uden sensibiliserende EGFR-mutation eller ALK-translokation.

Kombinationsbehandlingen gives som intravenøs infusion, og den anbefalede dosis er 360 mg nivolumab hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uge og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge. Efter to cykler af kemoterapi fortsættes behandling med 360 mg nivolumab hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uge. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt op til 24 måneder hos patienter uden sygdomsprogression.

Kombinationen har ikke indikation til andre sygdomme, men nivolumab, ipilimumab og platinbaseret kemoterapi har i monoterapi eller i kombination med andre lægemidler et bredt indikationsområde.



1.4 Nuværende behandling

Den nuværende standardbehandling for førstelinjebehandling af NSCLC er beskrevet udførligt i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af NSCLC-vers. 1.2 \(medicinraadet.dk\)](#) [8] og fremgår af Tabel 1.1.

Tabel 1.1. Gældende standardbehandling ved behandling af voksne patienter med uhelbredelig planocellulær eller ikke-planocellulær NSCLC, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling

PD-L1-ekspression	Planocellulær histologi	Ikke-planocellulær histologi
≥ 50 %	Population 1 og 2 Checkpoint-hæmmere pembrolizumab, atezolizumab eller cemiplimab Af relevans for denne vurdering: Pembrolizumab monoterapi 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge. Behandling fortsættes til progression eller intolerable bivirkninger, i maks. 2 år. Ca. 160 patienter årligt har planocellulær, og 390 patienter årligt har ikke-planocellulær histologi*	
≥ 1 % og < 50 %	Population 5 Pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge i kombination med carboplatin og et taxan Ca. 160 patienter årligt	Population 3 og 4 Pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge i kombination med carboplatin og pemetrexed Ca. 390 patienter årligt i hver population
< 1 %	Population 6 Carboplatin i kombination med enten vinorelbin, gemcitabin eller paclitaxel Ca. 160 patienter årligt	

*Patientantal er estimeret på baggrund af den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe og Dansk Lunge Cancer Register [2]. Der diagnosticeres omkring 2.300 patienter med ikke-planocellulær NSCLC og omkring 930 patienter med planocellulær NSCLC i Danmark hvert år. Ca. halvdelen af disse patienter vil have uhelbredelig sygdom, og patienterne fordeles nogenlunde jævnt mellem de tre grupper af PD-L1-ekspression.

Jf. Tabel 1.1 opdeles patienterne i seks populationer på baggrund af tumorhistologi (planocellulær og ikke-planocellulær) og PD-L1-ekspression (inddelt med grænser på 1 % og 50 %). Patienterne behandles enten med checkpoint-hæmmer-immunterapi som monoterapi, i kombination med platinbaseret kemoterapi eller alene med platinbaseret kemoterapi. Valg af kemoterapiregime afhænger af tumorhistologi.

Patienter med planocellulær NSCLC adskiller sig på en række parametre fra patienter med ikke-planocellulær NSCLC, fx hvad angår tidligere/nuværende rygning, komorbiditet, alder og tumorens molekulære karakteristika. Fx ses mutationer i ALK og EGFR sjældent hos patienter med planocellulær NSCLC [9]. Overordnet kendetegnes patienter med planocellulær lungekræft ofte af væsentlig komorbiditet og dårligere almentilstand end patienter med ikke-planocellulær lungekræft [9].

I januar 2021 anbefalede Medicinrådet pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %, men ikke til patienter med PD-L1-ekspression < 1 % [10]. Her blev det estimeret, at ca. 120 patienter i hver population vil være kandidater til kombinationsbehandlingen, da patienter i



performancestatus 2, eller som har kontraindikation til immunterapi, ikke vil komme i betragtning. Klinisk erfaring har sidenhen vist, at ret få patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ tilbydes pembrolizumab i kombination med kemoterapi, da langt de fleste patienter vurderes ikke at kunne tåle behandlingen pga. den belastende bivirkningsprofil. Det vurderes, at maks. 12 patienter om året med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ er i god nok tilstand til at modtage pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det forventes, at et lignende antal patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspresion $< 1\%$ vil være kandidater til behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk søgning, som Medicinrådet finder tilfredsstillende. Ansøgers kriterier for udvælgelse af relevante studier var begrænset til randomiserede kliniske studier, som undersøgte behandlinger godkendt i Danmark, og hvor komparatorarmen i studierne involverede platinbaseret kemoterapi.

Af Tabel 2.1 fremgår de studier, som ansøger inddrager i analyserne vedrørende effekt og sikkerhed. Medicinrådet finder, at de inkluderede studier er relevante for vurderingen, og at det på trods af de forbehold, som er nævnt i afsnit 2.4, for nuværende er det bedst egnede datagrundlag for analyserne.



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tablet 2.1. Oversigt over de inkluderede studier, som anvendes i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT- nummer]	Design	Population	Intervention	Komparator	Primære effekt mål	Sekundære effekt mål	Anvendes til sammenligning af	Kilder
CheckMate 9LA [03215706]	Ublindet randomiseret fase 3-studie, multicenter	Behandlingsnaive patienter med uhelbredelig NSCLC, uafhængigt af PD-L1-ekspression og histologi	Nivolumab i kombination med ipilimumab og kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	OS i ITT- populationen	PFS og ORR i ITT- populationen OS, PFS og ORR hos patienter baseret på PD-L1-ekspresion og tumorcellemutationer	- Platinbaseret kemoterapi - Pembrolizumab + platinum + pemetrexed - Pembrolizumab + carboplatin + (nab) paclitaxel - Pembrolizumab monoterapi	Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021 [11] Reck et al. ESMO OPEN 2021 [12]
KEYNOTE 024 [02142738]	Ublindet randomiseret fase 3-studie, multicenter	Behandlingsnaive PD-L1-positive patienter med stadium IV NSCLC	Pembrolizumab	Platinbaseret kemoterapi	PFS	OS, ORR	CheckMate 9LA vs. pembrolizumab monoterapi	Reck et al. N Engl J Med 2016 [13] Reck et al. J Clin Oncol 2019 [14] Brahmer et al. Ann Oncol 2020 [15]



Studienavn [NCT- nummer]	Design	Population	Intervention	Komparator	Primære effekt mål	Sekundære effekt mål	Anvendes til sammenligning af	Kilder
KEYNOTE 042 [02220894]	Ublindet randomiseret fase 3-studie, multicenter	Behandlingsnaive PD-L1-positive patienter med uhelbredelig eller metastatisk NSCLC	Pembrolizumab	Platinbaseret kemoterapi	OS	PFS, ORR, sikkerhed	CheckMate 9LA vs. pembrolizumab monoterapi	Mok et al. Lancet 2019 [16] Mok et al. Ann Oncol 2019 [17]
KEYNOTE 189 [02578680]	Dobbeltblindet, randomiseret fase 3-studie, multicenter	Behandlingsnaive patienter med uhelbredelig NSCLC, uafhængigt af PD-L1- ekspression	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	PFS, OS	ORR, DoR, sikkerhed	CheckMate 9LA vs. pembrolizumab + platinum + pemetrexed	Gandhi et al. N Engl J Med. 2018 [18] Gadgeel et al. J Clin Oncol 2020 [19] Rodriguez-Abreu et al. Annal Oncol 2021 [20]
KEYNOTE 407 [02775435]	Dobbeltblindet, randomiseret fase 3-studie, multicenter	Patienter med metastatisk planocellulær NSCLC uafhængigt af PD-L1-niveau	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	PFS, OS	ORR, DoR sikkerhed	CheckMate 9LA vs. Pembrolizumab + carboplatin + (nab) paclitaxel	Paz-Ares et al. N Engl J Med 2018 [21] Paz-Ares et al. J Thorac Oncol 2020 [22]

Ud over studierne i Tabel 2.1 har ansøger inkluderet studiet CheckMate 227 [23] i ansøgningen. Studiet inddrages af ansøger til ekstrapolering ved sammenligningen med platinbaseret kemoterapi og til vurderingen af sikkerhed. CheckMate 227 er et randomiseret fase 3-studie, som undersøger behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi eller nivolumab monoterapi over for platinbaseret



kemoterapi hos patienter med uhelbredelig NSCLC. Medicinrådet inddrager ikke data fra CheckMate 227 i vurderingen af effekt, men inkluderer studiet til ekstrapolering af OS og PFS i den sundhedsøkonomiske model, se yderligere detaljer i afsnit 2.5.2 og 2.5.3.

En liste over igangværende studier, som undersøger effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til patienter med NSCLC, fremgår af Bilag 1.



2.2.1 CheckMate 9LA

CheckMate 9LA er et ublindet, multicenter, randomiseret fase 3-studie, som sammenligner behandling med nivo/ipi/kemo med platinbaseret kemoterapi alene som førstelinjebehandling til patienter med uafhængigt af PD-L1-ekspression og histologi.

Studiet inkluderede 719 patienter, som var randomiseret 1:1 til behandling med enten nivolumab 360 mg hver 3. uge + ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uge + histologibaseret kemoterapi hver 3. uge i op til to cykler eller histologibaseret kemoterapi hver 3. uge i op til fire cykler. Behandling fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller afslutning af studiet (maks. 2 års behandling med immunterapi). Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt.

I hver arm blev patienterne stratificeret i forhold til tumorhistologi (plano- vs. ikke-planocellulær) og PD-L1-ekspression (< 1 % vs. ≥ 1 %) samt køn.

Kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær histologi bestod af pemetrexed (500 mg/m²) + cisplatin (75 mg/m²) eller carboplatin (AUC5 eller 6) hver 3. uge (i 2 eller 4 cykler), og patienter i kontrolarmen med stabil sygdom eller med respons efter 4 cykler af kemoterapi kunne fortsætte med pemetrexed som vedligeholdelse.

Kemoterapi til patienter med planocellulær histologi bestod af carboplatin (AUC6) + paclitaxel (200 mg/m²) hver 3. uge (i 2 eller 4 cykler). Vedligeholdelsesbehandling var ikke tilladt i denne population.

Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (*overall survival* (OS)) i ITT-populationen. De sekundære endepunkter var progressionsfri overlevelse (*progression-free survival* (PFS)) og objektiv responsrate (ORR) for nivo/ipi/kemo vs. platinbaseret kemoterapi og OS, PFS og ORR hos patienter baseret på PD-L1-ekspresion og tumorcellemutationer. Alle effektanalyser blev foretaget på ITT-populationen.

Studiets minimumopfølgningstid er 24,4 måneder for OS (23,3 måneder for øvrige effektmål), og medianopfølgningstiden er 30,7 måneder.

Vurdering af baselinekarakteristika og overførbarehed til dansk klinisk praksis

Medicinerådet vurderer, at der ikke er relevante forskelle mellem de to arme i studiet, og at studiepopulationen ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation, hvad angår de angivne baselinekarakteristika.

Medicinerådet bemærker, at den mediane behandlingstid i komparatorarmen (ITT-populationen) er angivet som 2,5 måneder (0-34,5), mens den er 6,1 (0-24,4) måneder for patienter i interventionsgruppen [12]. Medicinerådet vurderer, at behandlingstiden i komparatorarmen ser ud til at være kortere, end hvad man forventer i dansk klinisk praksis, hvilket muligvis skyldes studiedesign. Det gælder især for patienter med ikke-planocellulær histologi, som udgør ca. 70 % af ITT-populationen. 74,5 % af patienterne i komparatorarmen modtog fire serier platinbaseret kemoterapi, og 66,4 % af patienterne med ikke-planocellulær histologi modtog vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed [12]. Samtidig bemærkes det også, at der generelt er få patienter, som efterfølgende får



behandling i anden linje (39 % i nivo/ipi/kemo-armen og 51 % i kemoterapiarmen [12]), hvor man i dansk klinisk praksis regner med, at ca. 70 % af patienterne går videre til andenlinjebehandling.

Medicinrådet vurderer, at resultaterne ikke kan overføres direkte til alle patienter i dansk klinisk praksis. Det skyldes, at behandlingen i komparatorarmen (platinbaseret kemoterapi) ikke svarer til nuværende standardbehandling i 5 ud af de 6 populationer, som patienterne opdeles i jf. dansk klinisk praksis (se Tabel 1.1). For patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % svarer komparatorarmen til dansk klinisk praksis.

2.2.2 KEYNOTE-189

KEYNOTE-189-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation.

Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Patienterne blev randomiseret 2:1 til pemetrexed og platinbaseret kemoterapi i kombination med 200 mg pembrolizumab (n = 410) eller placebo (n = 206) hver 3. uge i op til fire cykler efterfulgt af pembrolizumab eller placebo i op til i alt 35 cykler i kombination med pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling hver 3. uge. Overkrydsning til pembrolizumab var tilladt for patienterne i placebokombinationen, som oplevede sygdomsprogression.

Randomiseringen var stratificeret på PD-L1 ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 616), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 607). Der foreligger relevante subgruppeanalyser, hvor analyserne af patienter med PD-L1-ekspression < 1 % er baseret på en stratificeret subgruppe.

Studiets relevante effektmål er OS, behandlingsophør grundet bivirkninger, PFS og bivirkninger af grad 3-5.

Patienterne i studiet fordelte sig jævnt med ca. 1/3 i hver af de tre grupper af PD-L1-ekspression (< 1 %, 1-49 % og $\geq 50\%$ (for enkelte patienter kunne PD-L1-ekspression ikke evalueres)). 131 (31 %) af den samlede patientpopulation, som fik kombinationsbehandlingen, havde PD-L1-ekspression < 1 %, og 63 (30,6 %) af den samlede population, som fik platinbaseret kemoterapi, havde PD-L1-ekspression < 1 %.

Median opfølgningstid er 23,1 måneder [19].



Vurdering af baselinekarakteristika og overførbarehed til dansk klinisk praksis

Medicinrådet har i 2019 vurderet studiepopulationen og fandt, at der ikke var relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme. Medicinrådet vurderede samtidig, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation af patienter med PS 0-1. Se også [Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#) [24].

2.2.3 KEYNOTE-407

KEYNOTE-407 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie, hvor effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi bliver undersøgt til behandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 278) eller placebo (n = 281) hver 3. uge i maks. 35 behandlingsserier. Alle patienter modtog også behandling med kemoterapi, som var carboplatin, og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel i de første fire cykler. Overkrydsning til pembrolizumab monoterapi var tilladt for patienterne i placebogruppen ved progression. Patienterne i pembrolizumab-gruppen kunne fortsætte i behandling med pembrolizumab (blinding blev fjernet) på trods af sygdomsprogression, hvis det blev vurderet at være klinisk fordelagtigt.

Randomiseringen var stratificeret på PD-L1-ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), valg af taxan og geografisk region. Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 278 og 280 for hhv. pembrolizumab og placebo). Der foreligger relevante subgruppeanalyser. Subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ er baseret på en stratificeret subgruppe. Subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ er en subpopulation af den stratificerede subgruppe af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$. Det betyder, at randomiseringen kan opfattes som bevaret for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Studiets relevante effektmål er OS, behandlingsophør grundet bivirkninger, PFS, bivirkninger grad 3-4 og livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30.

Median opfølgningstid er 14,3 måneder [22].

Vurdering af baselinekarakteristika og overførbarehed til dansk klinisk praksis

Medicinrådet har i 2019 vurderet studiepopulationen og fandt, at der ikke var relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme. Medicinrådet vurderede samtidig, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation af patienter med PS 0-1. Se også [Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft-vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#) [25].



2.2.4 KEYNOTE-024

KEYNOTE-024 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk ikke-småcellet lungekræft uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.

Alle patienter havde PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær histologi.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 154) eller platinbaseret kemoterapi (n = 151) i 4-6 cykler. Pemetrexed-regimer og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed var tilladt for patienter med ikke-planocellulær histolog. Overkrydsning til behandling med pembrolizumab var tilladt for patienterne i kemoterapiarmen.

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 305), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 304). Studiets relevante effektmål er OS, PFS, ophør på grund af bivirkninger, bivirkninger grad 3-5 og ORR.

Median opfølgningstid er 59,9 måneder [15].

Vurdering af baselinekarakteristika og overførbarhed til dansk klinisk praksis

Medicinerådet har i 2019 vurderet studiepopulationen og fandt, at der ikke var relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme. Medicinerådet vurderede samtidig, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation af patienter med PS 0-1. Se også [Medicinerådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft-vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#) [25].

2.2.5 KEYNOTE-042

KEYNOTE-042 er et randomiseret, ublindt, fase 3-studie, som undersøger samlet overlevelse ved behandling med pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af behandlingsnaive patienter med PD-L1-positiv uhelbredelig eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft.

I alt blev 1.274 patienter inkluderet, og de blev randomiseret 1:1 i blokke af fire til pembrolizumab monoterapi i op til 35 behandlinger eller standardbehandling. Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt.

Standardbehandling bestod af platinbaseret kemoterapi (carboplatin + paclitaxel eller carboplatin + pemetrexed i 4-6 cykler af 21 dage).

Patienter i kemoterapiarmen med ikke-planocellulær histologi kunne modtage efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed hver 3. uge.

Det primære endepunkt var samlet overlevelse hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ og $\geq 1\%$. Sekundært endepunkt var PFS, ORR og sikkerhed i samme



populationer. OS, PFS og ORR blev vurderet i *intention-to-treat* (ITT)-populationen (alle inkluderede), mens sikkerhed blev vurderet i *as-treated*-populationen (dvs. alle patienter, som modtog mindst én dosis af behandling i studiet).

Median opfølgningstid var 12,8 måneder ved første interimanalyse, mens der præsenteres resultater med median opfølgningstid på 14 måneder i et abstract [17].

Vurdering af baselinekarakteristika og overførbare til dansk klinisk praksis

Medicinerådet finder ikke, at der er relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme. Studierne afviger fra den danske patientpopulation, idet gennemsnitsalderen for danske patienter er højere (70-71 år vs. 63-64 år i studiet), og i Danmark er der højere frekvens af kvinder, der diagnosticeres med lungekræft (ca. 50 % vs. ca. 30 % i studiet).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

I nuværende behandling i dansk klinisk praksis inddeles patienterne i seks populationer på baggrund af histologi og PD-L1-ekspression (< 1 %, ≥ 1 - < 50 % eller ≥ 50 %), se Tabel 1.1.

De seks populationer undersøges i fire sammenligninger (fire PICO'er) baseret på nuværende dansk standardbehandling. Medicinerådet vurderer, at det er rimeligt at slå population 1 og 2 (planocellulær eller ikke-planocellulær og PD-L1-ekspression ≥ 50 %) sammen samt at slå population 3 og 4 (ikke-planocellulær og PD-L1-ekspression < 50 %) sammen, da der er en fælles komparator (hhv. pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi).

Den kliniske relevans af de fire PICO'er gennemgås i Tabel 2.2-3, mens uddybende forhold vedr. population, intervention, komparator og effektmål gennemgås samlet efterfølgende.

Tabel 2.2. PICO 1-3 og Medicinerådets vurdering

	Anvendt i ansøgningen	Medicinerådets vurdering	Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	<p>PICO 1: Patienter med planocellulær eller ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression ≥ 50 %</p> <p>PICO 2: Patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 50 %</p> <p>PICO 3: Patienter med planocellulær histologi PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %</p>	<p>Der foreligger kun baselinekarakteristika for ITT-populationen fra CheckMate 9LA-studiet.</p> <p>Data på ITT-populationen indgår i den indirekte analyse, men suppleres med data på de relevante subpopulationer.</p>	<p>Der laves ikke en sundhedsøkonomisk analyse, se detaljer i afsnit 2.4.</p>



	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Intervention	Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	Medicinrådet vurderer, at ved anbefaling af nivolumab i kombination med ipilimumab vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i produktresuméet.	
Komparator	PICO 1: Pembrolizumab monoterapi PICO 2 og 3: Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (histologi-baseret)	Medicinrådet vurderer, at komparatorer svarer til dansk klinisk praksis.	
Effekt mål	OS, PFS, ORR og responsvarighed (<i>duration of resons</i> (DoR))	Medicinrådet vil inddrage data for OS og PFS. Øvrige sekundære endepunkter, hvad angår effekt, fx objektiv responsrate og responsvarighed, vil ikke blive gennemgået, da Medicinrådet vurderer, at de ikke vil bidrage med yderligere nødvendig information, når der foreligger data på OS efter tilstrækkelig lang opfølgningstid. Ansøger har ikke indsendt en sammenligning af livskvalitet mellem studierne.	
Sikkerhed	Alvorlige bivirkninger, behandlingsophør grundet bivirkninger og dødsfald relateret til bivirkninger	Medicinrådet vil inddrage data på alvorlige bivirkninger (grad 3-5) og behandlingsophør grundet bivirkninger (grad 1-5) i vurderingen. Medicinrådet har suppleret med data fra produktresumé og EPAR i en kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler.	



Table 2.3. PICO 4 og Medicinrådets vurdering

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	Patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %	Der foreligger kun baselinekarakteristika for ITT-populationen fra CheckMate 9LA-studiet. Effektdata fra subpopulationen vil ligge til grund for vurderingen. Pga. usikkerhed vedr. kemoterapiarmen og subpopulationens størrelse (36 patienter i hver arm), vil data på ITT-populationen også blive gennemgået.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i data på patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %, men pga. usikkerheden vedr. effekten af platinbaseret kemoterapi laves der en følsomhedsanalyse på ITT-populationen, som også vurderes klinisk plausibel.
Intervention	Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	Medicinrådet vurderer, at ved anbefaling af nivolumab i kombination med ipilimumab vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i produktresuméet.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i produktresuméet: Nivolumab 360 mg hver 3. uge Ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uge Carboplatin (AUC6) + paclitaxel (200 mg/m ²) hver 3. uge i op til 2 cykler
Komparator	Platinbaseret kemoterapi	Kemoterapiregimet i CheckMate 9LA adskiller sig fra dansk regime ift. risiko for udvikling af bivirkninger, se afsnit 2.3.2. Dette er dog ikke af betydning for vurderingen.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i CheckMate 9LA og som i produktresuméet: Carboplatin (AUC6) + paclitaxel (200 mg/m ²) hver 3. uge i op til 4 cykler
Effekt mål	OS, PFS, ORR, DoR og livskvalitet målt med LCSS og EQ-5D	Medicinrådet vil inddrage data for OS, PFS og livskvalitet. Øvrige sekundære endepunkter, hvad angår effekt, fx objektiv responsrate og responsvarighed, vil ikke blive gennemgået, da Medicinrådet vurderer, at de ikke vil	Effektmålene OS og PFS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse, og EQ-5D-3L-besvarelser, der er konverteret til EQ-5D-5L, benyttes desuden til at estimere helbredsrelateret livskvalitet anvendt til at udregne QALY.



	Anvendt i ansøgningen	Medicinerådets vurdering	Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse
		bidrage med yderligere nødvendig information, når der foreligger data på OS efter tilstrækkelig lang opfølgningstid.	Øvrige effektmål indgår ikke i analysen.
Sikkerhed	Alvorlige bivirkninger, behandlingsophør grundet bivirkninger og dødsfald relateret til bivirkninger	Medicinerådet vil inddrage data på alvorlige bivirkninger og behandlingsophør grundet bivirkninger i vurderingen. Medicinerådet har suppleret med data fra produktresumé og EPAR i en kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler.	Studiedata for bivirkninger af mindst grad 3 inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse

2.3.1 Population

Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi vil blive vurderet til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft uden EGRF-mutation eller ALK-translokation hos voksne patienter, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling og har en god performancestatus (ECOG 0-1).

Den nye kombinationsbehandling er i EMA godkendt til patienter med ikke-småcellet lungekræft på tværs af tumorhistologi og PD-L1-ekspression. I Danmark er behandlingen af denne patientgruppe opdelt efter tumorhistologi og PD-L1-ekspression, og for at kunne sammenligne den nye kombinationsbehandling med dansk standardbehandling har ansøger delvist opdelt populationerne i ansøgningen efter populationer, som svarer til dansk klinisk praksis, jf. Tabel 1.1. Baselinekarakteristika i de inkluderede studier samt opfølgningstid og behandlingsvarighed fremgår af Tabel 2.4.



Tabel 2.4. Baselinekarakteristika i de inkluderede studier inkl. opfølgningstid og behandlingsvarighed

	CheckMate-9LA [11]		KEYNOTE-407 [21,22]		KEYNOTE-189 [19,20]			KEYNOTE-024 [13,15]		KEYNOTE-042 [16]	
	NIVO + IPI + Kemo (n = 361)	Kemo (n = 358)	Pembro combo (n = 278)	Placebo combo (n = 281)	Kemo (n = 151)	Pembro combo (n = 410)	Placebo combo (n = 206)	Kemo (n = 151)	Pembro (n = 154)	Pembro PD-L1 ≥ 50 % (n = 299)	Kemo PD-L1 ≥ 50 % (n = 300)
Median opfølgningstid, måneder***	13,2 (IQR: 6,4-17,0) [¶]	30,7 [†]	14,3 (IQR: 0,1-31,3)			18,8 (IQR: 0,2-38,8)			59,9** (55,1-68,4)	14,0 (IQR: 0,1-43,7)	
Minimum-opfølgningstid, måneder		12,7 [¶]									
Alder, median (range), år	65 (35-81)	65 (26-86)	65 (29-87)	65 (36-88)	66,0 (38-85)	65,0 (34,0-84,0)	63,5 (34,0-84,0)	66 (38-85)	64,5 (33-90)	63,0 (56,0-68,0)	64,0 (57,0-69,0)
Kvinder, %	30	30	20,9	16,4	37,1	38,0	47,1	37,1	40,3	31	30
ECOG PS, %^a											
0	31	31	26,3	32,0	35,1	45,4	38,8	35,1	35,1	32	30
1	68	68	73,7	68,0	64,9	53,9	60,7	64,9	64,3	68	70
2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0,2	0	n/a	n/a	n/a	n/a
Ingen data	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1,0	n/a	n/a	n/a
Rygning, %											
Aldrig ryger	13	14	7,9	6,8	12,6	11,7	12,1	12,6	3,2	21	22
Tidligere ryger	87	86	92,1	93,2	87,4	88,3	87,9	87,4	96,8	79	78
Ingen data	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a



Histologi, %											
Plano-cellulær	31	31	97,8	97,5	17,9	n/a	n/a	17,9	18,8	36	38
Ikke-plano-cellulær	69	69	2,2	2,5	82,1	96,1	96,1	82,1	81,2	64	62
Ej udspecificeret	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2,4	1,9	n/a	n/a	n/a	n/a
Andet	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1,5	1,9	n/a	n/a	n/a	n/a
Metastaser, %											
Knogle	27	31	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Lever	19	24	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
CNS	18	16	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Hjerne	n/a	n/a	7,2	8,5	6,6	17,8	17,0	6,6	11,7	6	5
Tumor PD-L1-ekspression, ^b %											
< 1 % ^c	40	39	34,2	35,2	n/a	31,0	30,6	n/a	n/a	n/a	n/a
≥ 1 % ^c	60	61	63,3	63,0	n/a	63,4	62,1	n/a	n/a	n/a	n/a
1-49 % ^c	38	32	37,1	37,0	n/a	31,2	28,2	n/a	n/a	n/a	n/a
≥ 50 % ^c	22	29	26,3	26,0	n/a	32,2	34,0	100,0	100,0	100	100
Ej evaluerbar	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5,6	7,3	n/a	n/a	n/a	n/a
Behandlingsvarighed i studiet											
Median, måneder	6,1 (0-23,5) [¶]	2,4 (0,0-24,0)	7,1 (0,03-26,3)	4,6 (0,03-24,1)	-	7,4 (2,7-12,1)	5,4 (1,1-9,7)	7,0 (1-18,7)	3,5 (1-16,8)		
	6,1 (0-24,4) [†]	2,5 (0,0-34,5) [†]									

^aECOG PS var ikke rapporteret hos 1 patient (0,3 %) i hver af nivo/ipi/kemo og kemo-armen. ^bHhv. 6 % og 7 % af patienterne i nivo/ipi/kemo-armen kunne ikke evalueres ift. PD-L1.

^cBeregnet som procentdel af kvantificerbare patienter. ^{**}Median opfølgningstid: randomisering til data cut-off, måneder (range). ^{***}Median opfølgningstid: randomisering til data cut-off eller død, måneder (range). [¶]Data fra dette data-cut indgår i de indirekte sammenligninger ved PICO 1-3. [†]Data fra 2-års update indgår i den direkte sammenligning ved PICO 4.



Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at ansøgers opdeling af populationerne vil svare til dansk klinisk praksis. Overordnet er der ikke forskelle mellem studierne, der forhindrer en formel statistisk indirekte sammenligning. Se yderligere detaljer om forbehold i afsnit 10.1.1 i Bilag 2.

Medicinerådet bemærker, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi kun vil være et relevant behandlingsalternativ til få patienter med planocellulær NSCLC i klinisk praksis på baggrund af patienternes almentilstand, se yderligere i afsnit 1.4.

Der ligger forskellige tilgange til grund for Medicinerådets vurdering af de seks populationer og fire PICO'er.

Ved PICO 1-3 (populationer 1-5) udfører Medicinerådets ikke en økonomisk analyse, se yderligere detaljer i afsnit 2.4 og Bilag 2.

For patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspresion < 1 % (PICO 4, population 6) udfører Medicinerådet en økonomisk analyse på baggrund af ansøgers ansøgning.

2.3.2 Intervention

Kombinationen er godkendt i dosis 360 mg nivolumab administreret intravenøst over 30 minutter hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab administreret intravenøst over 30 minutter hver 6. uge og platinbaseret kemoterapi administreret hver 3. uge.

Valg af kemoterapi ved planocellulær histologi er carboplatin AUC6 og paclitaxel 200 mg/m². Valg af kemoterapi ved ikke-planocellulær histologi er carboplatin AUC5 eller AUC6 og pemetrexed 500 mg/m² eller cisplatin 75 mg/m² og pemetrexed 500 mg/m², herefter mulighed for vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed (500 mg/m²).

Efter afslutning af de to cykler af kemoterapi fortsættes behandling med 360 mg nivolumab administreret intravenøst hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uge. Behandling anbefales indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller op til maks. 24 måneder hos patienter uden sygdomsprogression.

Fordelingen af de to cykler kemoterapi, som gives i kombination med den dobbelte immunterapi, er forskellig i ITT-populationen og hos patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspresion < 1 %. I ITT-populationen baserer ansøger fordelingen på CheckMate 9LA, se Tabel 2.5. For patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspresion < 1 % er det antaget, at alle patienter modtager carboplatin i kombination med paclitaxel.



Tabel 2.5. Fordeling mellem anvendte kemoterapikombinationer for ITT-population

	Nivolumab i kombination med ipilimumab	Kemoterapi alene
Carboplatin + paclitaxel	32 %	32 %
Carboplatin + pemetrexed	47 %	47 %
Cisplatin + pemetrexed	21 %	21 %

I ansøgningen er der anvendt en dosering af hhv. nivolumab og ipilimumab, der stemmer overens med produktresuméet, jf. ovenfor, og en stopregel for behandling med nivolumab og ipilimumab på 2 år.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at den valgte dosering, jf. nivolumabs produktresumé, vil svare til den anvendte dosering i dansk klinisk praksis. Vægtbaseret administration af nivolumab anvendes dog også i klinisk praksis, og derfor udføres der en følsomhedsanalyse med vægtbaseret administration. Derudover vurderer Medicinerådet, at ansøgers antagelse om en stopregel på 2 år for behandling med nivolumab og ipilimumab afspejler brug af immunterapi i nuværende praksis.

Medicinerådet gør opmærksom på, at dansk standardbehandling med carboplatin er AUC5, hvormed toksiciteten af carboplatin i det kliniske studie (dosis: AUC6 ved planocellulær histologi) kan være større, end man normalt vil se i dansk klinisk praksis. Endvidere anvender man i dansk praksis vinorelbin i stedet for paclitaxel ved planocellulær histologi. Medicinerådet finder det dokumenteret, at disse regimer er klinisk ligeværdige [12,13]. Medicinerådet vurderer samlet, at de ovennævnte forskelle vil være af minimal betydning for vurderingen.

Derudover bemærker Medicinerådet, at det ikke er muligt at vælge carboplatin i kombination med vinorelbin som platinbaseret kemoterapi for planocellulær histologi i den økonomiske model indsendt af ansøger. Medicinerådet vurderer dog, at dette ikke er af betydning for resultaterne, idet kemoterapierne er forbundet med lave lægemiddelomkostninger, og disse to regimer er klinisk ligeværdige [12,13].

2.3.3 Komparator

Valg af behandling af ikke-småcellet lungekræft afhænger i Danmark af tumorhistologi og PD-L1-ekspression, jf. afsnit 1.4 og Tabel 1.1. Ansøgers valg af komparatorer svarer til dansk klinisk praksis.



Tabel 2.6. Nuværende førstevalg ved behandling af NSCLC i Danmark [22]

PD-L1-ekspression	Planocellulær histologi	Ikke-planocellulær histologi
≥ 50 %	Population 1 og 2: Pembrolizumab monoterapi Dosering: vægtbaseret dosering 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge Til progression eller intolerable bivirkninger, i maks. 2 år	
≥ 1 % og < 50 %	Population 5: Pembrolizumab 2 mg/kg i kombination med carboplatin og et taxan hver 3. uge i 4 behandlingsserier, herefter fulgt af pembrolizumab hver 3. uge indtil progression	Population 3 og 4: Pembrolizumab 2 mg/kg i kombination med pemetrexed 500 mg/m ² og carboplatin/cisplatin hver 3. uge i 4 behandlingsserier efterfulgt af pembrolizumab og pemetrexed hver 3. uge indtil progression (maks. 2 år)
< 1 %	Population 6: Carboplatin i kombination med enten vinorelbine, gemcitabine eller paclitaxel hver 3. uge i 4-6 behandlingsserier	

I den økonomiske model ved PICO 4 anvender ansøger carboplatin i kombination med paclitaxel.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at ansøgers valg af komparatorer til population 1-5 svarer til dansk klinisk praksis, jf. Tabel 2.6.

Medicinerådet gør opmærksom på, at de kliniske studier baserer sig på administration af pembrolizumab i fast dosering. I Danmark anvendes i praksis vægtbaseret dosering, da det tidligere er vurderet, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem fast dosering og vægtbaseret dosering ([Baggrund for Medicinerådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af NSCLC-vers. 1.2 \(medicineradet.dk\)](#) [8]). Medicinerådet accepterer derfor datagrundlaget på trods af forskellig administration i studierne og i klinisk praksis.

Medicinerådet har samtidig tidligere vurderet, at der ikke er klinisk betydningsfulde forskelle på pembrolizumab administreret hver 3. og hver 6. uge ved behandling med pembrolizumab i monoterapi. I dansk klinisk praksis behandles patienterne hver 3. eller 6. uge. For kombinationsbehandling med kemoterapi anbefaler Medicinerådet, at pembrolizumab bør gives sammen med kemoterapi hver 3. uge.

Til patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % (PICO 4, population 6), hvor data fra kemoterapiarmen i patientpopulationen ligger til grund for analysen, vurderer Medicinerådets, at de forskelle, der er mellem kemoterapiregimet i komparatorgruppen og dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3.2), vil være af minimal betydning for vurderingen.

Ligesom for interventionen er det ikke muligt at vælge carboplatin i kombination med vinorelbin som platinbaseret kemoterapi i den økonomiske model. Medicinerådet



vurderer, at dette ikke er af betydning for resultaterne, idet kemoterapierne er forbundet med lave lægemiddelomkostninger, og disse to regimer er klinisk ligeværdige [12,13].

Komparatoren platinbaseret kemoterapi anvendes som standardbehandling, men er ikke blevet vurderet tidligere af Medicinrådet. Omkostningerne er lave, og der forventes at være effekt af platinbaseret kemoterapi, hvorfor komparator forventes at være omkostningseffektiv.

2.3.4 Effektmål

I analyserne har ansøger inkluderet de effektmål, som er anvendt i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, og øvrige vurderinger af lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft uden EGFR-mutation eller ALK-translokation.

Effektmålene er samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, behandlingsophør grundet uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser grad 3-4. Effektmålene gennemgås i [Medicinrådets protokol for en behandlingsvejledning vedr. NSCLC-vers. 2.2 \(medicinraadet.dk\)](#) [26].

Ansøger har derudover inddraget objektiv responsrate og responsvarighed i analyserne.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effektmål, som er i overensstemmelse med Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC. Medicinrådet vælger at se bort fra data på objektiv responsrate og responsvarighed, fordi PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.4 Medicinrådets samlede vurdering til population 1-5

Medicinrådet vurderer, at ansøger ikke har dokumenteret, at nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er lige så godt eller bedre end nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis til patienter med ikke-planocellulær NSCLC (uafhængigt af PD-L1-ekspression) og patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 %. Derudover udtrykker Medicinrådet en bekymring for at udsætte patienterne for yderligere bivirkninger ved at indføre en ny behandling med dobbelt-immunterapi, da patienterne allerede udsættes for mange bivirkninger med den eksisterende behandling med enkelt-immunterapi i dag. Derfor har Medicinrådet ikke vurderet omkostningseffektivitet eller budgetkonsekvenser, fordi en økonomisk analyse ikke vil få betydning for, om nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi anbefales til ovennævnte patientpopulationer.

For gennemgang af evidensen, der ligger til grund for vurderingen, refereres til Bilag 2.



2.5 Sammenligning af effekt og sikkerhed, population 6 (patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %)

2.5.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi med platinbaseret kemoterapi til patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % [12]. Ansøger har indsendt to analyser, der tager udgangspunkt i hhv. data fra ITT-populationen i CheckMate 9LA, som inkluderer patienter på tværs af histologi og PD-L1-ekspression, og data fra patienter med planocellulær histologi og PD-L1 < 1%.

I analysen har ansøger anvendt resultaterne fra februar 2021, hvor medianopfølgningstiden er 30,7 måneder, og minimumopfølgningstiden for OS er 24,4 måneder [12]. Minimumopfølgningstiden er defineret som tid fra sidste randomiserede patient til data cut-off, og medianopfølgningstiden er defineret som tid fra randomisering til data cut-off eller død. Den mediane behandlingstid var 6,1 (0,0-24,4) måneder i nivo/ipi/kemo-armen og 2,5 (0,0-34,5) måneder i kemoterapiarmen for ITT-populationen.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at CheckMate 9LA-studiet kan ligge til grund for vurderingen, da komparator svarer til dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vælger at basere vurderingen på subpopulationsdata fra patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %. Medicinrådet vurderer dog, at analysen er forbundet med usikkerhed pga. underestimering af effekten i kemoterapiarmen relativt med dansk klinisk praksis samt den lille patientpopulation. Studiet er dimensioneret på baggrund af ITT-populationen og har derfor begrænset styrke til at vurdere effektforskelle på subpopulationsniveau. Derfor laves der en følsomhedsanalyse, der tager udgangspunkt i ITT-populationen, og som også vurderes at være klinisk plausibel.

Derudover har Medicinrådet følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- Der er generelt få patienter, som får efterfølgende behandling i anden linje (39 % i nivo/ipi/kemo-armen og 51 % i kemoterapiarmen [12]), hvor man i dansk klinisk praksis regner med, at ca. 70 % af patienterne går videre til andenlinjebehandling.

2.5.2 Samlet Overlevelse (*Overall Survival (OS)*)

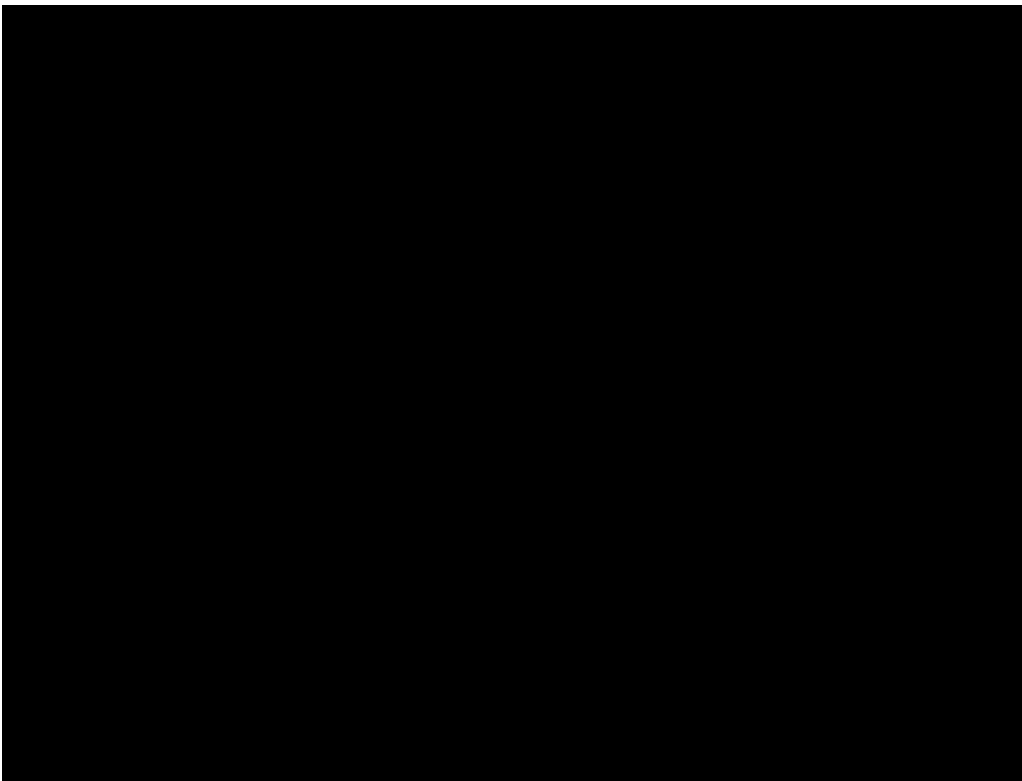
Tabel 2.7 viser data på OS for ITT-populationen og subpopulationen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % fra CheckMate 9LA-studiet [12].



Tabel 2.7. OS-data fra CheckMate 9LA ITT-population og patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % [12]

Studie	CheckMate 9LA – ITT	
Intervention	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi
N	361	358
	Samlet overlevelse	
Median OS, måneder (95 % CI)	15,8 (13,9; 19,7)	11,0 (9,5; 12,7)
HR (95 % CI)	0,72 (0,61; 0,86)	
OS-rate, 1 år	63 %	47 %
OS-rate, 2 år	38 %	26 %
	CheckMate 9LA – planocellulær, PD-L1 < 1 %	
Intervention	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi
N	36	36
	Samlet overlevelse	
Median OS, måneder (95 % CI)	15,3 (9,9; 22,2)	8,0 (6,6; 11,5)
HR (95 % CI)	0,48 (0,28; 0,81)	
OS-rate, 1 år	61 %	31 %
OS-rate, 2 år	33 %	11 %

Den absolutte effektforskel på median OS for ITT-populationen er 4,9 måneder med en HR på 0,72 (95 % CI: 0,61; 0,86). For subpopulationen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % er forskellen større med en absolut forskel i median OS på 7,3 måneder og en HR på 0,48 (95 % CI: 0,28; 0,81). Overlevelseskurverne kan ses i Figur 1 nedenfor. Alle patienter er blevet fulgt i minimum 24 måneder, og derfor er 1- og 2-årsraterne pålidelige.





Medicinerådets vurdering af overlevelsedata fra CheckMate 9LA

Data fra både ITT-populationen og subpopulationen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % viser, at patienter, der har modtaget behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi, lever længere end patienter, der har modtaget platinbaseret kemoterapi.

Overordnet kendetegnes patienter med planocellulær lungekræft ofte af væsentlig komorbiditet og dårligere almentilstand end patienter med ikke-planocellulær lungekræft [9], jf. afsnit 1.4. Derfor tager Medicinerådets hovedanalyse udgangspunkt i overlevelsedata for subpopulationen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %, da prognosen ved behandling med platinbaseret kemoterapi er forskellig i de forskellige histologi-subtyper.

Effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er sammenlignelig i de to populationer med en median OS på 15,8 og 15,3 måneder i hhv. ITT-populationen og subpopulationen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %. Til gengæld er der forskel i effekten af platinbaseret kemoterapi, som er dårligere hos patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % (median OS på 8 måneder sammenlignet med 11 måneder i ITT-populationen). Her bemærker Medicinerådet, at overlevelsen i kemoterapiarmen hos patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % er lavere, end hvad man vil forvente i dansk klinisk praksis på baggrund af klinisk erfaring, DLCG og DLCRs årsrapport [2] og et nyere *real-world*-studie om overlevelsesevinsten hos danske uhelbredelige NSCLC-patienter efter implementering af immunterapi [27]. Dette kan muligvis skyldes patientpopulationens lille størrelse, se Figur 1B. Derfor vil Medicinerådet også inddrage data for patienter i behandling med platinbaseret kemoterapi fra ITT-populationen i vurderingen. Den består af en blandet population af både planocellulær (31 %) og ikke-planocellulær (69 %) histologi, hvilket er af betydning for effekten af platinbaseret kemoterapi.

Data for samlet overlevelse (OS) i den sundhedsøkonomiske analyse

I den sundhedsøkonomiske model er det nødvendigt at ekstrapolere KM-data for OS, da opfølgningen i CheckMate 9LA-studiet er kortere end den anvendte tidshorizont. Ansøger har udarbejdet to analyser for hhv. ITT-populationen og subpopulationen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %. Som det også fremgår af forrige afsnit, er der usikkerhed forbundet ved analysen, der er baseret på data for patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % pga. forbehold ved effekten på OS i kemoterapiarmen og patientpopulationens størrelse. Derfor vil Medicinerådet også udføre en følsomhedsanalyse, hvor data fra ITT-populationen anvendes til at estimere effekten på OS af kemoterapi.

Ansøger argumenterer for, at ekstrapolering efter endt opfølgning i CheckMate 9LA, genererer underestimerede og urealistiske estimater for overlevelsedata. Denne underestimering skyldes, ifølge ansøger, at den forventede hazard-funktion initialt vil stige og derefter vil aftage, men da opfølgningen er for kort til at opfange den aftagende del af hazard funktionen i data, vil ekstrapoleringen overestimere dødeligheden og dermed underestimere både OS og PFS. For at imødekomme denne problemstilling,



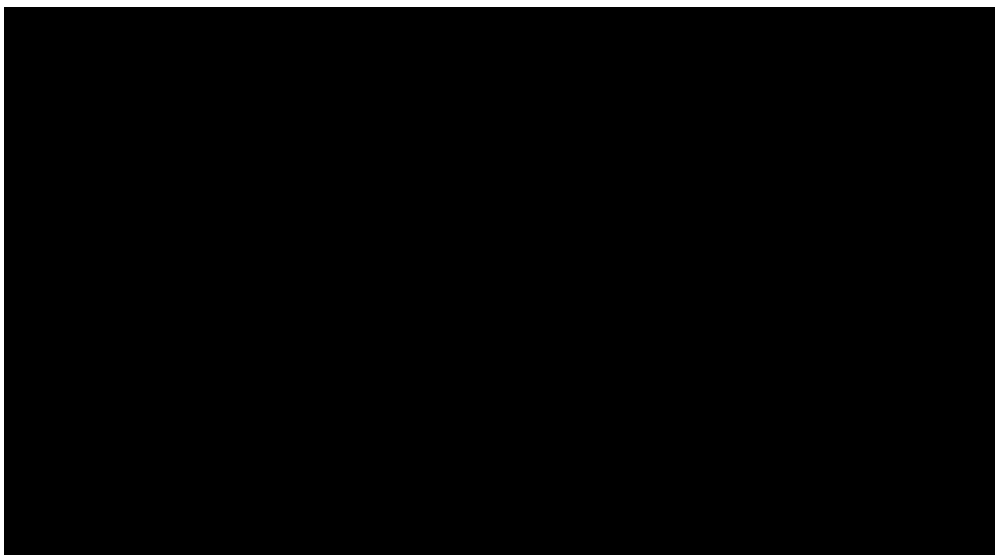
vælger ansøger at anvende en såkaldt *piecewise*-modellering, hvor observeret OS-data fra CheckMate 227-studiet [28] bliver inkorporeret i modellen. Således stammer de første 2 år af OS-kurven fra observeret data fra CheckMate 9LA-studiet efterfulgt af ekstrapoleret data baseret på CheckMate 227-studiet. Skæringspunktet på 2 år er valgt, idet der ses censureringer efter år 2, se Figur 1. Ansøger argumenterer for, at en *piecewise*-model kan forsvares i de to studiers sammenlignelighed, og at det styrker modellen, at mere observeret data ligger til grund for ekstrapoleringen. Overlevelsedata er justeret for baggrundsdødeligheden i Danmark.

For beskrivelse af CheckMate 227-studiet, studiedata og sammenligning med CheckMate 9LA refereres til Bilag 4.

Ansøger vurderer, at antagelsen om proportional hazards for OS-data mellem nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi og platinbaseret kemoterapi alene ikke kan forkastes, hvorfor det i modellen er muligt at modellere forløbsdata både samlet og separat. Ansøger anvender separate kurver for behandlingsalternativerne i sin analyse. Ansøgers proces for udvælgelse af de statistiske funktioner, der er anvendt til at ekstrapolere det observerede OS-data, beskrives nærmere nedenfor.

Ekstrapolering af data for samlet overlevelse (OS)

Til at ekstrapolere OS har ansøger anvendt en generaliseret gamma-fordeling for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi, og en log-logistisk fordeling for platinbaseret kemoterapi. De modellerede kurver, som er anvendt i ansøgers analyse, fremgår af Figur 2.





Udvælgelsen af funktionerne er sket på baggrund af en vurdering af hhv. statistisk fit og analyse af overlevelsesestimater samt validering i forhold til konstruerede pseudokurver, der estimerer *conditional survival* på baggrund af forskellige datasæt, se Bilag 5.

Ansøger argumenterer for, at den generaliserede gamma-funktion for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi genererer et konservativt estimat for OS sammenlignet med den konstruerede pseudokurve. Den generaliserede gamma-funktion er samtidig en af de funktioner, som har det bedste statistiske fit til det observerede data fra CheckMate 227-studiet.

Ansøger har, på samme vis som for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi, anvendt en konstrueret kurve til at udvælge funktionen til ekstrapolering af OS-data for platinbaseret kemoterapi. Endvidere har ansøger anvendt et estimat fra en vurdering af pembrolizumab til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk NSCLC og PD-L1-ekspression > 50 % fra *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), hvori det blev vurderet, at 5-årsoverlevelsen for disse patienter er ca. 10 %. Ansøger vurderer, at den log-logistiske funktion for platinbaseret kemoterapi giver et estimat, der er sammenligneligt med den pseudo-konstruerede kurve i år 3 og 5. Ligeledes er 5-årsoverlevelsen lavere end estimatet fra NICE-vurderingen, hvilket ansøger pointerer er rimeligt, idet vurderingen fra NICE tager udgangspunkt i patienter med PD-L1 ekspresion > 50 % og ikke kun patienter med planocellulær histologi og PD-L1 ekspresion < 1 %. Den log-logistiske funktion er samtidig en af de funktioner, som har det bedste statistiske fit til det observerede data fra CheckMate 227-studiet.

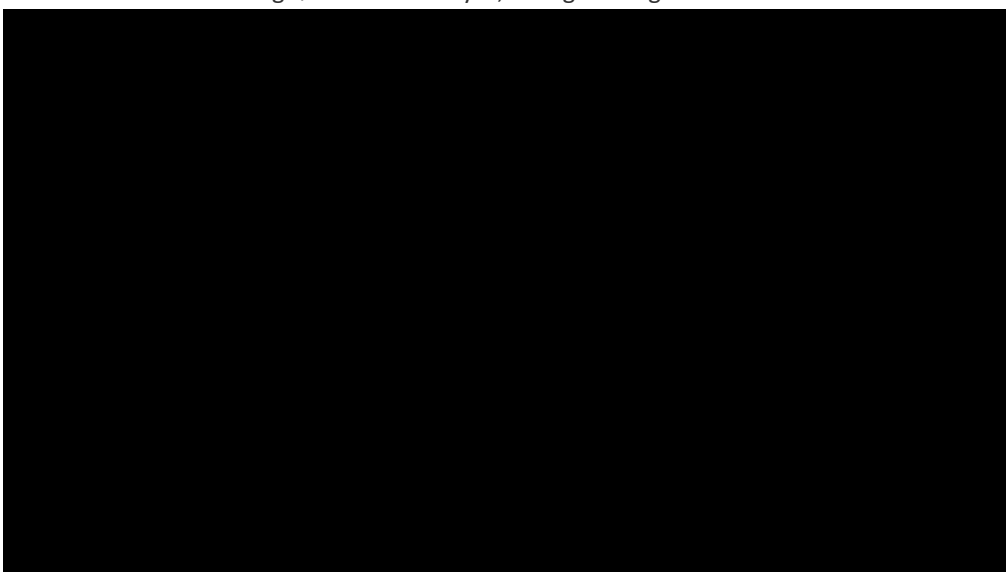
Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af en *piecewise*-model er acceptabel, da CheckMate 9LA- og CheckMate-227-studierne overordnet er sammenlignelige (se Bilag 4). Endvidere vurderer Medicinrådet, at skæringspunktet på 24 måneder mellem hhv. CheckMate 9LA- og CheckMate 227-studiet til modellering af OS-kurverne er rimeligt.

Som beskrevet ovenfor vurderer Medicinrådet, at overlevelsen for patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspresion < 1 % behandlet med platinbaseret kemoterapi i CheckMate 9LA-studiet (efter hhv. 12 mdr. og 14 mdr., se Figur 1B) er lavere, end hvad man vil forvente i dansk klinisk praksis. Derfor vurderer Medicinrådet, at funktionen, som anvendes til at ekstrapolere OS-data for platinbaseret kemoterapi, skal være den funktion, der estimerer de mest optimistiske overlevelsesestimater for OS (log-logistisk funktion), hvilket også er ansøgers valg. Dette er dog med forbehold for, at selv den mest optimistiske funktion fortsat vurderes at underestimere effekten af platinbaseret kemoterapi hos danske patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspresion < 1 %. Ved anvendelse af den log-logistiske funktion antages det, at knap 1 % af patienterne, der er behandlet med platinbaseret kemoterapi, er i live efter 15 år. Med Medicinrådets nuværende kendskab til patienternes almentilstand og prognose antages det at være usandsynligt, at nogen patienter er i live efter 15 år. Denne usikkerhed vurderes dog at være af minimal betydning for analysens resultater. Der udarbejdes ikke følsomhedsanalyser, hvor OS-data for patienter med planocellulær histologi og PD-L1 ekspresion < 1 %, der blev behandlet med platinbaseret kemoterapi, ekstrapoleres med andre fordelinger end den log-logistiske-funktion, idet de øvrige fordelinger ikke



vurderes at estimere klinisk plausible kurver. Medicinrådet udarbejder dog en følsomhedsanalyse, hvor OS-kurven for kemoterapi estimeres på baggrund af data fra ITT-populationen. I denne følsomhedsanalyse anvendes en Weibull-funktion, idet denne synes at være rimelig til at afspejle patienter i dansk klinisk praksis, om end denne formodentlig overestimerer OS. Medicinrådet vurderer, at effekten på OS af kemoterapi hos danske patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression $< 1\%$ sandsynligvis befinder sig imellem kemoterapikurverne, der er genereret på baggrund af data fra hhv. patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression $< 1\%$ og ITT-populationen. De ekstrapolerede OS-kurve for kemoterapi, som anvendes i Medicinrådets hoved- og følsomhedsanalyse, fremgår af Figur 3.



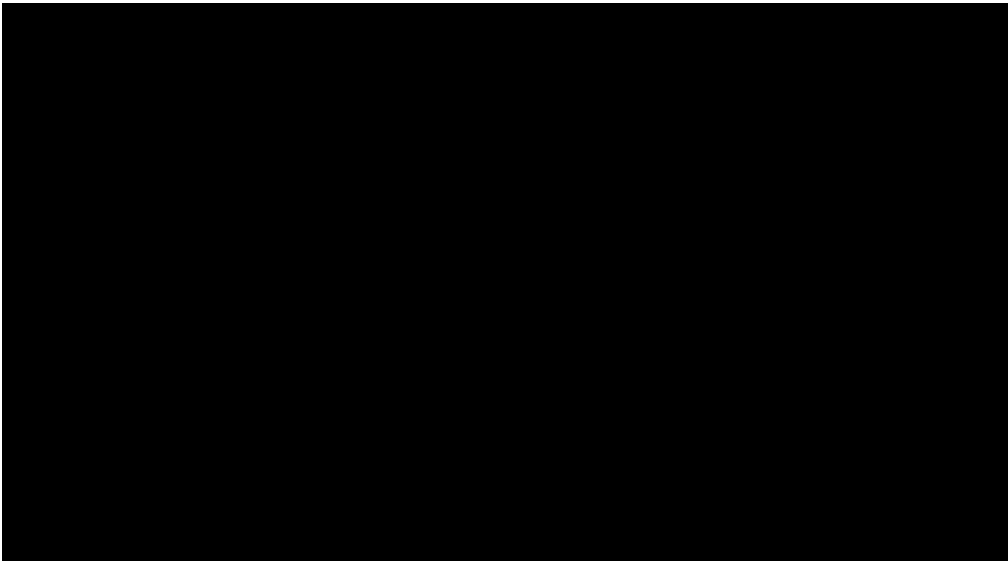
[Redacted text]

Ekstrapolering af overlevelsen blandt patienter i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er vanskelig, da der ikke er klinisk erfaring med behandlingen blandt danske NSCLC-patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression $< 1\%$. Medicinrådet vurderer dog, at det styrker analysen, at modellen bygger på data fra CheckMate 9LA-studiet [12] (minimum opfølgningstid på 24,4 måneder) efterfulgt af data fra CheckMate-227-studiet [28] (minimum opfølgningstid på 49,4 måneder). Medicinrådet bemærker, at valget af kurve til ekstrapolering af OS-data for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er af særlig betydning for halen af OS-kurven efter år 4. Den gennemsnitlige overlevelse varierer mellem ca. 2 og 3 år afhængigt af valget mellem den mest konservative funktion (gamma) til ansøgers valg af en mere optimistisk funktion (generaliseret gamma). Grundet usikkerheder forbundet med at estimere langtidsoverlevelsen vurderer Medicinrådet, at flere af funktionerne kan være klinisk plausible. Medicinrådet har en forhåbning om, at ibrugtagning af dobbelt-immunterapi til NSCLC-patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression $< 1\%$ kan betyde, at enkelte patienter vil være i live efter 15 år, men understreger samtidig, at denne forhåbning endnu ikke kan understøttes af observerede data. Idet den log-normale



funktion befinder sig ca. midt i spændet mellem de klinisk plausible kurver (baseret på analyse af overlevelsesestimater), anvendes denne funktion i Medicinrådets hovedanalyse.

Der udarbejdes følsomhedsanalyser, hvor hhv. gamma- og den generaliserede gamma-funktion anvendes til at ekstrapolere OS-data for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi. OS-kurverne for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi, som anvendes i Medicinrådets hoved- og følsomhedsanalyse, fremgår af Figur 4.



Estimaterne for den mediane og gennemsnitlige OS, som estimeres i Medicinrådets hovedanalyse for hhv. nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi og platinbaseret kemoterapi, fremgår af Tabel 2.8.

Tabel 2.8. Median og gennemsnitlig samlet overlevelse (OS) fra den sundhedsøkonomiske model og CheckMate 9LA, ikke-diskonterede estimater

Behandling og datagrundlag	Gennemsnit i modellen	Median i modellen og i CheckMate 9LA*
Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	[Redacted]	[Redacted]
Platinbaseret kemoterapi	[Redacted]	[Redacted]

*Til modellering af OS-kurven for nivolumab i kombination med ipilimumab og kemoterapi og platinbaseret kemoterapi anvendes OS-KM-data fra CheckMate 9LA-studiet de første 2 år.



2.5.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Tabel 2.9 viser data på PFS for ITT-populationen og subpopulationen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % fra CheckMate 9LA-studiet [12].

Tabel 2.9. PFS-data fra CheckMate 9LA ITT-population og patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % [12]

Studie	CheckMate 9LA – ITT	
Intervention	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi
N	361	358
Progressionsfri overlevelse		
Median PFS, måneder (95 % CI)	6,7 (5,6; 7,8)	5,3 (5,6; 7,8)
HR (95 % CI)	0,67 (0,56; 0,79)	
PFS-rate, 1 år	33 %	19 %
PFS-rate, 2 år	20 %	8 %
CheckMate 9LA – planocellulær, PD-L1 < 1 %		
Intervention	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi
N	36	36
Progressionsfri overlevelse		
Median PFS, måneder (95 % CI)	5,3 (3,0; 10,2)	4,2 (4,0; 5,6)
HR (95 % CI)	0,65 (0,37; 1,12)	
PFS-rate, 1 år	32 %	9 %
PFS-rate, 2 år	23 %	9 %

Den absolutte effektforskel på median PFS for ITT-populationen er 1,4 måneder med en HR på 0,67 (95 % CI: 0,56; 0,79). For subpopulationen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % er den absolutte effektforskel på median PFS på 1,1 måneder og en på HR 0,65 (95 % CI: 0,37; 1,12). Kaplan-Meier-kurvene for PFS hos ITT-populationen samt patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % kan ses i Figur 17 i Bilag 9.

Medicinerådets vurdering af PFS

Data fra både ITT-populationen og subpopulationen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % viser, at patienter, der har modtaget behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi, progredierer langsommere end patienter, der har modtaget platinbaseret kemoterapi, hvilket ses ved 1- og 2-årsrater.

Medicinerådet vurderer, at PFS for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er sammenlignelig mellem ITT-populationen og patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %.



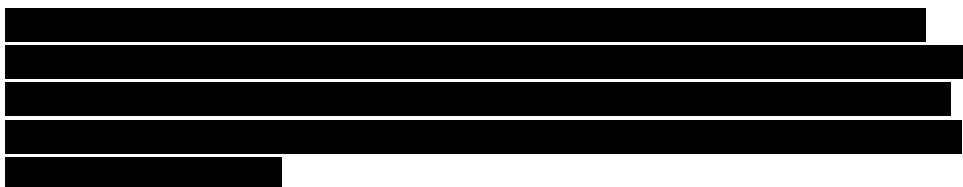
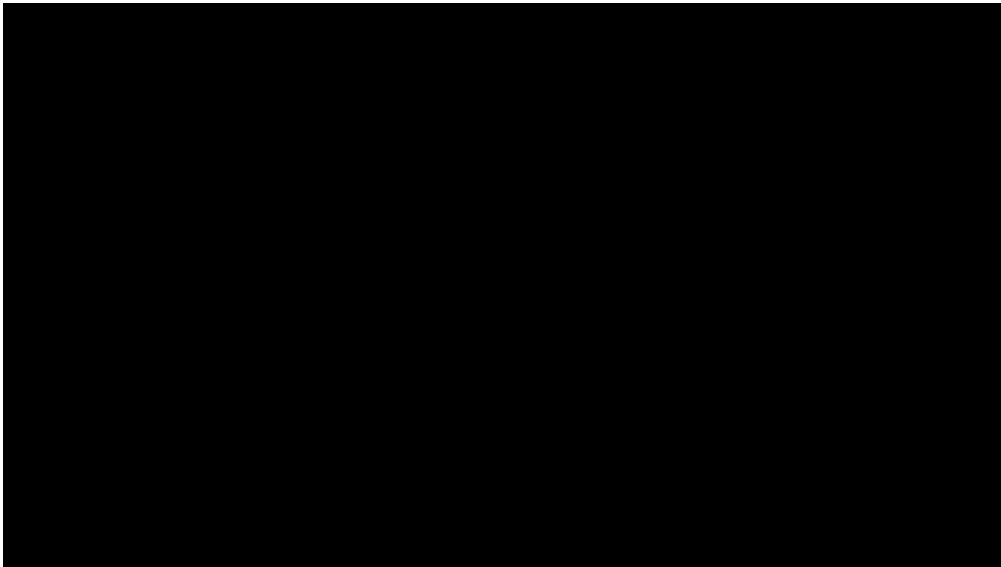
Data for progressionsfri overlevelse (PFS) i den sundhedsøkonomiske analyse

I den sundhedsøkonomiske model er det på samme vis som for OS nødvendigt at ekstrapolere PFS-KM-data, da opfølgningen i CheckMate 9LA-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. På samme måde som ved OS er der usikkerhed forbundet ved analysen, der er baseret på data for patienter med planocellulær histologi og PD-L1 ekspression < 1 % pga. forbehold ved effekten på PFS i kemoterapiarmen. Derfor vil Medicinrådet også udføre en følsomhedsanalyse, hvor data fra ITT-populationen anvendes til at estimere effekten af platinbaseret kemoterapi på PFS.

Ansøger vurderer, at antagelsen om proportional hazards for OS-data mellem nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi og platinbaseret kemoterapi alene ikke kan forkastes, hvorfor det i modellen er muligt at modellere forløbsdata både samlet og separat. Ansøger anvender separate kurver for behandlingsalternativerne i sin analyse. Ansøgers proces for udvælgelse af de statistiske funktioner, der er anvendt til at ekstrapolere det observerede PFS-data, beskrives nærmere nedenfor.

Ekstrapolering af data for progressionsfri overlevelse (PFS)

Ansøger har anvendt en 1-knot spline (normal)-fordeling til at ekstrapolere PFS for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi og en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere PFS for platinbaseret kemoterapi. De modellerede kurver, som er anvendt i ansøgers analyse, fremgår af Figur 5.



Ansøger har baseret valget af funktion til ekstrapolering af PFS-data for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi på en vurdering af statistisk fit og en analyse af data fra CheckMate 017- og CheckMate 057-studierne, hvor ansøger estimerer, at andelen af patienter, der var progressionsfri efter 5 år, var ca. 13 %. Idet



CheckMate 017- og CheckMate 057-studiet undersøgte effekten af nivolumab som andenlinjebehandling, antager ansøger, at estimatet for 5-års PFS på ca. 13 % er et konservativt estimat, der kan anvendes som nedre grænse til at validere kurverne, som modellen genererer. Ansøger pointerer, at de funktioner, der har det bedste fit til data, også befinder sig tæt på estimatet fra CheckMate 017- og CheckMate 057-studierne. På den baggrund anvender ansøger 1-knot spline (normal)-funktionen til at ekstrapolere PFS for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi.

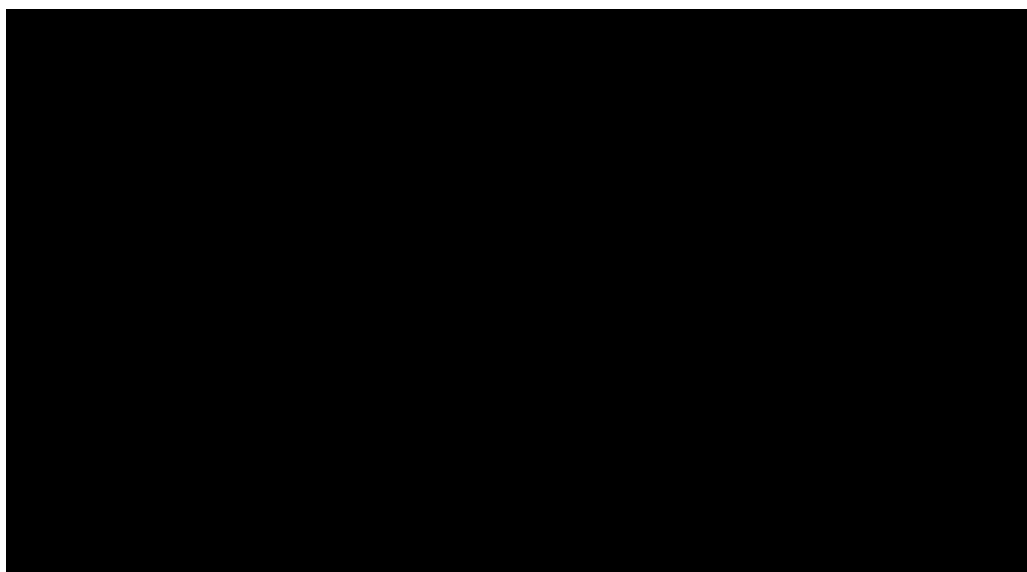
Ansøger har udelukkende baseret valget af funktion til ekstrapolering af PFS-data for platinbaseret kemoterapi på bedste statistiske fit, hvilket er den log-logistiske funktion.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet bemærker, at data for PFS er relativt modent for begge behandlingsalternativer (særligt for platinbaseret kemoterapi), hvorfor det vurderes, at langtidsestimering af PFS ikke er forbundet med samme grad af usikkerhed som OS.

Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at basere valget af funktion til ekstrapolering af PFS-data for platinbaseret kemoterapi på den funktion, der har det bedste statistiske fit sammenlignet med det observerede data. Derfor anvendes den log-logistiske funktion i Medicinrådets hovedanalyse. Medicinrådet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor PFS-kurven for platinbaseret kemoterapi estimeres på baggrund af data fra ITT-populationen. I denne følsomhedsanalyse anvendes en 2-spline (hazard)-funktion, idet denne synes at være rimelig til at afspejle patienter i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at effekten på PFS af kemoterapi hos danske patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % sandsynligvis befinder sig imellem kemoterapikurverne, der er genereret på baggrund af data fra hhv. ITT- og subpopulationen.

Vedrørende ekstrapolering af PFS for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi bemærker Medicinrådet, at den gennemsnitlige PFS varierer mellem ca. 1,6 og 2,0 år afhængigt af valg af funktioner (en af de mere pessimistiske, men klinisk plausible funktioner (log-normal) til ansøgers valg af en mere optimistisk funktion (1-spline (normal))). Medicinrådet bemærker, at det ved en række af funktionerne er nødvendigt at justere modellen, så PFS-kurven ikke overstiger OS-kurven, hvorfor Medicinrådet anvender den log-normale-funktion i hovedanalysen og udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor 1-spline (normal)-funktionen anvendes til at ekstrapolere data for PFS. Kurverne, som anvendes i Medicinrådets hoved- og følsomhedsanalyse, fremgår for begge interventioner af Figur 6.



Tabel 2.10. Median og gennemsnitlig progressionsfri overlevelse (PFS) fra den sundhedsøkonomiske model og CheckMate 9LA, ikke-diskonterede estimater

Behandling og datagrundlag	Gennemsnit i modellen	Median i modellen og i CheckMate 9LA*
Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	██████	██████
Platinbaseret kemoterapi	██████	██████

*Til modellering af PFS-kurven for nivolumab i kombination med ipilimumab og kemoterapi og platinbaseret kemoterapi anvendes PFS-KM-data fra CheckMate 9LA-studiet de første 2 år.

2.5.4 Livskvalitet ved EQ-VAS og LCSS

Patient reported outcomes (PRO) i CheckMate 9LA-studiet blev vurderet i de to behandlingsarme med det sygdomsspecifikke værktøj LCSS ASBI (*Lung Cancer Symptom Scale Average Symptom Burden Index*) og LCSS 3-IGI (*Lung Cancer Symptom Scale 3-item global index*) på baggrund af patienternes selvrapporterede sygdomsbyrde og med det generiske EQ-5D-3L (*European Quality Of Life 5-Dimensions-3-Levels*) på baggrund af patienternes selvrapporterede almene livskvalitet. I følgende afsnit vil den tilgængelige information på LCSS og EQ-VAS blive præsenteret. EQ-5D-3L fra CheckMate 9LA anvendes til at modellere helbredsrelateret livskvalitet for både nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi, se afsnit 3.3.



LCSS består af seks sygdomsspecifikke spørgsmål vedrørende hoste, dyspnø, træthed, smerte, anoreksi og hæmoptyse samt tre andre spørgsmål, der måler general sygdomsbyrde, sygdomsrelaterede aktivitetsbegrænsninger og global livskvalitet.

EQ-VAS er et patientrapporteret effektmål, hvor patienterne vurderer deres helbred på en skala, hvor 0 repræsenterer den værste mulige helbredstilstand, patienten kan forestille sig, og 100 repræsenterer den bedste (mindste klinisk relevante forskel er 7 point).

Der foreligger ikke livskvalitetsdata på subpopulationsniveau, men kun for ITT-populationen. De tilgængelige livskvalitetsdata fra CheckMate 9LA indikerer en forbedring i LCSS og EQ-VAS i begge arme, hvor den mindste klinisk relevante forskel ikke var opnået. Der var lavere risiko og længere tid, indtil patienter i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi oplevede en definitiv forværring i livskvalitet [29].

Medicinerådets vurdering af EQ-VAS

Medicinerådet bemærker, at der er sparsomt data på livskvalitet målt med EQ-VAS og LCSS, og det er dermed ikke muligt at vurdere, om der er forskel i livskvalitet mellem de to behandlinger, baseret på disse to livskvalitetsværktøjer. Der foreligger kun data fra ITT-populationen. Medicinerådet kan ikke vurdere, om data på ITT-populationen er repræsentativ for patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %, da disse patienter ofte kendetegnes af væsentlig komorbiditet og dårligere almentilstand end patienter med ikke-planocellulær lungekræft [9].

2.5.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af bivirkninger grad 3-5 og behandlingsophør pga. bivirkninger på ITT-populationen i CheckMate 9LA. Antallet af bivirkninger, som patienterne oplever, eller som medfører behandlingsophør, forventes ikke påvirket af tumorhistologi eller PD-L1-ekspression, hvorfor Medicinerådet har accepteret denne tilgang.

Kemoterapiregimerne er dog forskellige for de to histologier. Behandling med carboplatin/taxan-regime (planocellulær histologi) forventes at have en anderledes bivirkningsprofil end carboplatin/pemetrexed og cisplatin/pemetrexed-regimer (ikke-planocellulær).

En kvalitativ gennemgang af bivirkninger præsenteres og kommenteres samlet i afsnit 10.1.6 i Bilag 2.

Tabel 2.11. Resultater vedr. bivirkninger* fra CheckMate 9LA ITT-population [12]

	Nivo/ipi/kemo n/N (%)	Platinbaseret kemoterapi n/N (%)
Bivirkninger grad 3-5		
CheckMate 9LA (ITT-population)	173/358 (48,3 %)	132/349 (37,8 %)
Odds ratio (95 % CI)	1,54 (1,14; 2,07)**	
Relativ risiko (95 % CI)	1,28 (1,08; 1,52)**	



	Nivo/ipi/kemo n/N (%)	Platinbaseret kemoterapi n/N (%)
Behandlingsophør pga. bivirkninger		
CheckMate 9LA (ITT-population)	79/358 (22,1 %)	29/349 (8,3 %)
Odds ratio (95 % CI)	3,12 (1,98; 4,92)**	
Relativ risiko (95 % CI)	2,66 (1,78; 3,96)**	

*TREA = treatment-related adverse event.

**Ansøger har ikke indleveret udregning af odds ratio/relativ risiko, hvilket Medicinrådet derfor har suppleret med. Odds ratio/relativ risiko > 1 betyder flere bivirkninger ved nivo/ipi/kemo.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet finder, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi ser ud til at medføre flere bivirkninger grad 3-5 og behandlingsophør pga. bivirkninger, end der ses ved behandling med platinbaseret kemoterapi alene.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Overordnet er vurderingen af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med NSCLC forbundet med usikkerhed. Det skyldes hovedsageligt, at det underliggende studie, CheckMate 9LA, har begrænset styrke til at vurdere effekten af kombinationsbehandlingen på subpopulationsniveau og dermed de patientpopulationer, der afspejler dansk klinisk praksis.

Til patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % foreligger der en direkte sammenligning fra CheckMate 9LA-studiet med dansk standardbehandling (platinbaseret kemoterapi). Her er de væsentligste usikkerheder, der er af betydning for vurderingen af den kliniske effekt og den sundhedsøkonomiske analyse:

- at studiet har begrænset styrke til at vurdere effektforskel på subpopulationsniveau (patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % var en relativt lille patientpopulation i studiet med 36 patienter i hver arm).
- at effekten af platinbaseret kemoterapi hos patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % er lavere, end man vil forvente i dansk klinisk praksis.
- at der ikke foreligger livskvalitetsdata på patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %, men kun på ITT-populationen. Det er usikkert, hvorvidt disse data afspejler livskvaliteten hos patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %, da disse patienter kendetegnes af dårligere almentilstand end patienter med ikke-planocellulær histologi [9] (ca. 30 % af patienterne i ITT-populationen havde planocellulær histologi, og 70 % havde ikke-planocellulær histologi).



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse udgøres af en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

Jf. afsnit 2.4 vælger Medicinrådet kun at udarbejde en sundhedsøkonomisk analyse for patientpopulationen med planocellulær histologi og PD-L1 ekspresion < 1 % (tidligere omtalt som population 6). Analysen er baseret på data fra CheckMate 9LA- og CheckMate-227-studierne. Der anvendes således PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 2.5 og Bilag 4. Som det fremgår i afsnit 2.5, er der usikkerhed forbundet ved analysen pga. forbehold ved effekten i kemoterapiarmen samt patientpopulationens størrelse. Derfor vil Medicinrådet også udføre en følsomhedsanalyse, hvor data for patienter i ITT-populationen, der modtog kemoterapi, anvendes.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorisont på 25 år og en cykluslængde på 1 uge de første 28 uger efterfulgt af en cykluslængde på 4 uger. Ansøger har anvendt *half-cycle correction*. Omkostninger og effekt, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rente på 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Ansøgers perspektiv, tidshorisont og anvendte diskonteringsrente er i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

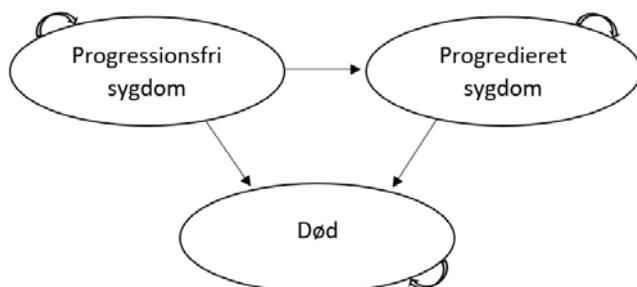
3.2 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival*-model til at estimere langtidseffekten og omkostningerne forbundet med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. I modellen indgår tre helbredstilstande: progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død.

I modellen starter alle patienterne i helbredstilstanden progressionsfri sygdom, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra (ekstrapoleret) forløbsdata. Patienternes tid i tilstanden progressionsfri sygdom bestemmes ud fra PFS-KM-data fra CheckMate 9LA-studiet og ekstrapoleret PFS-KM-data fra CheckMate 227-studiet. Fra progressionsfri sygdom kan patienten bevæge sig videre til tilstandene progredieret sygdom og død. Tiden til død estimeres ud fra OS-KM-data fra CheckMate 9LA-studiet og ekstrapoleret OS-KM-data fra CheckMate 227-studiet, mens tiden i helbredstilstanden progredieret sygdom estimeres ud fra PFS- og OS-data fra hhv. CheckMate 9LA- og CheckMate 227-studierne som den andel patienter, der hverken er i tilstandene progressionsfri sygdom eller død. Fra progredieret sygdom kan patienten udelukkende bevæge sig til helbredstilstanden død.



Sundhedstilstandene og transitionsmulighederne for at bevæge sig imellem disse fremgår af Figur 7.



Figur 7. Sundhedstilstande i den sundhedsøkonomiske model

Den gennemsnitlige alder og vægt antages at være hhv. 72 år og 70,35 kg.

Ansøger har ekstrapoleret studiedata for PFS og OS, idet tidshorisonten af analysen er længere end det observerede data. Dokumentationen for ansøgers vurdering vedr. ekstrapolering gennemgås i afsnit 2.5.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at en *partitioned survival*-model er metodisk relevant at anvende til at estimere langtidseffekten og omkostningerne forbundet med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

Medicinerådets vurdering af ansøgers tilgang til ekstrapolering af studiedata fra CheckMate 9LA for PFS og OS fremgår af afsnit 2.5.2 og 2.5.3.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I CheckMate 9LA blev HRQoL indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-3L hver 3. uge de første 6 måneder og derefter hver 6. uge for patienter i behandling med enten nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi eller platinbaseret kemoterapi. EQ-5D-3L-data blev endvidere indsamlet hhv. 30 og 80 dage efter behandlingsophør efterfulgt af hver 3. måned (de første 12 måneder) og derefter hver 6. måned. [REDACTED]

[REDACTED] En oversigt over EQ-5D-besvarelser pr. behandlingsarm ved de pågældende tidspunkter for indsamling af data fremgår af Bilag 7. Ansøger har konverteret data fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L med den validerede metode beskrevet af van Hout og aldersjusteret data for HRQoL [30].

Ansøger anvender estimater for behandlingsspecifik HRQoL i modellen, idet der ses en statistisk signifikant forskel i data mellem nivolumab i kombination med ipilimumab og



begrænset kemoterapi og platinbaseret kemoterapi blandt patienter med progredieret sygdom. Ansøger argumenterer desuden for at anvende behandlingsspecifik HRQoL, idet man ved denne tilgang undgår at inkludere fald i HRQoL grundet bivirkninger, der ikke har været mulige at konvertere til dansk praksis, og dobbelttælling.

Tabel 3.1. Behandlingsspecifik helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

	Behandlingsspecifik HRQoL		Reference
	Nivo/ipi/kemo (95 CI %)	Platinbaseret kemoterapi (95 CI %)	
Progressionsfri sygdom	██████████	██████████	CheckMate 9LA
Progredieret sygdom	██████████	██████████	CheckMate 9LA

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet bemærker, at det, jf. afsnit 2.5.4, ikke er muligt at vurdere, om der er forskel i livskvalitet mellem de to behandlinger i ITT-populationen. Derfor anvendes data for ikke-behandlingsspecifik HRQoL i hovedanalysen, mens der udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsspecifik HRQoL anvendes.

Data for ikke-behandlingsspecifik HRQoL og fald i HRQoL grundet bivirkninger, der er anvendt i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af hhv. Tabel 3.2 og Tabel 3.3.

Tabel 3.2. Ikke-behandlingsspecifik helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

	Ikke-behandlingsspecifik HRQoL (95 % CI)	Reference
Progressionsfri sygdom	██████████	CheckMate 9LA
Progredieret sygdom	██████████	CheckMate 9LA

Tabel 3.3. Fald i HRQoL

Bivirkning	Fald i HRQoL	Reference
Anæmi	-0,125	Lloyd et al. [31]
Neutropeni	-0,46	Nafees et al. [32]
Fatigue	-0,41	Nafees et al. [32]
Trombocytopeni	-0,184	Attard et al. [33]



Bivirkning	Fald i HRQoL	Reference
Fald i neutrofil-tælling	-0,46	Antages at være ens med neutropeni
Fald i hvide blodceller	-0,46	Antages at være ens med neutropeni
Febril neutropeni	-0,5	Nafees et al. [32]
Hypertension	-0,05	Nafees et al. [32]

Medicinerådet bemærker, at der kun foreligger HRQoL-data fra ITT-populationen og ikke patienter med planocellulær histologi og PD-L1 ekspression < 1 %. Medicinerådet kan ikke vurdere, om data på ITT-populationen er repræsentativ for patienter med planocellulær histologi og PD-L1 ekspression < 1 %, da patienter med planocellulær histologi ofte kendetegnes af væsentlig komorbiditet og dårligere almentilstand end patienter med ikke-planocellulær lungekræft [9]. På den baggrund udarbejder Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor HRQoL reduceres med 20 %, og påpeger, at resultaterne skal tages med forbehold.

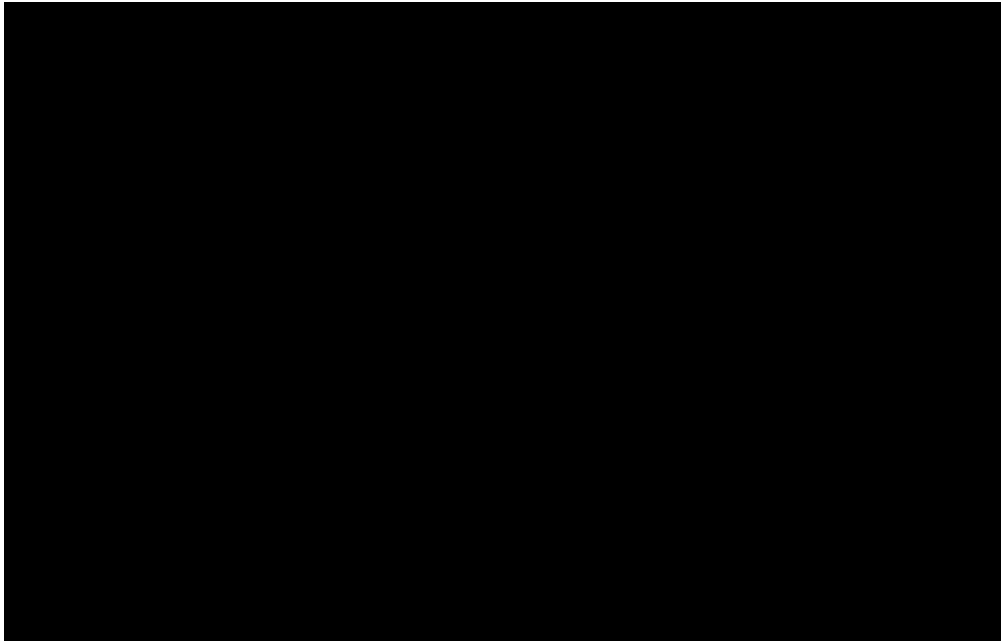
3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Ansøger har inkluderet lægemiddelmkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger forbundet med efterfølgende behandling, patientomkostninger og terminale omkostninger.

3.4.1 Lægemiddelmkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelmkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er beskrevet i afsnit 2.3.

Ansøger har estimeret behandlingens længde for intervention og komparator på baggrund af *duration of treatment* (DoT)-data fra CheckMate 9LA-studiet. Ansøger argumenterer for, at DoT-data er relativt modent, hvorfor der ikke er behov for at ekstrapolere data ud over studietiden. Kurverne for DoT fremgår af Figur 8.



De gennemsnitlige estimater for behandlingstid, der er anvendt i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 3.4.

Tabel 3.4. Gennemsnitlig behandlingstid i den sundhedsøkonomiske model

Behandling	Behandlingsvarighed
Nivolumab i kombination med ipilimumab	████████
Platinbaseret kemoterapi	████████

Medicinerådets vurdering vedr. behandlingstid

Medicinerådet vurderer, at patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % i nuværende dansk klinisk praksis gennemsnitligt behandles med platinbaseret kemoterapi i 2-3 måneder. Medicinerådet vurderer derfor, at den gennemsnitlige behandlingstid med platinbaseret kemoterapi i subpopulationen fra CheckMate 9LA-studiet nogenlunde afspejler den reelle behandlingstid, om end estimatet fra studiet befinder sig i den lave ende. Behandlingslængden med platinbaseret kemoterapi vurderes dog kun at have lille betydning for analysens resultat, idet lægemiddelomkostningerne forbundet med platinbaseret kemoterapi er lave.

Med hensyn til behandlingstiden for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi forventer Medicinerådet – på baggrund af CheckMate 9LA, hvor 5,3 % af patienterne blev seponeret på ipilimumab [12] – at der potentielt vil være patienter, der, grundet bivirkninger som fx colitis, ophører i behandling med ipilimumab, og fortsætter behandling med nivolumab som monoterapi. Idet dette ikke er inkluderet i modellen, kan lægemiddelomkostningerne forbundet med immunterapikombinationsbehandlingen være overestimeret. Det er dog ikke muligt at kvantificere den eksakte



andel af patienter, som dette vil være gældende for i dansk klinisk praksis, hvorfor det ikke modelleres i Medicinrådets analyse.

Medicinrådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3.5.

Tabel 3.5. Anvendte lægemiddelpriser, sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), maj 2022, DKK

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Lægemiddelpris	Reference
Nivolumab	10 mg/ml	4 ml	██████	Amgros
	10 mg/ml	10 ml	██████	
	10 mg/ml	24 ml	██████	
Ipilimumab	5 mg/ml	10 ml	██████	Amgros
	5 mg/ml	40 ml	██████	
Carboplatin	10 mg/ml	15 ml	██████	Amgros
	10 mg/ml	45 ml	██████	
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	██████	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

3.4.2.1 Helbredstilstandsspecifikke omkostninger

Ansøger antager, at der er en række helbredsbrødstilstandsspecifikke omkostninger forbundet med patienter med NSCLC, uanset hvilken behandling patienten modtager. Disse omkostninger afhænger af, om en patient er progredieret eller ej, se Tabel 3.6.



Tabel 3.6. Helbredstilstandsspecifikke omkostninger anvendt i ansøgers model

Ressourceforbrug	Månedlig frekvens, progressionsfri sygdom	Månedlig frekvens, progredieret sygdom	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Ambulant besøg	1	1	1.467	Kommunernes og Regionernes Løndatakontor
Stråleterapi (hjerne)	0	0,04	2.180	Sundhedsdatastyrelsen
Stråleterapi (knogle)	0	0,04	2.180	Sundhedsdatastyrelsen
Blodtransfusion	0,08	0,08	4.223	Sundhedsdatastyrelsen
CT-scanning	0,31	0,31	2.441	Sundhedsdatastyrelsen
Røntgen	0,15	0,15	1.640	Sundhedsdatastyrelsen
MRI	0,08	0,08	2.416	Sundhedsdatastyrelsen
Indlæggelse	0	0,43	2.180	Sundhedsdatastyrelsen
99Tc knogleskintigrafi	0,08	0,15	4.808	Sundhedsdatastyrelsen

Medicinrådets vurdering vedr. helbredstilstandsspecifikke omkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af helbredstilstandsspecifikke omkostninger, men bemærker, at der kan være regionale forskelle i ressourceforbruget, og ekskluderer omkostninger forbundet med 99Tc knogleskintigrafi.

3.4.2.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger i forbindelse med monitorering for begge interventioner, se Tabel 3.7.

Tabel 3.7. Monitoreringsomkostninger anvendt i ansøgers model

Ressourceforbrug	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Ambulant besøg	1	1	1.467	Kommunernes og Regionernes Løndatakontor, Specialeansvarlige overlæger år 2022
Leverfunktionstest	1	1	144	Rigshospitalets Labportal
Nyrefunktionstest	1	1	264	Rigshospitalets Labportal
Thyroid test	1	0	79	Rigshospitalets Labportal
Komplet blodtælling	0	1,33	520	Rigshospitalets Labportal
Metabolisk panel + ACTH	1	0	520	Antages at være samme enhedsomkostning som komplet blodtælling



Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger, men justerer antallet af ambulante besøg til 0, da det vurderes, at dette ressourceforbrug allerede er inkluderet i de helbredsrelaterede omkostninger, se afsnit 3.4.2.

3.4.2.3 Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger forbundet med infusion af lægemidlerne, og det antages, at ressourceforbruget for infusion er ens mellem behandlingsalternativerne. Ansøger værdisætter ressourceforbruget med en DRG-takst svarende til 2.180 DKK.

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger som en engangsomkostning i modellens første cyklus. Bivirkningsfrekvenserne, som ansøger anvender til at estimere bivirkningsomkostninger, stammer fra patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % i CheckMate 9LA (se Tabel 10.13 i Bilag 2) og inkluderes kun i modellen, hvis incidensen for bivirkningen var > 5 %. Ansøger værdisætter ressourceforbruget forbundet med håndtering af bivirkningerne med DRG-takster, se Tabel 3.8. Ansøger antager, at størstedelen af bivirkningerne håndteres i forbindelse med et monitoreringsbesøg.

Tabel 3.8. Enhedsomkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger i ansøgers analyse

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Anæmi	2.180	Sundhedsdatastyrelsen, DRG-takst 04MA98
Neutropeni	2.180	Sundhedsdatastyrelsen, DRG-takst 04MA98
Fatigue	0	-
Øget lipase	0	-
Fald i neutrofiltælling	0	-
Fald i blodplader	0	-
Fald i hvide blodceller	0	-
Febril neutropeni	2.180	Sundhedsdatastyrelsen, DRG-takst 04MA98
Hypertension	0	-



Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at nogle bivirkninger kan kræve, at patienterne indlægges, og at bivirkningsomkostningerne i ansøgers analyse dermed kan være underestimerede. Dette vurderes dog at have lille betydning for analysens inkrementelle resultater, hvorfor Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger.

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at 70 % af patienterne modtager efterfølgende behandling, uanset om de har modtaget nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi eller platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling. Til at estimere fordelingen mellem de efterfølgende behandlinger har ansøger anvendt data fra CheckMate 9LA, se Tabel 3.9. Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingstid med immunterapi og kemoterapi som efterfølgende behandling er hhv. 6,8 måneder og 4,1 måneder. Disse gennemsnitlige estimater er baseret på data fra en tidligere udviklet sundhedsøkonomisk model for NSCLC-patienter. Foruden lægemiddelomkostninger forbundet med efterfølgende behandling har ansøger også inkluderet monitoreringsomkostninger.

Tabel 3.9. Ansøgers estimater vedr. efterfølgende behandling

	Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi [%]	Platinbaseret kemoterapi [%]	Kilde
Andel, der får efterfølgende behandling	70 %	70 %	
Nivolumab	████	████	CheckMate 9LA
Pembrolizumab	████	████	CheckMate 9LA
Atezolizumab	████	████	CheckMate 9LA
Carboplatin	████	████	CheckMate 9LA
Cisplatin	████	████	CheckMate 9LA
Docetaxel	████	████	CheckMate 9LA
Gemcitabin	████	████	CheckMate 9LA
Paclitaxel	████	████	CheckMate 9LA



Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet vurderer, jf. afsnit 2.2.1, at det er rimeligt at antage, at ca. 70 % vil modtage efterfølgende behandling, men at patienterne, der kandiderer til efterfølgende behandling efter platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling, som udgangspunkt kun vil modtage immunterapi. Vedrørende efterfølgende behandling efter nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi vurderer Medicinerådet, at alle patienter formentlig vil modtage platinbaseret kemoterapi.

Behandlingslængderne for de efterfølgende behandlinger er usikre, da ansøgers estimerer ikke er baseret på data fra CheckMate 9LA. Medicinerådet accepterer dog inkluderingen af efterfølgende behandling i hovedanalysen og udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling er ekskluderet. I hovedanalysen antages det, at alle patienter, der har modtaget enten nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi eller platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling, modtager hhv. docetaxel eller atezolizumab som andenlinjebehandling.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i modellen, hvor det antages, at tiden, som patienten bruger på et hospitalsbesøg, gennemsnitligt udgør 2 timer. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttiden på 208 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet ændrer enhedsomkostningerne for patientens tid og transport til hhv. 181 DKK pr. time og 140 DKK pr. besøg og accepterer ellers ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger. Ændringen af enhedsomkostningerne vurderes at have minimal betydning for analysens resultater.

3.4.6 Terminale omkostninger

Ansøger har inkluderet en engangsomkostning forbundet med terminal pleje i analysen. Ressourceforbruget værdisættes med en DRG-takst (04MA07) svarende til 41.473 DKK.

Medicinerådets vurdering af terminale omkostninger

Medicinerådet ekskluderer de terminale omkostninger i analysen, idet der er usikkerheder forbundet med at estimere det reelle forbrug forbundet med terminal pleje. Ekskluderingen af denne omkostningsgruppe vurderes at have minimal betydning for analysens inkrementelle resultater.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Ændringerne, som Medicinerådet har foretaget fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 3.10.



Table 3.10. Forskelle mellem ansøgers hovedanalyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger	Lægemiddelomkostninger	Afsnit 3.4
	Hospitalsomkostninger	Hospitalsomkostninger	
	Bivirkningsomkostninger	Bivirkningsomkostninger	
	Efterfølgende behandling	Efterfølgende behandling	
	Transport og patientomkostninger	Transport og patientomkostninger	
	Terminale omkostninger		
HRQoL	Behandlingsspecifik HRQoL	Ikke-behandlingsspecifik HRQoL	Afsnit 3.3
Behandlingslængder			Afsnit 3.4.1
Intervention:	██████████	██████████	
Komparator:	██████████	██████████	
Parametriske funktioner for PFS			Afsnit 2.5.3
Intervention:	1-knots spline (normal)	Log-normal	
Komparator:	Log-logistisk	Log-logistisk	
Parametriske funktioner for OS			Afsnit 2.5.2
Intervention:	Generaliseret gamma	Log-normal	
Komparator:	Log-logistisk	Log-logistisk	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse vedrørende patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til 0,83 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. ██████████ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ██████████ DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 596.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 720.000 DKK pr. QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3.11.



Tabel 3.11. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab i kombination med ipilimumab og kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	████████	████	████████
Hospitalsomkostninger	150.057	53.626	96.431
Patientomkostninger	13.609	4.557	9.052
Efterfølgende behandling	████████	████████	████████
Totale omkostninger	████████	████████	████████
Totale leveår	2,20	1,09	1,11
Totale QALY	1,54	0,71	0,83

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP: 537.206
	Beregnet med SAIP: ██████████
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 719.924
	Beregnet med SAIP: ██████████

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden vælger Medicinrådet at udføre:

- En følsomhedsanalyse, hvor data fra ITT-population (CheckMate 9LA- og CheckMate 227-studierne) anvendes til at estimere PFS- og OS-kurven for platinbaseret kemoterapi.
- Følsomhedsanalyser, hvor OS-data for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi ekstrapoleres med hhv. gamma- og generaliseret gamma-funktion.
- En følsomhedsanalyse, hvor PFS-data for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi ekstrapoleres med 1-knot spline (normal)-funktion.
- En følsomhedsanalyse vedr. HRQoL, hvor hhv. de behandlingsspecifikke værdier anvendes, og hvor HRQoL-værdierne reduceres med 20 %.

Resultaterne af Medicinrådets følsomhedsanalyser fremgår af Tabel 3.12.

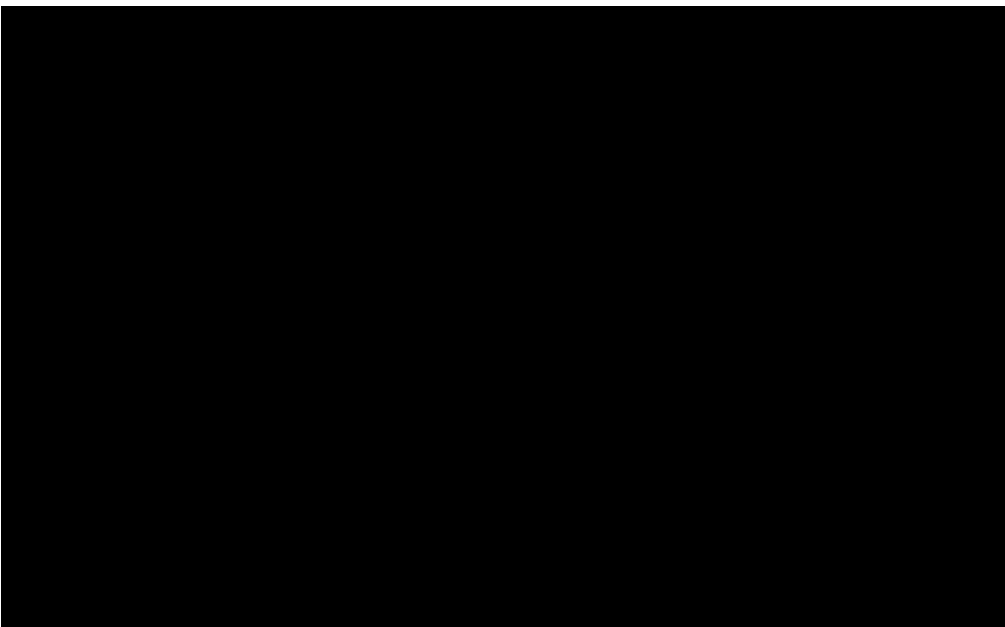


Table 3.12. Results of the Medicines Board's sensitivity analyses compared with the main analysis, DKK

Parameter	Sensitivity analysis	Incremental QALY	Incremental costs [DKK]	ICER [DKK pr. QALY]
Hovedanalyse		0,83	██████	██████
Datagrundlag	Data for ITT-populationen anvendes til modellering af PFS og OS for kemoterapi	0,51	██████	██████
HRQoL	Reduces 20 %	0,66	██████	██████
	Data for treatment-specific HRQoL is used	0,89	██████	██████
Ekstrapolering af PFS, nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	1-knot spline (normal)	0,85	██████	██████
Ekstrapolering af OS, nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	Generalized gamma	1,05	██████	██████
	Gamma	0,61	██████	██████
Ansøgers valg af funktion til ekstrapolering af PFS og OS, nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	PFS: 1-knot spline (normal) OS: generalized gamma	1,10	██████	██████
Efterfølgende behandling	Excluded	0,83	██████	██████
Dosering af nivolumab	Weight-based	0,83	██████	██████
Diskontering, effekt og omkostninger	0 %	0,96	██████	██████
	5 %	0,78	██████	██████



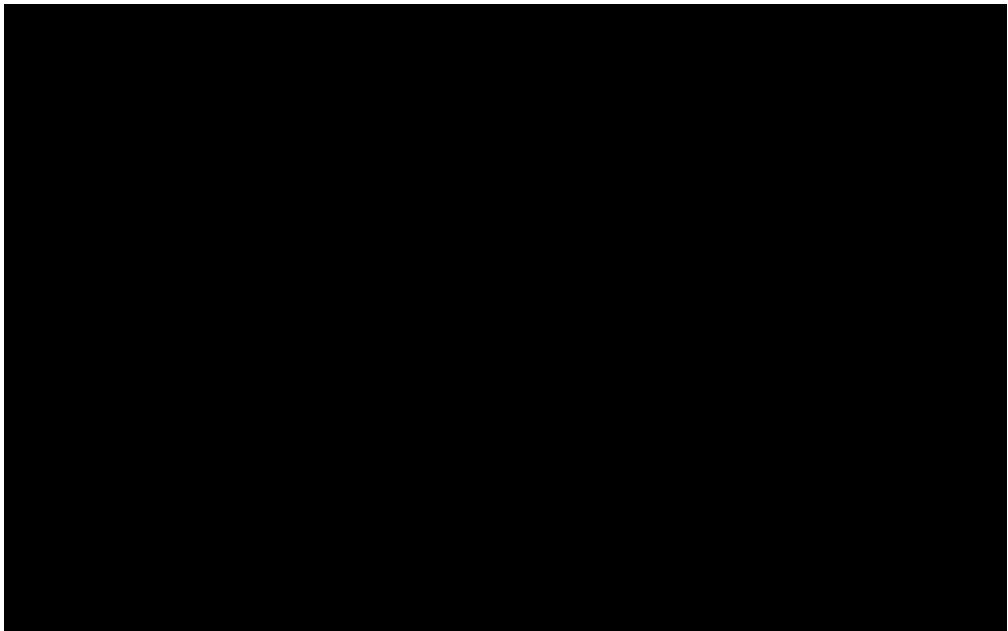
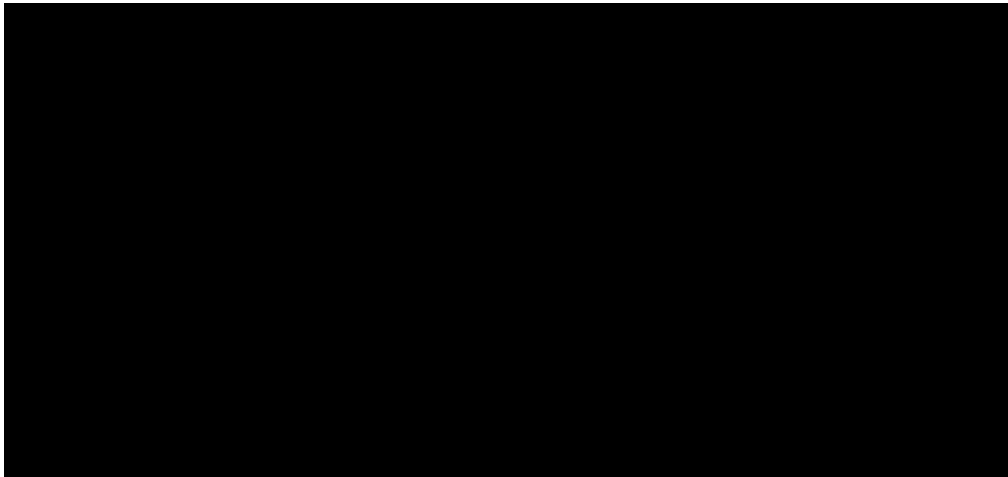
Af Figur 9 fremgår resultaterne af en analyse, der viser den forventede ICER for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi beregnet ved forskellige rabatter ift. den nuværende pris. Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris, dvs. SAIP.



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte konkrete punktestimater, se Bilag 10. Modellens resultater simuleres et stort antal gange ved brug af Monte Carlo-simulering for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang og valg af inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger. En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 10, mens Figur 11 præsenterer sandsynligheden for, at nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi vil være omkostningseffektiv givet forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Tabel 3.11. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder forbundet med valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering af forløbsdata. Da antagelser omkring ekstrapolering har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser, hvor disse usikkerheder belyses.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at 120 patienter om året ved anbefaling vil være kandidater til behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi, og at markedsoptaget vil være 50 % i år 1 efterfulgt af et markedsoptag på 100 % i år 2-5. Ansøger pointerer, at der for nuværende er et uopfyldt behandlingsbehov for at



kunne tilbyde NSCLC-patienter med planocellulær histologi og PD-L1 ekspresion < 1 % behandling med immunterapi, hvorfor nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi forventes at blive standardbehandling for denne subpopulation, hvis kombinationsbehandlingen anbefales af Medicinrådet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at ca. 12 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med nivolumab til den pågældende indikation (se afsnit 1.4), og at markedsoptaget ved en anbefaling vil være 100 %, se Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	12	12	12	12	12
Platinbaseret kemoterapi	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	0	0	0	0	0
Platinbaseret kemoterapi	12	12	12	12	12

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Patientantallet justeres til 12 patienter.
- Markedsoptag for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi justeres til 100 % i år 1-5.

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 4.2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 7,0 mio. DKK i år 5.



Tabel 4.2. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, ■■■ DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi som førstelinjebehandling af patienter med NSCLC er blevet vurderet til seks populationer, opdelt på baggrund af histologi og PD-L1-ekspression, jf. Tabel 1.1.

Medicinrådet gør opmærksom på, at vurderingen overordnet er forbundet med usikkerhed. Det skyldes hovedsageligt, at det underliggende studie, CheckMate 9LA, ikke er dimensioneret til at vurdere effekten af kombinationsbehandlingen på de patientpopulationer, der afspejler dansk klinisk praksis.

Patienter med ikke-planocellulær NSCLC (uafhængigt af PD-L1-ekspression) og patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$, patientpopulation 1-5

ITT-populationen fra CheckMate 9LA-studiet er blevet sammenlignet indirekte med de forskellige KEYNOTE-studier, som ligger til grund for nuværende standardbehandling i Danmark, se evidensgennemgang i Bilag 2. Der er væsentlig usikkerhed forbundet med disse sammenligninger pga. forskelle i studiedesign, tilgængelige data og opfølgningstider, hvorfor Medicinrådet har suppleret med naive sammenstillinger mellem de inkluderede studier. I Medicinrådets vurdering til patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ (population 1 og 2), uafhængig af histologi, til patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 50\%$ (population 3 og 4) og til patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ er der lagt vægt på, at der på baggrund af det tilgængelige datagrundlag ikke kan konkluderes, om behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er lige så godt eller bedre end eksisterende standardbehandling, hvad angår effekt. Medicinrådet har derfor i den samlede vurdering også lagt vægt på fagudvalgets bekymring for at tilføre patientgruppen yderligere og potentielt værre bivirkninger ved at behandle med dobbelt-immunterapi end det allerede er tilfældet med eksisterende behandling i dag.

På baggrund af ovenstående har Medicinrådet ikke vurderet omkostningseffektivitet eller budgetkonsekvenser til disse fem populationer, da det ikke er dokumenteret, at behandlingen er lige så god eller bedre end den nuværende standardbehandling i Danmark. For disse patienter vurderer Medicinrådet derfor, at den økonomiske analyse ikke vil få betydning for, om kombinationsbehandlingen anbefales.



Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %, patientpopulation 6

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi sammenlignet med kemoterapi hos NSCLC-patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %.

Efter minimumsopfølgningstid for OS på 24,4 måneder viste studiet, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi giver længere samlet og progressionsfri overlevelse sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, både hos patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % samt hos ITT-populationen, se Tabel 2.7 og Tabel 2.9. Der var også væsentligt flere alvorlige bivirkninger og bivirkninger, som ledte til behandlingsophør hos patientgruppen behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi. Patienter med planocellulær histologi har ofte væsentlig komorbiditet og dårligere almentilstand end patienter med ikke-planocellulær lungekræft [9]. På baggrund af erfaring i dansk klinisk praksis vil meget få patienter være egnede til behandling med immunterapi i kombination med kemoterapi eller dobbelt-immunterapi.

Den største usikkerhed i vurderingen er, at CheckMate 9LA-studiet har begrænset styrke til at vurdere effektforskel på subpopulationsniveau, idet patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % er en relativt lille patientpopulation i studiet med kun 36 patienter i hver arm. Derudover er effekten af platinbaseret kemoterapi i patientpopulationen lavere end man vil forvente i dansk klinisk praksis, hvorfor data på ITT-populationen også inddrages i vurderingen.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådet estimerer, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi giver en QALY-gevinst på 0,83 QALY (1,11 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger forbundet med behandlingen er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med kemoterapi. Dette resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

De væsentligste usikkerheder ved resultaterne vedrører estimering af effekten af kemoterapi og langtidsoverlevelsen ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi. Når effekten af kemoterapi estimeres på baggrund af data fra kemoterapiarmen i ITT-populationen, estimeres ICER at være ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. I de følsomhedsanalyser, hvor langtidsoverlevelsen for nivolumab i kombination med ipilimumab ekstrapoleres med andre klinisk plausible fordelinger end det anvendte i hovedanalysen, estimeres ICER at befinde sig i spændet mellem ca. [REDACTED] og ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

QALY-estimererne er baseret på helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-3L-data fra CheckMate 9LA-studiet, der herefter er konverteret til EQ-5D-5L ved at anvende en valideret algoritme. Medicinrådet vurderer, at dette er den bedst mulige opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet i forhold til det eksisterende data, men Medicinrådet vurderer dog samtidig, at dette bidrager med usikkerhed.



6. Referencer

1. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register National årsrapport 2019-2020 [internet]. 2021. s. 1–182. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/Årsrapport-20192020_netudgave.pdf
3. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>
4. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
6. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
7. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft. 2020;0–14. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/gh2bqvmw/medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf
8. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft - version 1.2 [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/tosjmejz/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf
9. Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, Hirsch FR, Biondi A, Bonomi P, Bunn P, et al. Clinicopathologic features of advanced squamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2016;11(9):1411–22.
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1- ekspression < 50 %. 2021; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/hbqdv2rt/medicinraadets_anbefaling_vedr-_pembrolizumab_i_komb-_m-_kemoterapi_til_nsclc-vers-_1-0_adlegacy.pdf
11. Paz-Ares L, Ciuleanu T, 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* [internet]. 2021;22(2):198–211. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520306410>
12. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open* [internet]. 2021;6(5):100273. Tilgængelig fra:



- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702921002350>
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(19):1823–33. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606774>
 14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non–small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537–46.
 15. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*. 2020;31:S1181–2.
 16. Mok TSK, Wu Y, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2019;393(10183):1819–30. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324097>
 17. Mok TS., Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* [internet]. 2019;30(Supplement 2):i38. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419300511>
 18. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–92.
 19. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505–17.
 20. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* [internet]. 2021;32(7):881–95. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008>
 21. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040–51.
 22. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* [internet]. 2020;15(10):1657–69. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>
 23. 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. *N Engl J Med* [internet]. 2019;381(21):2020–31. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910231>
 24. Medicinådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke_planocellulær ikke_småcellet lungekraft [internet]. 2019. Tilgængelig fra:



- https://medicinraadet.dk/media/vj2jts4r/medicinraadets-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-pembrolizumab-i-komb-kemo-vers-1-0_adlegacy.pdf
25. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft. 2019; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ap2bzijh/medicinraadets-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-pembrolizumab-i-komb-kemoterapi-til-planocellulaer-ikke-smaacellet-lungekraeft-vers-1-0_adlegacy.pdf
 26. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft -vers. 2.2. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/agbbwbhd/medicinraadets-protokol-for-en-behandlingsvejledning-vedr-nsclc-vers-2-2_adlegacy.pdf
 27. Mouritzen M, Carus A, Ladekarl M, Meldgaard P, Nielsen A, Livbjerg A, et al. Nationwide Survival Benefit after Implementation of First-Line Immunotherapy for Patients with Advanced NSCLC-Real World Efficacy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19).
 28. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu T-E, Lee J-S, Urban L, Caro RB, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol* [internet]. 2022;17(2):289–308. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155608642103207X>
 29. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. LBA59 First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31:S1187–8. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420423749>
 30. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value Heal* [internet]. 2021;24(9):1285–93. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301521001704>
 31. Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health State Utility Scores for Cancer-Related Anemia through Societal and Patient Valuations. *Value Heal* [internet]. 2008;11(7):1178–85. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510606006>
 32. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol* [internet]. 2017;13(5):e195–203. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.12477>
 33. Attard CL, Brown S, Alloul K, Moore MJ. Cost-effectiveness of FOLFIRINOX for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol* [internet]. 2013;21(1):41. Tilgængelig fra: <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/1327>
 34. European Medicines Agency (EMA). Keytruda - Bilag i produktresumé 1 [internet]. 2021. s. 1–191. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_da.pdf
 35. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Opdivo. :1–22. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_da.pdf
 36. European Medicines Agency (EMA). Opdivo/Ipilimumab - Assessment report. Bd. 31. 2020.
 37. Boyer M, Şendur MAN, Rodríguez-Abreu D, Park K, Lee DH, Çiçin I, et al.



Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2327–38.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Hjørdis Hjalting Schmidt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Lotte Holm Land <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Svetlana Borissova <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Amal Durakovic <i>Overlæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunger Cancer Gruppe



Sammensætning af fagudvalg

Deltager ikke Dansk Sygepleje Selskab

Finn Klausen
Patient/patientrepræsentant Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Morten Hiul Suppli
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Johnny Volf Jørgensen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. juni 2022	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

9.1 Igangværende studier, som undersøger effekt og sikkerhed af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi

Tabel 9.1. Oversigt over igangværende studier

Titel	Studiets formål	Intervention	Komparator	Effekt mål	Startdato	Forventet slutdato
CheckMate 227 Part 1 completed DBL 24 January 2018; 15 March 2018 for descriptive OS Part 2 ongoing	To show that NIVO, NIVO+IPI, or NIVO+PDC improves PFS or OS compared with PDC in patients with advanced lung cancer	Part 2 NIVO 360 mg + PDC Q3W, up to 4 doses, followed by NIVO 360 mg Q3W +/- pemetrexed maintenance	Part 2: PDC in 3-week cycles for a maximum of 4 cycles +/- pemetrexed maintenance	Part 2 Primary: OS NIVO+PDC vs, PDC; Secondary: PFS, ORR, efficacy by PD-L1	August 2015	Estimated Primary Completion Date: January 2019 Estimated Study Completion Date: December 2020
CheckMate 568 Part 1 completed DBL 25 August 2017 Part 2 ongoing	Part 1 Determine the ORR in stage IV NSCLC subjects treated with NIVO+IPI as first-line therapy Part 2 Determine the safety and tolerability of NIVO+IPI+PDC in first-line stage IV NSCLC	Part 1 NIVO+IPI (regardless of PD-L1 expression) Part 2 NIVO+IPI+PDC (regardless of PD-L1 expression)	N/A	Part 1 Primary: ORR in subjects with PDL1 \geq 1 %; ORR in subjects with PD-L1 < 1 % Part 2 Primary: DLT within 9 weeks; after first dose, safety and tolerability	10 February 2016	Estimated Primary Completion Date: 9 June 2019 Estimated Study Completion Date: 24 January 2022
CheckMate 012 (completed)	Evaluating the safety and tolerability of NIVO combined with three chemotherapy regimens (cisplatin/gemcitabine; cisplatin/pemetrexed; and	Cohorts with various regimens of NIVO+IPI (Cohorts G-J, N-Q) Cohort P: NIVO 3 mg/kg Q2W + IPI 1 mg/kg Q12W	N/A	Primary: safety and tolerability Secondary: ORR and PFS rate at 24 weeks (Cohorts P and Q were based on IRRC assessment)	9 December 2011	Actual Primary Completion Date: 20 July 2016 Estimated Study Completion Date: 29 December 2018



Titel	Studiets formål	Intervention	Komparator	Effekt mål	Startdato	Forventet slutdato
	carboplatin/ paclitaxel) in subjects with NSCLC	Cohort Q: NIVO 3 mg/kg Q2W + IPI 1 mg/kg Q6W				
CheckMate 817	Evaluate the safety of NIVO+IPI in patients with advanced (stage 4 or recurrent) NSCLC	NIVO 240 mg + IPI 1 mg/kg Q6W	N/A	Primary: safety (Cohort A), ORR in high TMB (Cohort C)	14 September 2016	Estimated Primary Completion Date: 16 June 2020 Estimated Study Completion Date: 17 November 2021
CheckMate 026	Show that NIVI will improve PFS in subjects with strong stage IV or recurrent PD-L1+ NSCLC compared to PDC	NIVO	Investigator's choice of NIVO+IPI+PD C +/- pemetrexed maintenance	Primary: PFS in PD-L1 > 5 %	25 March 2014	Actual Primary Completion Date: 1 July 2016 Estimated Study Completion Date: 1 October 2018



10. Bilag 2

10.1 Sammenligning af effekt og sikkerhed, population 1-5

10.1.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode af hovedanalyserne fremgår af Tabel 10.1.

Tabel 10.1. Oversigt over analyser til besvarelse af de fire PICO'er

PD-L1-ekspression	Planocellulær histologi	Ikke-planocellulær histologi
≥ 50 %	Pembrolizumab monoterapi <u>Indirekte sammenligning:</u> CheckMate 9LA ITT-population vs. KEYNOTE-024/042 PD-L1 ≥ 50 %	
≥ 1 % og < 50 %	Pembrolizumab i kombination med carboplatin og paclitaxel eller nab-paclitaxel <u>Indirekte sammenligning:</u> CheckMate 9LA ITT-population vs. KEYNOTE-407 ITT-population	Pembrolizumab i kombination med carboplatin og pemetrexed <u>Indirekte sammenligning:</u> CheckMate 9LA ITT-population vs. KEYNOTE-189
< 1 %	Platinbaseret kemoterapi <u>Direkte sammenligning:</u> CheckMate 9LA, se afsnit 2.5	

Der findes ingen direkte sammenligninger mellem intervention og komparatorer, som belyser forskelle i effekt og sikkerhed i patientpopulationerne 1-5. Til at sammenligne effekt og sikkerhed har ansøger på baggrund af resultaterne i CheckMate 9LA efter median opfølgningstid på 13,2 måneder [11] indsendt hovedanalyser med ITT-populationen i CheckMate 9LA som fælles interventionsarm i de indirekte analyser. Ansøger har foretaget de indirekte sammenligninger via den fælles komparator platinbaseret kemoterapi i KEYNOTE-studierne ved hjælp af Buchers metode.

Ansøger har ikke opdelt ITT-populationen i CheckMate 9LA efter PD-L1-ekspression eller histologi, fordi resultaterne i CheckMate 9LA tilsyneladende viste, at effekten af behandlingen var uafhængig af patienternes PD-L1-ekspression og histologi. Det kan medføre en usikkerhed til resultaterne i de indirekte sammenligninger, fordi det afviger fra dansk klinisk praksis og den dokumentation, der ligger fra andre studier. Ansøger har derfor som supplement til sine hovedanalyser indsendt en række subgruppeanalyser:

Population 1 og 2: patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % og uafhængigt af histologi:

- CM9LA ITT-population vs. KN024 ITT-population
- CM9LA PD-L1 ≥ 50 %-population vs. KN024 ITT-population
- CM9LA PD-L1 ≥ 50 % vs. KN042 PD-L1 ≥ 50 %



- CM9LA ITT-population vs. meta-analyse KN024 + KN042 PD-L1 \geq 50 %-population
- CM9LA PD-L1 \geq 50 %-population vs. meta-analyse KN024 + KN042 PD-L1 \geq 50 %-population.

Population 3 og 4: patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1 < 50 %:

- CM9LA < 50 % vs. KN189 < 50 %
- CM9LA ikke-planocellulær histologi vs. KN189 ITT-population
- CM9LA PD-L1 \geq 1 % blandet histologi vs. KN189 PD-L1 \geq 1 %
- CM9LA PD-L1 \geq 1 % og ikke-planocellulær histologi vs. KN189 PD-L1 \geq 1 %.

Population 5: patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1 \geq 1 % - < 50 %:

- CM9LA PD-L1 < 50 % vs. KN407 PD-L1 < 50 %
- CM9LA planocellulær histologi vs. KN407 ITT-population
- CM9LA PD-L1 \geq 1 % blandet histologi vs. KN407 PD-L1 \geq 1 %
- CM9LA PD-L1 \geq 1 % og planocellulær histologi vs. KN407 PD-L1 \geq 1 %.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet har set analyserne og finder, at resultaterne overordnet set er i overensstemmelse med resultaterne i ansøgers hovedanalyser. Resultaterne fra de supplerende analyser er angivet som fortrolige og præsenteres derfor ikke i gennemgangen i afsnit 10.1.2-4.

Medicinerådet er opmærksom på, at de indirekte sammenligninger er lavet med det tidlige data cut fra CheckMate 9LA-studiet [11], hvor der sidenhen er blevet publiceret data efter længere opfølgningstid [12], som også ligger til grund for den direkte sammenligning i population 6, jf. afsnit 2.5. Ansøger har ikke indsendt analyser på baggrund af det nyere data cut, hvilket Medicinerådet vurderer er acceptabelt, da inddragelse af de nyere data sandsynligvis ikke vil give anledning til en anden vurdering.

Medicinerådet understreger, at der er væsentlige usikkerheder forbundet med de indirekte sammenligninger. Især fremhæves:

Studiernes sammenlignelighed

De indirekte sammenligninger laves på ITT-populationen fra CheckMate 9LA, som sammenstår af en blandet population, hvad angår tumorhistologi og PD-L1-ekspression, mens populationerne fra KEYNOTE-studierne er opdelt efter histologi og/eller PD-L1-ekspression. Dette er problematisk for studienes sammenlignelighed og overførbare af resultaterne til dansk klinisk praksis.



Opfølgningstid i de kliniske studier

Der er forskel i opfølgningstiden i de inkluderede studier. Sammenligning af data med relativt kort opfølgningstid fra CheckMate 9LA med data fra studier med længere opfølgningstid bør tolkes med forbehold, da behandlingsmodaliteterne heller ikke er ens.

Kemoterapiarmen i CheckMate 9LA

Kemoterapiarmen i CheckMate 9LA svarer til dansk klinisk praksis, hvad angår effekt, men ikke bivirkninger, jf. afsnit 2.3.2. Medicinrådet vurderer, at bivirkningerne af komparator kan være overestimeret i studiet, i forhold til hvad der forventes i dansk klinisk praksis, men dette vil være af minimal betydning for vurderingen, da det samme gør sig gældende for de sammenlignende studier.

Mulighed for efterfølgende behandling

Der er væsentlige forskelle, hvad angår overkrydsning og efterfølgende behandling i CheckMate 9LA og de øvrige studier (se Bilag 3). Disse forskelle afspejler både, at studierne er udført på tidspunkter, hvor der var forskellige muligheder for efterfølgende behandling, og forskelle i studiedesign. Dette giver væsentlig usikkerhed, hvad angår sammenligneligheden af studiernes fælles komparatorarme, hvilket er en forudsætning ved indirekte sammenligninger med Buchers metode.

Ublindet studie

Det åbne studiedesign i CheckMate 9LA kan have medført forskelle i, hvornår behandlingen blev skiftet til anden linje (både hvad angår intervention og komparator), i forhold til de blinde studier af pembrolizumab.

Antagelse om proportional hazards

For flere sammenligninger er forudsætningen om *proportional hazards* ikke opfyldt. Det er et væsentlig forbehold at bemærke ved tolkningen af resultaterne.

Overordnet vurderer Medicinrådet, at der er stor usikkerhed forbundet med resultaterne for de indirekte sammenligninger, hvad angår effekt og sikkerhed, hvilket kan gøre det vanskeligt at drage konklusioner ud fra resultaterne af de sammenligninger.

Medicinrådet har derfor valgt at supplere med en naiv gennemgang af resultaterne i de enkelte studier for effekt og sikkerhed ved sammenligningerne med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (population 3-5).

10.1.2 Population 1 og 2: Patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og uafhængigt af histologi

10.1.2.1 Sammenligning af effekt

Til at vurdere effekten af nivo/ipi/kemo sammenlignet med pembrolizumab i monoterapi til patienter med ikke-småcellet lungekræft og PD-L1 $\geq 50\%$ har ansøger som hovedanalyse foretaget en indirekte sammenligning mellem ITT-populationen i CheckMate 9LA og subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ i KEYNOTE-042-studiet. Ansøger har dog også indsendt en supplerende indirekte sammenligning mellem ITT-populationen i CheckMate 9LA og en metaanalyse af patienter med PD-L1-



ekspression $\geq 50\%$ i KEYNOTE-024 og 042-studierne, hvilket Medicinrådet vælger at anvende i vurderingen. Ansøger har ikke indsendt en komparativ analyse på livskvalitet mellem studierne.

Kombinationen af nivo/ipi/kemo er godkendt uafhængigt af tumorhistologi og PD-L1-ekspression. Det er som tidligere skrevet ikke tilfældet for pembrolizumab i monoterapi, som anvendes til disse to patientpopulationer i dansk klinisk praksis. Forskellen i patientpopulationerne fremgår af Tabel 2.4 vedr. baselinekarakteristika.

Analyserne anvender CheckMate 9LA-resultaterne fra marts 2020, hvor median opfølgningstid var 13,2 måneder (6,4-17,0) [11]. I KEYNOTE-024 er anvendt resultaterne fra juni 2020, hvor median opfølgningstid var 59,9 måneder [15], og i KEYNOTE-042 er anvendt resultaterne fra september 2018, hvor median opfølgningstid var 14 måneder (0,1-43,7) [17]. Median opfølgningstid er defineret som tid fra randomisering til data cut-off eller død.

Tabel 10.2. Indirekte sammenligning af CheckMate 9LA ITT-population vs. KN042 PD-L1 $\geq 50\%$ -population

Studie	CheckMate 9LA [11]		KEYNOTE-024 + KEYNOTE-042 [15,17]	
Intervention	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi	Pembrolizumab	Platinbaseret kemoterapi
N	361	358	154 + 299 = 453	151 + 300 = 451
Samlet overlevelse (OS)				
Median OS, måneder (95 % CI)	15,6 (13,9; 20,0)	10,9 (9,5; 12,6)	KN 024: 26,3 (18,3; 40,4) KN 042: 20,0 (15,9; 24,2)	KN 024: 13,4 (9,4; 18,3) KN 042: 12,2 (10,4; 14,6)
HR (95 % CI)	0,66 (0,55; 0,80)		0,67 (0,57; 0,79) ^a	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI) ^b	HR 0,99 (0,77; 1,26)			
Progressionsfri overlevelse (PFS)				
Median PFS, måneder (95 % CI)	6,7 (5,6; 7,8)	5,0 (4,3; 5,6)	KN 024: 7,7 (6,1; 10,2) KN 042: 6,5 (5,9; 8,5)	KN 024: 5,5 (4,2; 6,2) KN 042: 6,4 (6,2; 7,2)
HR (95 % CI)	0,68 (0,57; 0,82)		0,70 (0,60; 0,81) ^a	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI) ^b	0,97 (0,77; 1,23)			

^aHR fra metaanalyse mellem KEYNOTE-024 og KEYNOTE-042, ^bHR < 1 er til fordel for nivo/ipi/kemo.

Medicinrådets vurdering af effekt

Medicinrådet kan ikke ud fra de indirekte analyser konkludere, om der er forskel i effekt mellem behandling med nivo/ipi/kemo i forhold til behandling med pembrolizumab monoterapi til patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. Det skyldes, at resultaterne fra



den indirekte sammenlignende analyse ikke viser en signifikant forskel mellem behandlingerne for effektmålene OS og PFS, idet konfidensintervallerne er brede.

10.1.2.2 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning af bivirkninger grad 1-5 eller grad 3-5 samt behandlingsophør pga. bivirkninger. Ansøger har anvendt data fra ITT-populationen i CheckMate 9LA- og KEYNOTE-042-studierne. Antallet af bivirkninger, som patienterne oplever, eller som medfører behandlingsophør, forventes ikke påvirket af tumorhistologi eller PD-L1-ekspression, hvorfor Medicinrådet vurderer, at denne tilgang er acceptabel. Medicinrådet inddrager også resultater fra en indirekte sammenligning mellem CheckMate 9LA og KEYNOTE-024, som ansøger også har indsendt.

Medicinrådets vurdering tager udgangspunkt i sammenligning af grad 3-5 bivirkninger og behandlingsophør pga. bivirkninger grad 1-5.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger præsenteres og kommenteres samlet i afsnit 10.1.6.

Tabel 10.3. Indirekte sammenligning af bivirkninger grad 3-5 hos patienter med PD-L1 \geq 50 %

Studier	Intervention n/N (%)	Komparator n/N (%)
CheckMate 9LA (ITT-population)	169/358 (47,2 %)	135/349 (38,7 %)
Odds ratio (95 % CI)	1,42 (1,05; 1,91)	
KEYNOTE-042 (PD-L1 \geq 1 %-population)	117/636 (18,4 %)	253/615 (41,1 %)
Odds ratio (95 % CI)	0,32 (0,25; 0,42)	
KEYNOTE-024 (ITT (PD-L1 \geq 50 %))	48/154 (31,2%)	80/150 (53,3%)
Odds ratio (95 % CI)	0,40 (0,25; 0,63)	
Indirekte sammenligning: nivo/ipi/kemo vs. pembrolizumab	N/A	N/A
9LA vs. KN 042: Odds ratio (95 % CI)^a	4,39 (2,96; 6,52)	
9LA vs. KN 024: Odds ratio (95 % CI)^a	3,58 (2,05; 6,23)	

^aOdds ratio > 1 betyder flere bivirkninger ved nivo/ipi/kemo.

Tabel 10.4 Indirekte sammenligning af behandlingsophør pga. bivirkninger grad 1-5 hos patienter med PD-L1 \geq 50 %

Studier	Intervention n/N (%)	Komparator n/N (%)
CheckMate 9LA (ITT-population)	69/358 (19,3 %)	26/349 (7,4 %)
Odds ratio (95 % CI)	2,97 (1,84; 4,78)	
KEYNOTE-042 (PD-L1 \geq 1 %-population)	62/636 (9,7 %)	59/615 (9,6 %)
Odds ratio (95 % CI)	1,02 (0,70; 1,48)	
KEYNOTE-024 (ITT (PD-L1 \geq 50 %))	21/154 (13,6%)	16/150 (10,7%)
Odds ratio (95 % CI)	1,32 (0,66; 2,64)	
Indirekte sammenligning: nivo/ipi/kemo vs. pembrolizumab	N/A	N/A
9LA vs. KN 042: Odds ratio (95 % CI)^a	2,91 (1,59; 5,35)	
9LA vs. KN 024: Odds ratio (95 % CI)^a	2,24 (0,97; 5,21)	

^aOdds ratio > 1 betyder flere behandlingsophør pga. bivirkninger ved nivo/ipi/kemo.



Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet bemærker, at kemoterapiregimet i de to studier er anderledes end i dansk klinisk praksis (hhv. AUC6 vs. AUC5), hvorfor antallet af bivirkninger i studierne sandsynligvis er overestimeret ift. dansk praksis. Dette er dog ikke af betydning i sammenligningen mellem studierne.

Medicinerådet finder, at behandling med pembrolizumab monoterapi medfører færre bivirkninger og behandlingsophør pga. bivirkninger, end der ses ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi. Der kan være forskelle mellem studierne i, hvordan bivirkninger er talt med, men Medicinerådet bemærker, at andelen i kemoterapiarmene overvejende er ens.

10.1.3 Population 3 og 4: Patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 50 %

10.1.3.1 Sammenligning af effekt

Til at vurdere effekten af nivo/ipi/kemo i forhold til pembrolizumab i kombination med kemoterapi til ikke-planocellulær NSCLC PD-L1 < 50 % har ansøger foretaget en indirekte sammenligning mellem ITT-populationerne i CheckMate 9LA og KEYNOTE-189-studiet (patienter med ikke-planocellulær histologi uanset PD-L1-ekspression). Ansøger har ikke indsendt en komparativ analyse på livskvalitet mellem studierne.

Kombinationen af nivo/ipi/kemo er godkendt uafhængigt af tumorhistologi og PD-L1-ekspression. Det er som tidligere skrevet ikke tilfældet for pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som anvendes i dansk klinisk praksis. Forskellen i patientpopulationerne fremgår af Tabel 2.4 vedr. baselinekarakteristika.

Ansøger har i analyserne anvendt resultater fra marts 2020, hvor median opfølgningstid i CheckMate 9LA var 13,2 måneder (6,4-17,0) [11]. I KEYNOTE-189 blev anvendt resultater fra maj 2019 med en median opfølgningstid på 18,8 måneder (0,2-38,8) [20]. Median opfølgningstid er defineret som tid fra randomisering til data cut-off eller død.

Median behandlingstid i CheckMate 9LA var 6,1 måneder (0-23,5) i nivo/ipi/kemo-armen og 2,4 måneder (0-24,0) i kemo-armen. For KEYNOTE-189 er median behandlingstid 7,2 måneder (0-35,4) i pembrolizumab-kombinationen og 4,2 måneder (0-27,2) i kemo-armen.

Tabel 10.5. Indirekte sammenligning af CheckMate 9LA ITT-population vs. KN189 ITT-population

Studier	CheckMate 9LA [11]		KEYNOTE-189 [20]	
	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi	Pembro/kemo/pemetrexed	Platinbaseret kemoterapi
N	361	358	410	206
Samlet overlevelse (OS)				
Median OS, måneder (95 % CI)	15,6 (13,9; 20,0)	10,9 (9,5; 12,6)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
HR (95 % CI)	0,66 (0,55; 0,80)		0,56 (0,46; 0,69)	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI) ^a	1,18 (0,89; 1,55)			



Studier	CheckMate 9LA [11]		KEYNOTE-189 [20]	
Progressionsfri overlevelse (PFS)				
Median PFS, måneder (95 % CI)	6,7 (5,6; 7,8)	5,0 (4,3; 5,6)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
HR (95 % CI)	0,68 (0,57; 0,82)		0,49 (0,41; 0,59)	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)^a	1,39 (1,07; 1,79)			

^aHR < 1 betyder, at nivo/ipi/kemo er bedre; ^bOdds ratio > 1 betyder, at nivo/ipi/kemo er bedre.

Medicinerådets vurdering af effekt

Medicinerådet kan ikke ud fra de indirekte analyser konkludere, om der forskel i effekt mellem behandling med nivo/ipi/kemo i forhold til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 50 %. Det skyldes, at der ikke kan påvises en signifikant forskel i OS mellem behandlingerne, selvom resultaterne antyder en længere PFS for pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med nivo/ipi/kemo.

10.1.3.2 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning af bivirkninger grad 1-5 eller grad 3-5 samt behandlingsophør pga. bivirkninger. Ansøger har anvendt data fra ITT-populationen i begge studier. Antallet af bivirkninger, som patienterne oplever, eller som medfører behandlingsophør, forventes ikke påvirket af tumorhistologi eller PD-L1-ekspression, hvorfor Medicinerådet vurderer, at denne tilgang er acceptabel.

Kemoterapiregimerne er dog forskellige på baggrund af tumorhistologi. Carboplatin/taxan-regimet (planocellulær histologi) forventes at have en anderledes bivirkningsprofil end carboplatin/pemetrexed og cisplatin/pemetrexed-regimerne (ikke-planocellulær histologi).

Medicinerådets vurdering tager udgangspunkt i sammenligning af grad 3-5 bivirkninger og behandlingsophør pga. bivirkninger grad 1-5.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger præsenteres og kommenteres samlet i afsnit 10.1.6.

Tabel 10.6. Indirekte sammenligning af bivirkninger grad 3-5 hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC

Studier	Intervention n/N (%)	Komparator n/N (%)
CheckMate 9LA (ITT-population)	169/358 (47,2)	135/349 (38,7)
Odds ratio (95 % CI)	1,42 (1,05; 1,91)	
KEYNOTE-189	196/405 (48,4 %)	80/202 (39,6 %)
Odds ratio (95 % CI)	1,43 (1,02; 2,01)	
Indirekte sammenligning: nivo/ipi/kemo vs. pembro/kemo/pemetrexed	N/A	N/A
Odds ratio (95 % CI)^a	0,99 (0,63; 1,56)	

^aOdds ratio > 1 betyder flere bivirkninger ved nivo/ipi/kemo.



Tabel 10.7. Indirekte sammenligning af behandlingsophør pga. bivirkninger grad 1-5 hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC

Studier	Intervention n/N (%)	Komparator n/N (%)
CheckMate 9LA (ITT-population)	69/358 (19,3 %)	26/349 (7,4 %)
Odds ratio (95 % CI)	2,97 (1,84; 4,78)	
KEYNOTE-189	85/405 (21,0 %)	17/202 (8,4 %)
Odds ratio (95 % CI)	2,89 (1,67; 5,02)	
Indirekte sammenligning: nivo/ipi/kemo vs. pembro/kemo/pemetrexed	N/A	N/A
Odds ratio (95 % CI)^a	1,03 (0,49; 2,13)	

^aOdds ratio > 1 betyder flere behandlingsophør pga. bivirkninger ved nivo/ipi/kemo.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet kan ikke ud fra de indirekte analyser konkludere, om der er forskel i andel af patienter, som oplever bivirkninger grad 3-5 og behandlingsophør pga. bivirkninger, mellem behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi i forhold til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det skyldes, at resultaterne fra den indirekte sammenlignende analyse ikke viser en signifikant forskel mellem behandlingerne, idet konfidensintervallerne er brede.

10.1.4 Population 5: Patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %

10.1.4.1 Sammenligning af effekt

Til at vurdere effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi i forhold til pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med planocellulær histologi og PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % har ansøger foretaget en indirekte sammenligning mellem CheckMate 9LA ITT-population og KEYNOTE-407 ITT-population (planocellulær histologi uanset PD-L1-ekspression). Ansøger har ikke indsendt en komparativ analyse på livskvalitet mellem studierne.

Kombinationen af nivo/ipi/kemo er godkendt uafhængigt af tumorhistologi og PD-L1-ekspression. Det er som tidligere skrevet ikke tilfældet for pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som anvendes i dansk klinisk praksis. Forskellen i patientpopulationerne fremgår af Tabel 2.4 vedr. baselinekarakteristika.

Ansøger har anvendt resultater fra marts 2020, hvor median opfølgningstid i CheckMate 9LA var 13,2 måneder (6,4-17,0) [11]. I KEYNOTE-407 er anvendt resultater fra maj 2019 med en median opfølgningstid på 14,3 måneder (0,1-31,3) [22]. Median opfølgningstid er defineret som tid fra randomisering til data cut-off eller død.

Median behandlingstid i CheckMate 9LA var 6,1 måneder (0-23,5) i nivo/ipi/kemo-armen og 2,4 måneder (0-24,0) i kemoterapiarmen. I KEYNOTE-407 er median behandlingstid ved seneste data cut opgivet til 7,1 måneder (0,03-26,3) ved behandling med pembrolizumab-kombinationen og 4,6 måneder (0,03-24,1) i kemoterapiarmen.



Tabel 10.8. Indirekte sammenligning af CheckMate 9LA ITT-population vs. KN407 ITT-population

Studie	CheckMate 9LA [11]		KEYNOTE-407 [22]	
	Nivo/ipi/kemo	Platinbaseret kemoterapi	Pembro/kemo	Platinbaseret kemoterapi
N	361	358	278	281
Samlet overlevelse (OS)				
Median OS, måneder (95 % KI)	15,6 (13, ; 20,0)	10,9 (9,5; 12,6)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hazard Ratio HR (95 % CI)	0,66 (0,55; 0,80)		0,71 (0,58; 0,88)	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)^a	0,93 (0,70; 1,23)			
Progressionsfri overlevelse (PFS)				
Median PFS, måneder (95 % CI)	6,7 (5,6; 7,8)	5,0 (4,3; 5,6)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
HR (95 % CI)	0,68 (0,57; 0,82)		0,57 (0,47; 0,69)	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)^a	1,19 (0,92; 1,55)			

^aHR < 1 betyder, at nivo/ipi/kemo er bedre. ^bOdds ratio > 1 betyder, at nivo/ipi/kemo er bedre.

Medicinerådets vurdering af effekt

Medicinerådet kan ikke ud fra de indirekte analyser konkludere, om der er forskel i effekt mellem behandling med nivo/ipi/kemo og behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %. Det skyldes, at resultaterne fra den indirekte sammenlignende analyse indikerer en ikke-signifikant forskel mellem behandlingerne for effektmålene OS, PFS og ORR, idet konfidensintervallerne er brede.

10.1.4.2 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning af bivirkninger grad 1-5 eller grad 3-5 samt behandlingsophør pga. bivirkninger. Ansøger har anvendt data fra ITT-populationen i begge studier. Antallet af bivirkninger, som patienterne oplever, eller som medfører behandlingsophør, forventes ikke påvirket af tumorhistologi eller PD-L1-ekspression, hvorfor Medicinerådet vurderer, at denne tilgang er acceptabel.

Valg af kemoterapi er dog forskelligt afhængigt af tumorhistologi. Carboplatin/taxan-regimet (planocellulær histologi) forventes at have en anderledes bivirkningsprofil end carboplatin/pemetrexed og cisplatin/pemetrexed-regimerne (ikke-planocellulær histologi).

Medicinerådets vurdering tager udgangspunkt i sammenligning af grad 3-5 bivirkninger og behandlingsophør pga. bivirkninger grad 1-5.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger præsenteres og kommenteres samlet i afsnit 10.1.6.



Table 10.9. Indirekte sammenligning af bivirkninger grad 3-5 hos patienter med planocellulær NSCLC

Studie	Intervention n/N (%)	Komparator n/N (%)
CheckMate 9LA (ITT-population)	169/358 (47,2)	135/349 (38,7)
Odds ratio (95 % CI)	1,42 (1,05; 1,91)	
KEYNOTE-407	152/278 (54,7 %)	154/280 (55,0 %)
Odds ratio (95 % CI)	0,99 (0,71; 1,38)	
Indirekte sammenligning: nivo/ipi/kemo vs. pembro/kemo	N/A	N/A
Odds ratio (95 % CI)^a	1,44 (0,92; 2,25)	

^aOdds ratio > 1 betyder flere uønskede hændelser ved nivo/ipi/kemo.

Table 10.10. Indirekte sammenligning af behandlingsophør pga. bivirkninger grad 1-5 hos patienter med planocellulær NSCLC

Studie	Intervention n/N (%)	Komparator n/N (%)
CheckMate 9LA (ITT-population)	69/358 (19,3 %)	26/349 (7,4 %)
Odds ratio (95 % CI)	2,97 (1,84; 4,78)	
KEYNOTE-407	50/278 (18,0 %)	20/280 (7,1 %)
Odds ratio (95 % CI)	2,85 (1,65; 4,93)	
Indirekte sammenligning: nivo/ipi/kemo vs. pembro/kemo	N/A	N/A
Odds ratio (95 % CI)^a	1,04 (0,50; 2,15)	

^aOdds ratio > 1 betyder flere uønskede hændelser ved nivo/ipi/kemo.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet kan ikke ud fra de indirekte analyser konkludere, om der er forskel i andel af patienter, som oplever bivirkninger grad 3-5 eller behandlingsophør pga. bivirkninger mellem behandling med nivo/ipi/kemo og pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det skyldes, at resultaterne fra den indirekte sammenlignende analyse ikke viser en signifikant forskel mellem behandlingerne, idet konfidensintervallerne er brede.

10.1.5 Supplerende naive ikke-statistiske sammenligninger for population 3-5

Da ansøgers indirekte sammenligninger er forbundet med væsentlige usikkerheder, har Medicinerådet suppleret ansøgers indirekte analyser med naive ikke-statistiske sammenligninger af effekt for nivo/ipi/kemo og pembrolizumab i kombination med kemoterapi for at udvide evidensgrundlaget. Da CheckMate 9LA inkluderer en population af patienter med blandet histologi, har Medicinerådet sammenstillet studiet med både KEYNOTE-189 (ikke-planocellulær histologi) og KEYNOTE-407 (planocellulær histologi). Data for patienter med planocellulær og ikke-planocellulær histologi for CheckMate 9LA er inkluderet, hvor de var tilgængelige.



Samlet overlevelse

Tabel 10.11. Naiv sammenligning af Median OS

Studie (population)	Intervention	Kemoterapi	Absolut forskel
KEYNOTE-189 (ikke-planocellulær, ITT) [20]	22 måneder	10,6 måneder	11,4 måneder
KEYNOTE-407 (planocellulær, ITT) [22]	17,1 måneder	11,6 måneder	5,5 måneder
CheckMate 9LA (ITT-population) [11]	15,6 måneder	10,9 måneder	4,7 måneder
CheckMate 9LA (ikke-planocellulær)*	17,0 måneder	11,9 måneder	5,1 måneder
CheckMate 9LA (planocellulær)*	14,5 måneder	9,1 måneder	5,4 måneder

*Checkmate 9LA supplementary [11].

I CheckMate 9LA er den naive ikke-statistiske sammenligning for median OS hos patienter med ikke-planocellulær lungekræft lavere for patienter behandlet med niv/ipi/kemo end for patienter behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (17 måneder vs. 22 måneder).

For patienter med planocellulær lungekræft er forskellen mindre mellem de to behandlinger. Fagudvalget bemærker dog, at både interventions- og komparatorgruppen af patienter med planocellulær histologi har en lavere median OS i CheckMate 9LA end KEYNOTE-407 (14,5 og 9,1 måneder vs. 17,1 og 11,6 måneder).

Tabel 10.12. Naiv sammenligning af 1-årsoverlevelse

Studie (population)	Intervention	Kemoterapi	Forskel
KEYNOTE-189 (ikke-planocellulær, ITT) [20]	69,8 %	48,0 %	21,8 %
KEYNOTE-407 (planocellulær, ITT) [22]	64,7 %	49,6 %	15,1 %
CheckMate 9LA (ikke-planocellulær)*	63 %	50 %	13 %
CheckMate 9LA (planocellulær)*	64 %	40 %	24 %

*Checkmate 9LA supplementary [11].

OS-rate ved 1 år er lavere for patienter med ikke-planocellulær lungekræft i CheckMate 9LA i den naive ikke-statistiske sammenligning for patienter behandlet med nivo/ipi/kemo end for patienter behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (63 % vs. 70 %). For patienter med planocellulær lungekræft er forskellen mindre mellem de to behandlinger (64 % vs. 64,7 %).



10.1.6 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger, population 1-5

Der refereres til afsnit 10.1.2.2, 10.1.3.2, 10.1.4.2 og 2.5.5 for resultater vedr. bivirkninger grad 3-5 samt behandlingsophør pga. bivirkninger for de fire PICO-spørgsmål. Nedenstående afsnit omfatter den kvalitative gennemgang af bivirkninger.

Nedenfor følger en gennemgang af bivirkningsprofilerne for de inkluderede behandlinger i denne vurdering. Sammenligning af profilerne skal tages med forbehold pga. forskelle i dataopgørelse og rapportering af bivirkninger, studiedesign og opfølgningstid mellem studierne.

I sammenligningerne af behandlingernes sikkerhed er resultaterne opgjort for ITT-populationerne, dvs. for alle patienter uanset tumorhistologi og PD-L1-ekspression, da disse faktorer ikke vurderes at have indflydelse på, om en patient oplever bivirkninger.

Pembrolizumab monoterapi:

Ifølge produktresumeeet er de hyppigste bivirkninger ved behandling med pembrolizumab i monoterapi: træthed (32 %), kvalme (21 %) og diarré (21 %). Størstedelen af de rapporterede bivirkninger ved monoterapi er af grad 1 og 2. De alvorligste bivirkninger er immunrelaterede bivirkninger og alvorlige infusionsreaktioner [34].

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi:

Ifølge produktresumeeet er de hyppigste bivirkninger ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi: kvalme (55 %), anæmi (51 %), træthed (39 %), obstipation (37 %), appetitløshed (34 %), diarré (33 %), neutropeni (29 %) og opkastning (28 %) [34].

Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi:

Ifølge produktresumeeet er de hyppigste bivirkninger ved behandling med nivolumab 360 mg hver 3. uge i kombination med ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uge og 2 cykler af kemoterapi: træthed (36 %), kvalme (26 %), udslæt (25 %), diarré (20 %), pruritus (18 %), nedsat appetit (16 %), hypothyroidisme (15 %) og opkastning (13 %). Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate (grad 1 eller 2) [35]. Tabel 10.13 viser en oversigt over grad 3-5 bivirkninger fra CheckMate 9LA.

Tabel 10.13. Oversigt over bivirkningstyper (TRAE) grad 3-5 fra CheckMate 9LA

	CheckMate 9LA	
	Nivo/ipi/kemo	Kemoterapi
Anæmi	████	████
Neutropeni	████	████
Træthed	████	████
Forhøjet lipase	████	████
Trombocytopeni	████	████
Nedsat neutrofiler-værdi	████	████



	CheckMate 9LA	
	Nivo/ipi/kemo	Kemoterapi
Nedsat blodplader-værdi	■	■
Nedsat hvide blodlegemer-værdi	■	■
Febril neutropeni	■	■
Hypertension	■	■

Kemoterapi alene:

Ifølge EPAR er de hyppigste bivirkninger ved behandling med kemoterapi alene i CheckMate 9LA: kvalme (36 %), anæmi (37,2 %), træthed (asteni) (17,5 %), diarré (12,0 %), kløe (1,1 %), udslæt (2,9 %), fatigue (10,6 %), nedsat appetit (15,2 %) og neutropeni (16,6 %) [36].

Immunrelaterede hændelser:

Nedenstående tabel giver en oversigt over de immunrelaterede uønskede hændelser (*immune-mediated adverse events* (IMAE)) observeret ved behandling med nivo/ipi/kemo hos patienter med NSCLC i CheckMate 9LA:

Tabel 10.14. Immunrelaterede uønskede hændelser ved behandling med nivo/ipi/kemo i CheckMate 9LA [12], (n = 358)

	Alle grader	Grad 3-4
Alle events	Ej opgivet	Ej opgivet
Hypothyroidisme/thyroiditis	58 (16,2 %)	2 (0,6 %)
Pneumonitis	21 (5,8 %)	10 (2,8 %)
Hyperthyroidisme	29 (8,1 %)	0
Udslæt (rash)	61 (17,0 %)	14 (4,2 %)
Infusionsreaktioner	17 (4,7 %)	2 (0,6 %)
Hepatitis	20 (5,6 %)	16 (4,5 %)
Diarré/Colitis	23 (6,4 %)	13 (3,6 %)
Binyrebarkinsufficiens	13 (3,6 %)	5 (1,4 %)
Hypophysitis	9 (2,5 %)	6 (1,7 %)
Nefritis og nyredysfunktion	5 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Myokarditis	-	-
Pancreatitis	-	-
Diabetes mellitus	0	0

I studiet var de fleste immunrelaterede uønskede hændelser håndterbare ved hjælp af etablerede rutiner. Enkelte af de endokrine uønskede hændelser kunne ikke umiddelbart kontrolleres ved medicinsk behandling og måtte fortsat behandles.



Pembrolizumab:

Tabel 10.15. Immunrelaterede uønskede hændelser ved behandling med pembrolizumab i KEYNOTE-042 [16], (n = 636)

	Alle grader	Grad 3-5
Alle events	177 (28 %)	51 (8 %)
Hypothyroidisme	77 (12 %)	1 (< 1 %)
Pneumonitis	39 (6 %)	22 (3 %)
Hyperthyroidisme	39 (6 %)	1 (< 1 %)
Svær hudreaktion	15 (2 %)	11 (2 %)
(infusionsreaktioner)	10 (2 %)	1 (< 1 %)
Thyroiditis	10 (2 %)	0
Hepatitis	9 (1 %)	7 (1 %)
Colitis	7 (1 %)	4 (< 1 %)
Binyrebarkinsufficiens	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Hypophysitis	3 (< 1 %)	3 (< 1 %)
Nefritis	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Myokarditis	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Pancreatitis	1 (< 1 %)	0

Tabel 10.16. Immunrelaterede uønskede hændelser ved behandling med pembrolizumab i KEYNOTE-024 [14], (n = 154)

	Alle grader	Grad 3-4
Alle events	52 (33,8 %)	20 (13,2 %)
Hypothyroidisme	16 (10,4 %)	0
Hyperthyroidisme	11 (7,1 %)	0
Pneumonitis	12 (7,8 %)	4 (2,6 %)
Infusionsreaktioner	8 (5,2 %)	1 (0,6 %)
Udslæt	8 (5,2 %)	8 (5,2 %)
Thyroiditis	4 (2,6 %)	0
Hepatitis	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Colitis	6 (3,9 %)	3 (1,9 %)
Myositis	3 (1,9 %)	0
Hypophysitis	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Nefritis	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Pancreatitis	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)



Pembrolizumab i kombination med kemoterapi:

Tabel 10.17. Immunrelaterede uønskede hændelser ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi i KEYNOTE-189 [19], (n = 405)

	Alle grader	Grad 3-5
Alle events	107 (26,4 %)	44 (10,9 %)
Hypothyroidisme	32 (7,9 %)	2 (0,5)
Hyperthyroidisme	20 (4,9 %)	0
Pneumonitis	20 (4,9 %)	12 (3,0 %)
Infusionsreaktioner	11 (2,7 %)	1 (0,2)
Udslæt	9 (2,2 %)	9 (2,2 %)
Thyroiditis	1 (0,2 %)	0
Hepatitis	5 (1,2 %)	4 (1,0 %)
Colitis	12 (3,0 %)	6 (1,5 %)
Myositis	3 (0,7 %)	0
Hypophysitis	3 (0,7 %)	0
Nefritis	8 (2,0 %)	6 (1,5 %)
Pancreatitis	3 (0,7 %)	2 (0,5 %)
Type 1 diabetes mellitus	2 (0,5 %)	2 (0,5 %)

Tabel 10.18. Immunrelaterede uønskede hændelser ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi i KEYNOTE-407 [22], (n = 278)

	Alle grader	Grad 3-5
Alle events	98 (35,3 %)	37 (13,3 %)
Hypothyroidisme	34 (12,2 %)	1 (0,4)
Hyperthyroidisme	19 (6,9 %)	1 (0,4)
Pneumonitis	23 (8,3 %)	9 (3,2 %)
Infusionsreaktioner	15 (5,4 %)	5 (1,8)
Udslæt	6 (2,2 %)	4 (1,4 %)
Thyroiditis	3 (1,1 %)	1 (0,4)
Hepatitis	6 (2,2 %)	6 (2,2 %)
Colitis	9 (3,2 %)	7 (2,5 %)
Myositis	-	-
Hypophysitis	4 (1,4 %)	2 (0,7)
Nefritis	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)
Binyrebarkinsufficiens	2 (0,7 %)	1 (0,4)
Type 1 diabetes mellitus	-	-

Medicinerådets vurdering af sikkerhed på baggrund af den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilerne

Både ved behandling med enkelt- og dobbelt-immunterapi forekommer der immunrelaterede bivirkninger. De immunrelaterede alvorlige (grad 3-4) bivirkninger er sjældne, men dog efterhånden velkendte i klinikken. Bivirkningerne kan i de fleste tilfælde afhjælpes, men kan også være alvorlige. Enkelte immunrelaterede bivirkninger



kan være irreversible og kan nødvendiggøre vedvarende tillægsbehandling for patienterne.

Risikoen for udvikling af immunrelaterede bivirkninger ser ud til at være større for patienter i behandling med dobbelt-immunterapi end ved behandling med immunterapi i monoterapi. Generelt ses en større risiko for at få bivirkninger \geq grad 3 ved behandling med dobbelt-immunterapi, og særligt en højere risiko for immunrelateret colitis (3,6 % for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi (diarré/colitis) sammenlignet med ca. 2 % for pembrolizumab monoterapi eller i kombination med kemoterapi) og immunrelateret hepatitis (4,5 % for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi sammenlignet med ca. 1-2 % for pembrolizumab monoterapi eller i kombination med kemoterapi). De to behandlingsregimer er dog ikke sammenlignet direkte i CheckMate 9LA, og derfor kan der være forskel i, hvordan bivirkningerne er opgjort og talt med i studierne. Forskel i frekvens og grad af bivirkninger ved dobbelt-immunterapi vs. monoterapi er dog vist i det dobbeltblindede og placebokontrollerede studie KEYNOTE-598 [37]. I KEYNOTE-598 sammenlignes behandling med pembrolizumab i kombination med ipilimumab over for pembrolizumab i monoterapi hos patienter med NSCLC og PD-L1 \geq 50 % og viser blandt andet, at en større andel patienter i behandling med dobbelt-immunterapi oplever en bivirkning \geq grad 3 og bivirkninger som colitis og pneumonitis.

På baggrund af bivirkningsprofilerne udtrykker Medicinrådet en bekymring for at udsætte patienterne for yderligere bivirkninger, med højere risiko for udvikling af alvorlige immunrelaterede bivirkninger, ligesom colitis og hepatitis, ved at indføre en ny behandling med dobbelt-immunterapi, end det allerede er tilfældet med eksisterende behandling med enkelt-immunterapi (pembrolizumab) i dag.

10.2 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Patienter med uhelbredelig NSCLC kan deles op i seks populationer afhængigt af histologi og PD-L1-ekspression, jf. Tabel 1.1. Til patienter med ikke-planocellulær NSCLC (uafhængigt af PD-L1-ekspression) og patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 1 % (patientpopulation 1-5) er ITT-populationen fra CheckMate 9LA-studiet blevet sammenlignet indirekte med de forskellige KEYNOTE-studier, som ligger til grund for nuværende standardbehandling i Danmark. Da studierne er designet forskelligt (ublandet vs. blindet, studiepopulation (histologi og PD-L1-ekspression), mulighed for overkrydsning og efterfølgende behandling), er der væsentlige usikkerheder i forhold til resultaterne i indirekte sammenligninger. Samtidig er konfidensintervallerne i de indirekte sammenligninger brede og kan derfor både indikere en positiv og negativ effekt.



11. Bilag 3

11.1 Efterfølgende behandlinger

Efterfølgende behandlinger

CheckMate 9LA	KEYNOTE-189	KEYNOTE-407	KEYNOTE-024	KEYNOTE-042
<p><u>Ved første data-cut [11]:</u></p> <p>Efterfølgende systemisk behandling: 30,7 % i NIVO + IPI + PDC-arm; 40,2 % i kemoterapiarmen.</p> <p>Efterfølgende immunterapi: 5,3 % i NIVO + IPI + PDC-arm; 30,2 % i kemoterapiarmen.</p> <p><u>Ved senere data cut [12]:</u></p> <p>Efterfølgende systemisk behandling: 39 % i NIVO + IPI + PDC-arm; 51 % i kemoterapiarmen.</p> <p>Efterfølgende immunterapi: 7 % i NIVO + IPI + PDC-arm; 36 % i kemoterapiarmen.</p>	<p>Overkrydsning til pembrolizumab monoterapi var tilladt ved progression (blindet radiologisk review): 40,8 %.</p> <p>Samlet efterfølgende behandling med immunterapi (i eller uden for studiet): 53,9 %.</p> <p>2. linje pembrolizumab: 33,5 % og nivolumab 6,8 %.</p>	<p>Overkrydsning til pembrolizumab monoterapi var tilladt ved progression (blindet radiologisk review): 40,1 %.</p> <p>Samlet efterfølgende behandling med immunterapi (i eller uden for studiet): 49,1 %.</p>	<p>Overkrydsningsrate var 65 % (55 % i løbet af studiet).</p> <p>Patienter i kemoterapiarmen, som havde sygdomsprogression (blindet review), kunne overkrydse til behandling med pembrolizumab, hvis sikkerhedskriterier var ok.</p>	<p>Overkrydsning ikke tilladt, 20 % af patienterne i kemoterapiarmen modtog efterfølgende behandling med immunterapi (13 % fik nivolumab).</p> <p>Patienter med radiologisk bekræftet sygdom, som var klinisk stabile, kunne fortsætte studiebehandling, indtil progression var bekræftet ved scanning mindst 4 uger senere.</p>



12. Bilag 4

12.1 CheckMate 227

CheckMate 227 er et ublindet, todelt, randomiseret fase 3-studie, designet til at evaluere forskellige nivolumab-baserede regimer over for kemoterapi hos patienter med stadie IV eller tilbagevendende NSCLC uden EGFR-mutation eller ALK-translokation. Patienterne var ikke tidligere behandlet med systemisk behandling. Patienterne skulle være i ECOG-performancestatus 0-1 og måtte ikke have ubehandlede symptomatiske CNS-metastaser.

I alt blev 1.739 patienter randomiseret til enten del 1A (n = 1189) eller del 1B (n = 550):

I del 1A blev patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ randomiseret 1:1:1 til enten nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge i kombination med ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uge (n = 396), nivolumab monoterapi 240 mg hver 2. uge (n = 396) eller til histologibaseret kemoterapi hver 3. uge i op til 4 behandlingsserier (n = 397).

I del 1B blev patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ randomiseret 1:1:1 til enten nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge i kombination med ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uge (n = 187), nivolumab 360 mg hver 3. uge i kombination med kemoterapi hver 3. uge i op til 4 behandlingsserier (n = 177) eller til histologibaseret kemoterapi hver 3. uge i op til 4 behandlingsserier (n = 186).

I begge dele blev patienterne stratificeret på baggrund af tumorhistologi (planocellulær vs. ikke-planocellulær).

Histologibaseret kemoterapi bestod af:

Ikke-planocellulær histologi: pemetrexed (500 mg/m²) + cisplatin (75 mg/m²) eller carboplatin (AUC 5 eller 6). Patienter med stabil sygdom, eller som havde respons efter 4 behandlingsserier af kemoterapi eller nivolumab i kombination med ipilimumab, kunne fortsætte med vedligeholdelsesbehandling med hhv. pemetrexed eller pemetrexed i kombination med nivolumab.

Planocellulær histologi: gemcitabine (1.000 eller 1.250 mg/m²) + cisplatin (75 mg/m²), eller gemcitabin (1.000 mg/m²) + carboplatin (AUC 5) hver 3. uge i op til 4 behandlingsserier.

Behandling fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger eller færdiggørelse af studiet (maks. 2 års behandling med immunterapi). Overkrydsning mellem studiearmene var ikke tilladt.

De primære effektmål i studiet var OS hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og PFS hos patienter med høj *tumor mutational burden* (TMB) (≥ 10 mut/Mb). De sekundære effektmål på baggrund af PD-L1-ekspression var:

- PFS hos patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$



- OS hos patienter med PD-L1-ekspression < 1 %
- OS hos patienter i behandling med nivolumab i monoterapi vs. platinbaseret kemoterapi og med PD-L1-ekspression \geq 50 %.

De sekundære effektmål på baggrund af TMB var:

- PFS hos patienter i behandling med nivolumab i monoterapi vs. kemoterapi og TMB \geq 13 mut/Mb og PD-L1 \geq 1 %
- OS hos patienter i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab vs. platinbaseret kemoterapi og TMB \geq 10 mut/Mb.

Studiets minimumopfølgningstid er 49,4 måneder, og medianopfølgningstiden er 54,8 måneder [28]. Relevante resultater fra dette data cut kan ses i nedenstående tabel.

CheckMate-227								
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut effektforskel		Estimeret relativ effektforskel		Kilde
				Forskel	95 % CI	Forskel	95 % CI	
Median OS PD-L1 \geq 1 % (49,4 mdr. minimums-opfølgning)	Nivo/ipi	396	17,1 mdr. (15,0-20,1)	8,38	3,5- 14,32	HR: 0,64	0,51- 0,81	[28]
	Kemo	397	14,9 mdr. (12,7-16,7)					
Median OS PD-L1 < 1 % (49,4 mdr. minimums-opfølgning)	Nivo/ipi	187	17,2 mdr. (12,8-22,0)	6,86	2,86- 11,72	HR: 0,64	0,51- 0,81	[28]
	Kemo	186	12,2 mdr. (9,2-14,3)					
TRAE grad 3/4/5, n (%) (29,3 mdr. minimums-opfølgning)	Nivo/ipi	576	189 (32,8)	-	-	-	-	[23]
	Kemo	570	205 (36,0)					

Sammenlignelighed med CheckMate 9LA

Medicinerådet vurderer, at de forskelle, der er mellem CheckMate 227 og CheckMate 9LA (nivolumab i kombination med ipilimumab (227) vs. nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi (9LA); vægtbaseret nivolumab i CheckMate 227 vs. fast dosering i CheckMate 9LA; patienter med planocellulær histologi får forskellig



platinbaseret kemoterapi i de to studier, flere patienter i CheckMate 227 har modtaget efterfølgende behandling) er af minimal betydning for den sundhedsøkonomiske analyse. Derfor vurderer Medicinrådet, at en *piecewise*-model, som inkorporerer mere observeret data ved at inkludere data fra CheckMate 227, er acceptabel.



13. Bilag 5

13.1 Konstruerede kurver til ekstern validering

I ansøgers konstruerede kurve for hhv. nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi og kemoterapi anvendes data for CheckMate 9LA- og CheckMate 227-studiet for hhv. år 1-2 [12] og år 2-4 [28]. For år 5 anvendes samlet (pooled) data fra CheckMate 017- og CheckMate 057-studiet, som er studier, der har undersøgt effekten af nivolumab sammenlignet med docetaxel hos patienter med hhv. planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC efter tidligere behandling. Til at estimere 10-årsoverlevelsen i den konstruerede kurve anvender ansøger data baseret på patienter med stadie IV lungecancer fra et norsk register, og til at estimere overlevelsen efter 10 år har ansøger anvendt data fra den amerikanske onkologiske database; *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER). Estimerne, som de konstruerede kurve genererer, fremgår af Tabel 13.1.

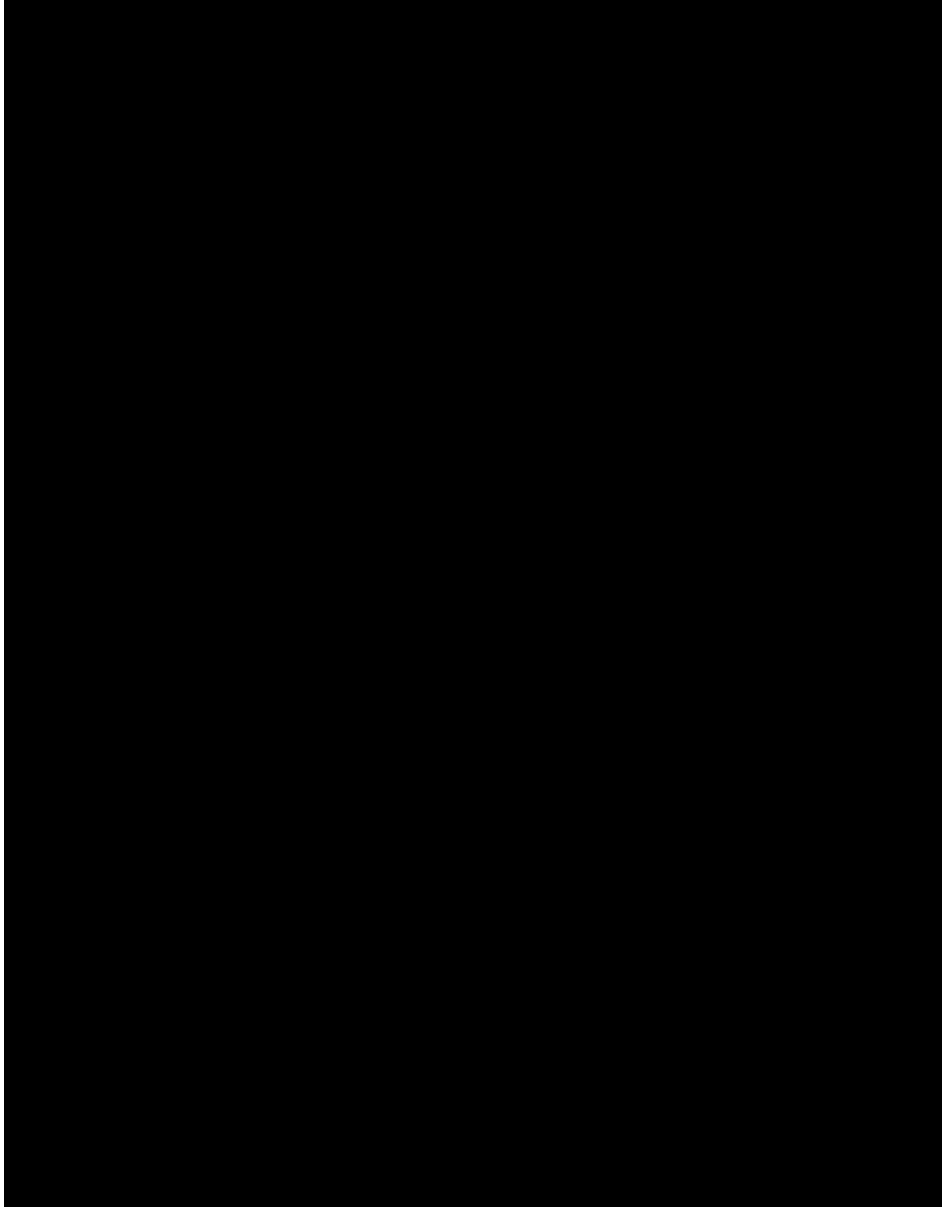
Tabel 13.1. Overlevelsesestimater i ansøgers konstruerede kurve til ekstern validering af ekstrapolerede OS-kurver, patienter med planocellulær histologi og PD-L1 ekspresion < 1 %

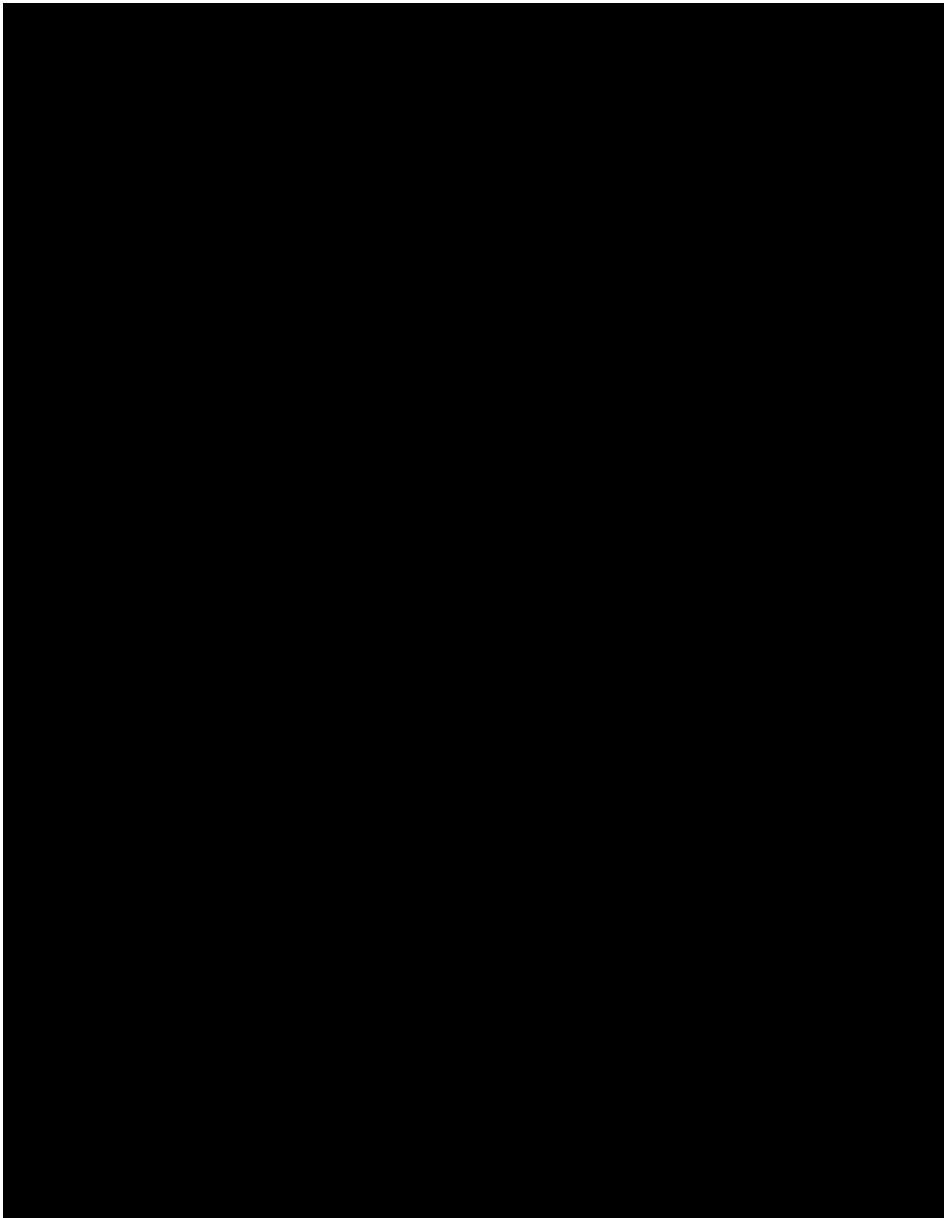
	År 1	År 2	År 3	År 5	År 10	År 15	År 17
Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	58,3 %	33,3 %	29,3 %	16,6 %	8,3 %	4,6 %	3,7 %
Platinbaseret Kemoterapi	30,6 %	11,1 %	7,5 %	2,9 %	1,5 %	0,8 %	0,6 %



14. Bilag 6

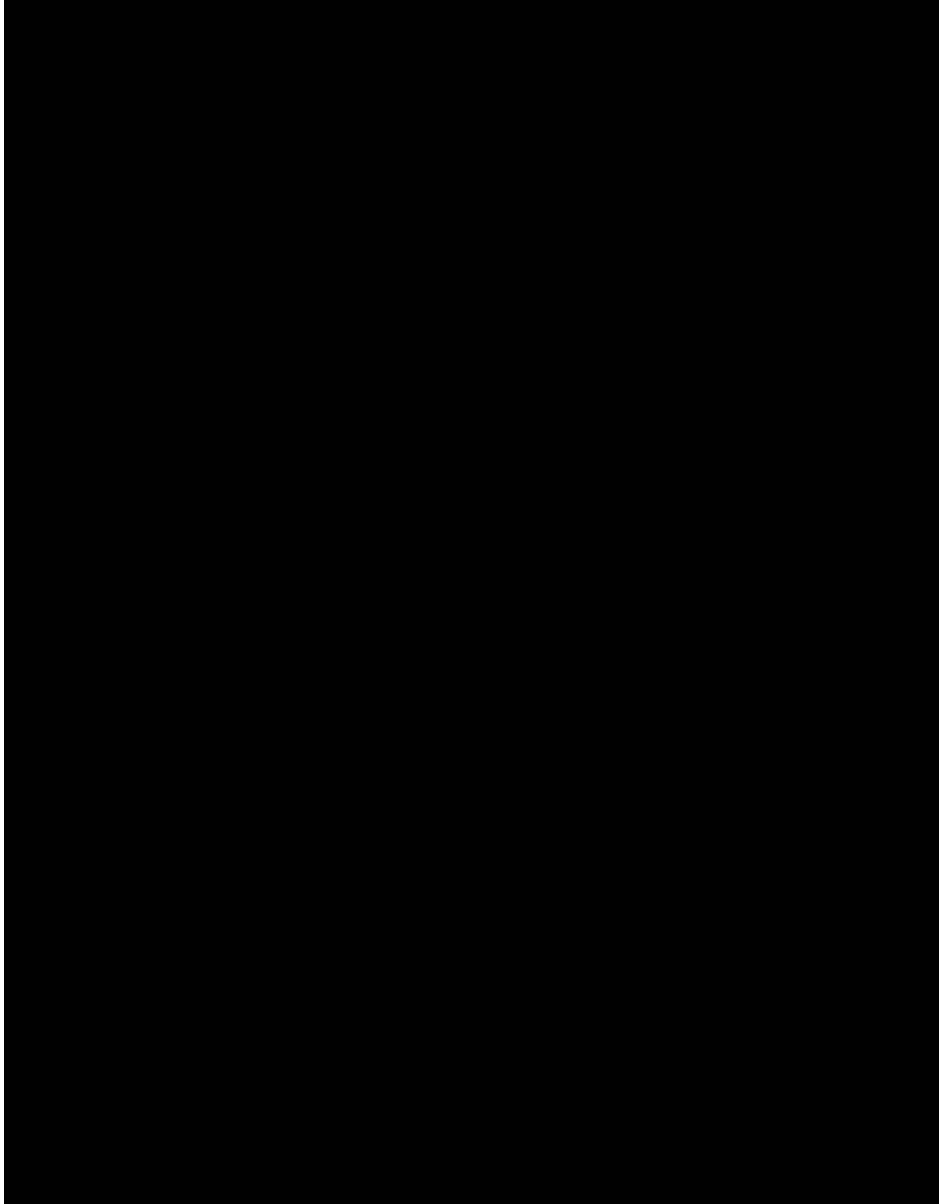
14.1 Hazard plots for OS, CheckMate 9LA

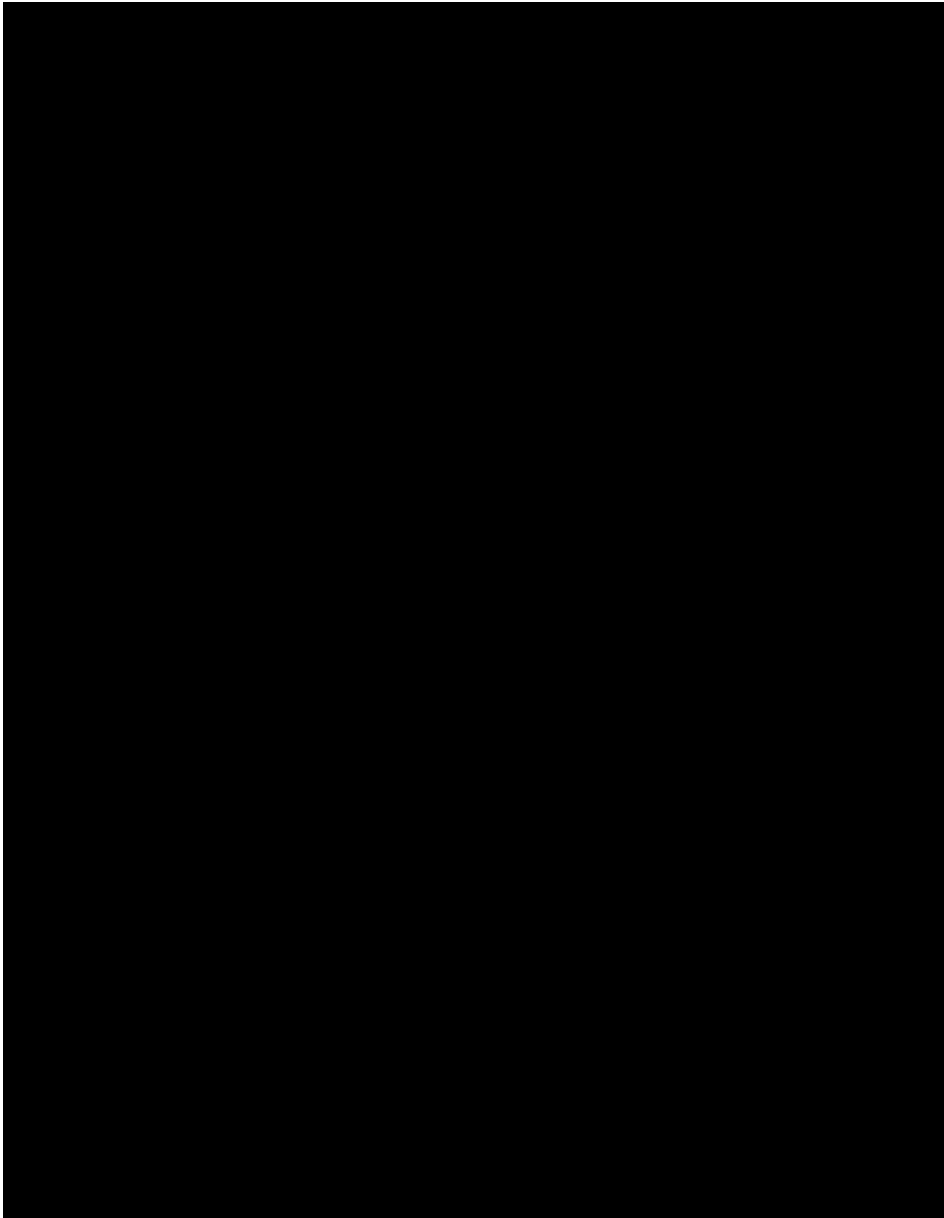






14.2 Hazard plots for PFS, CheckMate 9LA







15. Bilag 7

15.1 Tidspunkter for indsamling af HRQoL-data i CheckMate 9LA-studiet

Tabel 15.1. Andel patienter, der fuldførte EQ-5D-3L-spørgeskemaet, nivo/ipi/kemo-armen (n = 361)

Timepoint	Number of patients	Percentage of patients
Baseline	361	100%
Month 1	361	100%
Month 2	361	100%
Month 3	361	100%
Month 4	361	100%
Month 5	361	100%
Month 6	361	100%
Month 7	361	100%
Month 8	361	100%
Month 9	361	100%
Month 10	361	100%
Month 11	361	100%
Month 12	361	100%
Month 13	361	100%
Month 14	361	100%
Month 15	361	100%
Month 16	361	100%
Month 17	361	100%
Month 18	361	100%
Month 19	361	100%
Month 20	361	100%
Month 21	361	100%
Month 22	361	100%
Month 23	361	100%
Month 24	361	100%
Month 25	361	100%
Month 26	361	100%
Month 27	361	100%
Month 28	361	100%
Month 29	361	100%
Month 30	361	100%



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

[REDACTED]



16. Bilag 8

16.1 HRQoL-analyse

Tabel 16.1. Overall helbredsrelateret livskvalitet, EQ-5D-5L (Danmark 3L konverteret til 5L): antal patienter, observationer og estimater for least square mean

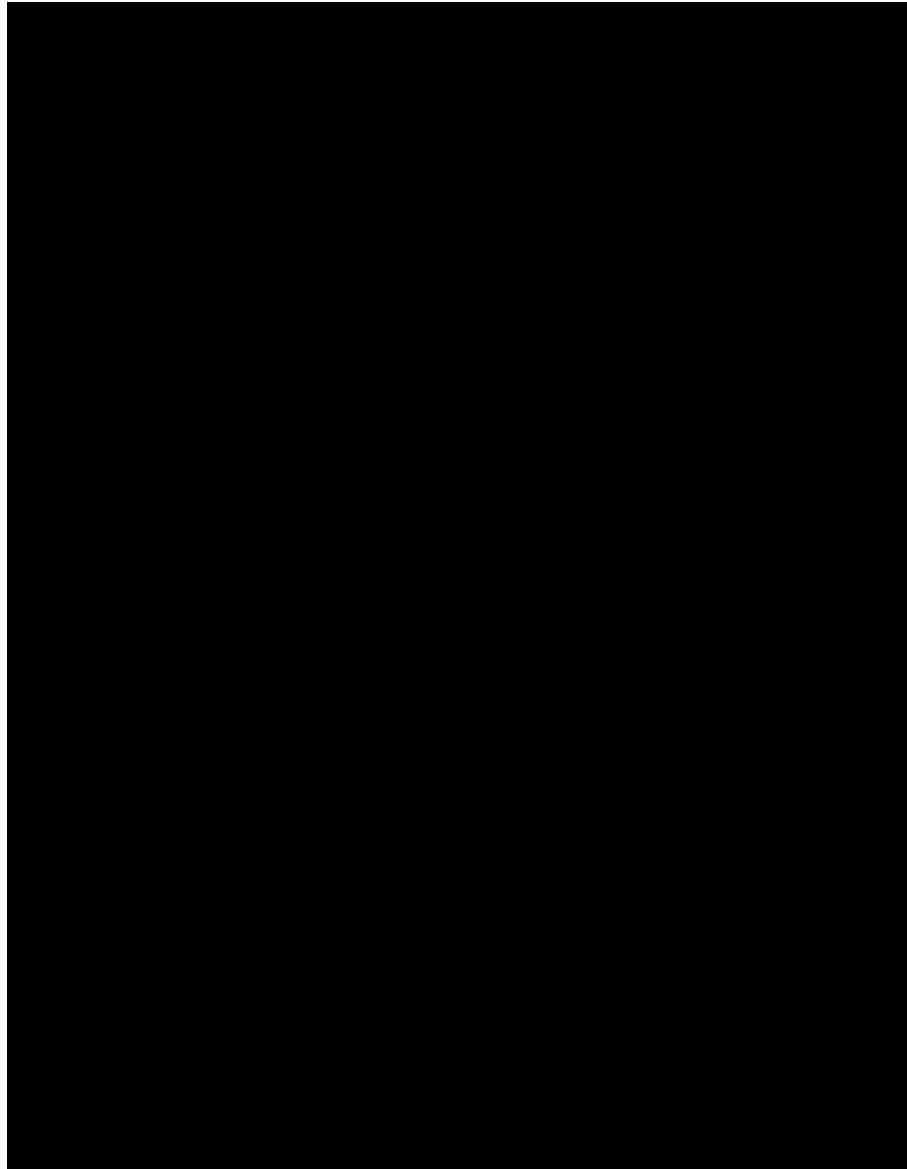
Tabel 16.2. Progressionsbaseret helbredsrelateret livskvalitet EQ-5D-5L (Danmark 3L konverteret til 5L), pre- og post-progression: antal patienter, observationer og estimater for least square mean



17. Bilag 9

17.1 Kaplan-Meier-kurve for PFS fra CheckMate 9LA

Kaplan-Meier-kurve for PFS for ITT-populationen og patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % fra CheckMate 9LA-studiet [12] fremgår af Figur 16.



[Redacted text]



18. Bilag 10

18.1 Sandsynlighedsfordelinger anvendt i den probabilistiske følsomhedsanalyse

Overordnet parametergruppe	Parameter	
Klinisk data	Overlevelsesdistributionsparametre for PFS og OS	Multivariat normal distribution med korrelation mellem <i>shape</i> , <i>scale</i> og <i>parameter</i>
Data for omkostninger	Helbredstilstandsspecifikke omkostninger Lægemedelomkostninger Administrationsomkostninger Monitoreringsomkostninger Bivirkningsomkostninger Øvrige omkostninger	Gamma-distribution*
Data for helbredsrelateret livskvalitet	Helbredsrelateret livskvalitet pr. helbredstilstand Fald i helbredsrelateret livskvalitet	Beta-distribution* Gamma-distribution*

*For hver variabel blev den deterministiske værdi og *standard error* (SE) anvendt til at generere alfa- og beta-værdier til at konstruere gamma- og beta-distributioner i Microsoft Excel (Office 365).

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk