

Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinje- behandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

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

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. maj 2025

Ikrafttrædelsesdato 21. maj 2025

Dokumentnummer 215193

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

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

Indikation Nivolumab i kombination med ipilimumab og 2 cyklusser af platin-baseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-småcellet lungecancer uden sensibilerende EGFR-mutation eller ALK-translokation.

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb

ATC-kode L01FF01 (nivolumab)
L01FX04 (ipilimumab)

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 13. december 2023

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 14. november 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 7. april 2025

Rådets anbefaling 21. maj 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger og 2 dage (107 arbejdsdage)
Der var clock-stop i sagen fra den 20. februar til den 18. marts 2025, da ansøger skulle fremsende nye data til sin ansøgning.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %.

Medicinrådet vurderer, at behandlingen kan føre til, at flere patienter kan leve længere efter endt behandling sammenlignet med nuværende standardbehandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Der er dog væsentlig usikkerhed om, hvor meget længere nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi forlænger patienternes levetid. Samtidigt er behandlingen forbundet med større risiko for alvorlige immunrelaterede bivirkninger, blandt andet colitis og hepatitis.

Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er dyrere end nuværende standardbehandling. Sammenholdt med usikkerheden om overlevelsesgevinstens størrelse, vurderer Medicinrådet samlet set, at omkostningerne er for høje. Medicinrådet opfordrer lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage med en lavere pris.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Vurderingen er en revurdering af anbefalingen fra den 15. juni 2022, hvor Medicinrådet ikke anbefalede nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi (fremadrettet kaldt nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi) som førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) til patienter med ikke-planocellulær NSCLC (uafhængigt af PD-L1-ekspression) og patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 %.

Lægemiddelvirksomheden har kun søgt om revurdering til patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % på baggrund af nye data fra det underliggende studie (ca. 4 år længere opfølgningstid).

Revurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Revurderingen tager udgangspunkt i opdateret dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb, hvor der indgår både nye data for intervention og komparator samt en opdateret sundhedsøkonomisk model.

Ikke-småcellet lungekræft

Ca. 5.000 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark (1,2), heraf har ca. 85-90 % NSCLC (3). NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 % af patienterne) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 % af patienterne).

1- og 5-årsoverlevelsesraten for danske patienter med lungekræft i stadie IIIB-IV var i 2022 hhv. ca. 45 % og 10 % (2). Metastatisk eller lokalt udbredt sygdom anses som uhelbredelig, og behandlingsmålet er livsforlængelse og symptomlindring.

Der findes en række forskellige behandlingsmuligheder, og behandlingsvalget er især afhængigt af tumorkarakteristika. Hos patienter, der ikke har onkogen-dreven NSCLC, vælges behandlingen ud fra, om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær, og mængden af overfladeprotein *Programmed-Death-Ligand 1* (kaldet PD-L1-ekspression) (4).

En væsentlig del af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % vil ikke være kandidater til behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi pga. deres almen tilstand og risiko for bivirkninger ved behandlingen. Overordnet estimerer Medicinrådet, at omkring 60-75 patienter om året vil være kandidater til behandlingen.

Nivolumab i kombination med ipilimumab og to serier (begrænset) 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 serier af kemoterapi fortsættes behandling



med 360 mg nivolumab hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uge. I dansk klinisk praksis vil nivolumab blive givet vægtbaseret som 4,5 mg/kg hver 3. uge, dog kan dosis ikke overstige fast dosis på 360 mg hver 3. 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, der vil være kandidater til behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi, vil i nuværende dansk klinisk praksis behandles med checkpoint-hæmmeren pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi (op til 4 serier) efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pembrolizumab i kombination med pemetrexed, sammenlagt maksimalt op til 24 måneder (fremadrettet kaldt pembrolizumab + kemoterapi).

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi er undersøgt i CheckMate (CM)-9LA-studiet, som er et ublindt, fase 3-studie, hvor patienter med uheldelig NSCLC blev randomiseret til enten behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi eller kemoterapi alene.

Effekt og sikkerhed af pembrolizumab + kemoterapi er undersøgt i KEYNOTE (KN)-189-studiet, som er et dobbeltblindt, fase 3-studie, hvor patienter med uheldelig ikke-planocellulær NSCLC blev randomiseret til enten behandling med pembrolizumab + kemoterapi eller placebo + kemoterapi. Pga. forskelle i OS-effekten i kemoterapiarmene i CM-9LA og KN-189-studierne samt at antagelsen på proportionale hazardrater internt i de to studier og mellem de to studier ikke kan påvises, sammenlignes data på samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) fra de to studier naivt. Effektestimater fra de to studier fremgår af Tabel A. Data på OS og PFS stammer fra subpopulationen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % mens data på helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed baserer sig på studiernes *intention-to-treat* (ITT)-populationer. Fra begge studier er der tale om relativt modne data efter minimum opfølgningstid på 4-5 år. Tabel A giver oversigt over OS- og PFS-data fra de to subpopulationer fra CM-9LA og KN-189.



Tabel A. Oversigt over OS- og PFS-data fra CM-9LA og KN-189, patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

CM-9LA			KN-189	
	Nivolumab + ipilimumab + begrænset ke- moterapi (n = 99)	Platinbaseret kemoterapi (n = 93)	Pembrolizu- mab + platin- baseret kemo- terapi (n = 127)	Platinbaseret kemoterapi (n = 63)
OS				
Median, mdr. (95 % CI)	18,6 (13,2; 22,7)	12,4 (7,7; 15,2)	17,2 (13,8; 22,8)	10,2 (7,0; 13,5)
5 års OS-rate (95 % CI)	*	**	9,6 % (5,3; 15,6)	5,3 % (1,4; 13,2)
Forskel	Median: 6,2 mdr. 5-års rate: %-point HR: 0,73 (95 % CI 0,53; 0,99)		Median: 7 mdr. 5-års rate: 4,3 %-point HR: 0,55 (95 % CI 0,39; 0,76)	
PFS				
Median, mdr. (95 % CI)			6,2 (4,9; 8,3)	5,1 (4,5; 6,8)
5 års PFS-rate (95 % CI)	§	¶	2,4 % (0,7; 6,3)	0 %
Forskel	Median: mdr. 5-års rate: %-point HR:		Median: 1,1 mdr. 5-års rate: 2,4 %-point HR: 0,67 (95 % CI 0,49; 0,92)	

*Aflæst af digitaliseret OS KM-kurv fra CM-9LA, se Tabel 4 ** Aflæst af digitaliseret OS KM-kurv fra CM-9LA, se Tabel 36 §Aflæst af digitaliseret PFS KM-kurv fra CM-9LA, se Tabel 5 ¶Aflæst af digitaliseret PFS KM-kurv fra CM-9LA, se Tabel 5 ¶ Aflæst af digitaliseret PFS KM-kurv fra CM-9LA, se Tabel 37.

Begge studier viser, at patienterne levede længere og progredierede senere på behandling med enten nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi eller pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Den naive sammenligning indikerer, at der ikke er klinisk betydende forskelle i median OS eller PFS mellem nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi. Den naive sammenligning indikerer, at flere patienter kan blive langtidsoverlevende (dvs. overleve længe efter behandlingen) ved behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi. OS-raten ved år 4 og 5 var hhv. ■ % og ■ % i nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen i CM-9LA sammenlignet med 16 % og 9,6 % i pembrolizumab + kemoterapiarmen i KN-189-studiet. Tilsvarende var der flere patienter, der var progressionsfrie ved år 4 og 5 i CM-9LA studiet (hhv. ■ % og ■ %) sammenlignet med KN-189-studiet (hhv. 4,8 % og 2,4 %).



Behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi er forbundet med flere $\geq$ grad 3 uønskede hændelser end pembrolizumab + kemoterapi (OR på [redacted]) samt flere alvorlige uønskede hændelser (OR på [redacted]). Der var ikke forskel i andel patienter, der stoppede i behandling pga. uønskede hændelser mellem de to behandlinger (OR på 0,88 (95 % CI 0,44; 1,73)). Mens behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi giver ophav til flere immunrelaterede uønskede hændelser så er behandling med pembrolizumab + kemoterapi forbundet med flere kemoterapi-relaterede uønskede hændelser pga. af den længere behandling med kemoterapi.

Det har ikke været muligt at sammenligne data på helbredsrelateret livskvalitet fra de to studier, da der ikke er tilgængelige data fra samme livskvalitetsværktøjer fra studierne. Data fra CM-9LA indikerer, at behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi ikke påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet væsentligt.

Den største usikkerhed i vurderingen vedrører analysemetoden, da den beror på en naiv sammenligning af interventionsarmene i de to kliniske studier, hvor data indikerer, at flere patienter lever længe efter endt behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi. Der er væsentlige forbehold ved at sammenligne rater på tværs af studier.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partition-survival* model som tager udgangspunkt i effektdata for OS og PFS fra CM-9LA (nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi) og KN-189 (pembrolizumab + kemoterapi). Analysen anvender stadiespecifikke nytteværdier estimeret på baggrund af EQ-5D-3L data fra CM-9LA, der bliver konverteret til EQ-5D-5L og koblet til danske præferencevægte.

Analysen er justeret, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,5 QALY (0,7 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder. Det omfatter særligt i hvor høj grad behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi kan medføre flere langtidsoverlevende sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi, hvilket er den væsentligste usikkerhedsfaktor for ICER-estimatet. I en følsomhedsanalyse, hvor andelen af langtidsoverlevende på behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi reduceres fra 6 %-point til 2 %-point i år 10, falder QALY-gevinsten til ca. 0,3 QALY og ICER'en stiger til ca. [redacted] DKK pr. QALY.



Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi	Pembrolizumab + kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	3,0	2,2	0,7
Totale QALY	2,2	1,7	0,5
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 285.535 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 408.232 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		

Budgetkonsekvenser

Ud af de ca. 200 patienter forventes ca. 65 patienter om året at være kandidater til behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi. Medicinrådet estimerer, at anvendelse af nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Ikke-småcellet lungekræft	13
1.1	Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	14
1.2	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.2	Kliniske studier	17
2.2.1	CheckMate 9LA	18
2.2.2	KEYNOTE-189	18
2.2.3	CheckMate 227	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	24
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.1.1	Sammenligning mellem nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi i CM-9LA og nivolumab + ipilimumab i CM-227 1b	26
2.4.1.2	Sammenligning mellem pembrolizumab + kemoterapi i KN-189 og nivolumab + kemoterapi i CM-227 1b	28
2.4.2	Samlet overlevelse (OS)	31
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	36
2.5	Sammenligning af sikkerhed	41
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	46
3.	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	47
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	47
3.1.1	EQ-5D-3L og EQ VAS fra CM-9LA.....	48
3.1.1.1	Instrument og studiedesign	48
3.1.1.2	Dataindsamling	48
3.1.1.3	Resultater	49
3.2	Nytteværdier.....	51
3.2.1	Beregning af nytteværdier	51
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	54
4.1	Analyseperspektiv	54
4.2	Model	55
4.3	Omkostninger	56
4.3.1	Lægemedelomkostninger	57



4.3.2	Administrationsomkostninger	58
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	59
4.3.4	Bivirkningsomkostninger	60
4.3.5	Efterfølgende behandlinger	61
4.3.6	Patientomkostninger	62
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	63
4.5	Resultater	63
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	63
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	64
5.	Budgetkonsekvenser	68
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	68
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	69
6.	Referencer	70
7.	Sammensætning af fagudvalg	75
8.	Versionslog	76
9.	Bilag 1	77
9.1	OS- og PFS-data fra CM-227 1b-studiet. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % (18,19)	77
9.1.1	Effektstørrelse før og efter krydsning af behandlingsarme	79
9.2	OS-data fra CM-9LA efter median opfølgningstid på 64,5 mdr. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % (11)	80
9.3	Sammenligning af OS- og PFS-data i kemoterapiarmen i CM-9LA, KN-189 og CM-227 1b-studierne	80
9.4	Ansøgers ekstrapolering af PFS-data	82
9.5	Ansøgers ekstrapolering af OS-data	84
9.6	Varighed i modellens stadier i ansøgers analyse	86
9.7	Sikkerhedsdata fra CM-227, CM-9LA og KN-189	87
9.8	Beskrivelse af EQ-5D-3L	89
9.9	Besvarelsesrater for EQ-5D-3L fra CheckMate 9LA	90
9.10	Probabilistisk følsomhedsanalyse	93



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 75.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekets indkøbspris
ALK:	Anaplastisk lymfom kinase
AUC:	<i>Area under the curve</i> (areal under kurven)
BSA:	<i>Body surface area</i>
CM9LA:	CheckMate 9LA (klinisk studie)
DOR:	<i>Duration of response</i> (responsvarighed)
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>
EQ VAS:	<i>European Quality of Life visual analogue scale</i>
EQ-5D-3L:	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 3 Levels</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 5 Levels</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health-related quality of life</i>)
IASCL:	<i>The International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICER	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (<i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KN:	KEYNOTE (klinisk studie)
LCSS:	<i>Lung Cancer Symptom Score</i>
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>
QALY:	<i>Quality-adjusted life years</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	<i>Relativ dosisintensitet</i>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapoteket indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i> (klassifikation for solide tumorer)
TRAE:	<i>Treatment-related adverse events</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har revurderet nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi (nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi) til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Medicinrådet har tidligere vurderet nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC og besluttede ikke at anbefale behandlingen til patienter med ikke-planocellulær NSCLC (uafhængigt af PD-L1-ekspression) og patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ på rådsmødet d. 15. juni 2022. Det skyldtes, at det ikke var dokumenteret, at behandlingen var bedre end nuværende standardbehandling. Samtidigt var Medicinrådet bekymret for den øgede risiko for alvorlige immunrelaterede bivirkninger forbundet med behandlingen sammenlignet med de behandlinger, patienterne får i dag. Lægemiddelvirksomheden har efterfølgende anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen til patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 1\%$, på baggrund af nye data fra CM-9LA-studiet (ca. 4 år længere opfølgningstid).

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 9. 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. 5.000 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark (1,2). Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC (3). NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 % af patienterne) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 % af patienterne). Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenokarcinomer.

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.

Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) og Dansk Lunge Cancer Registers (DLCR) seneste årsrapport for danske patienter med lungekræft viser, at omkring 2.700 patienter om året



diagnosticeres med uhelbredelig sygdom, som klassificeres som stadie IIIB-IV sygdom. 1- og 5-årsoverlevelsesraten for danske patienter med lungekræft i stadie IIIB-IV var i 2022 hhv. ca. 45 % og 10 % (2).

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er levetidsforlængelse og symptomlindring. Der findes en række forskellige behandlingsmuligheder, og behandlingsvalget er især afhængigt af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod, er en såkaldt targeteret behandling første valg. Der refereres til DLCCG's kliniske retningslinje vedr. pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven NSCLC for oversigt (5). Ellers vælges behandlingen ud fra, om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær, og mængden af overfladeproteinet *Programmed-Death-Ligand 1* (kaldet PD-L1-ekspression) (4). PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen. 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 (4,6).

En væsentlig del af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % vil ikke være kandidater til behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi pga. deres almen tilstand og risiko for bivirkninger ved behandlingen. Overordnet estimerer Medicinrådet, at omkring 60-75 patienter om året vil være kandidater til behandlingen.

1.1 Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi

Nivolumab og ipilimumab er begge såkaldt checkpoint hæmmer-immunterapi. Nivolumab aktiverer et T-cellemedieret respons, herunder et antitumorrespons, ved at blokere bindingen mellem PD-1-receptoren og liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er udtrykt i antigenpræsenterende celler samt tumorceller og celler i tumorens mikromiljø. Ipilimumab er en cytotoxisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) checkpoint-hæmmer. Ipilimumab binder til og blokerer aktiviteten af CTLA-4, der er et protein, som styrer immunsystemets T-celle aktivitet. Ved denne blokering aktiverer ipilimumab derfor T-cellerne, og får antallet af dem til at stige, hvorefter de trænger ind i tumorerne og slår tumorcellerne ihjel. Kombinationen af nivolumab og ipilimumab resulterer i et forbedret antitumorrespons. Tilføjelse af to serier platinbaseret kemoterapi til nivolumab + ipilimumab kan fremkalde en hurtigere cytotoxisk effekt samt forstærke immuneffekten af nivolumab + ipilimumab (7).

Nivolumab i kombination med ipilimumab er godkendt til flere indikationer indenfor kræft (der refereres til ipilimumabs [produktresumé](#)). I denne rapport vurderes kombinationen med platinbaseret kemoterapi til følgende indikationsudvidelse:

OPDIVO i kombination med ipilimumab og 2 cyklusser af platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-småcellet lungecancer uden sensibiliserende EGFR-mutation eller ALK-translokation.

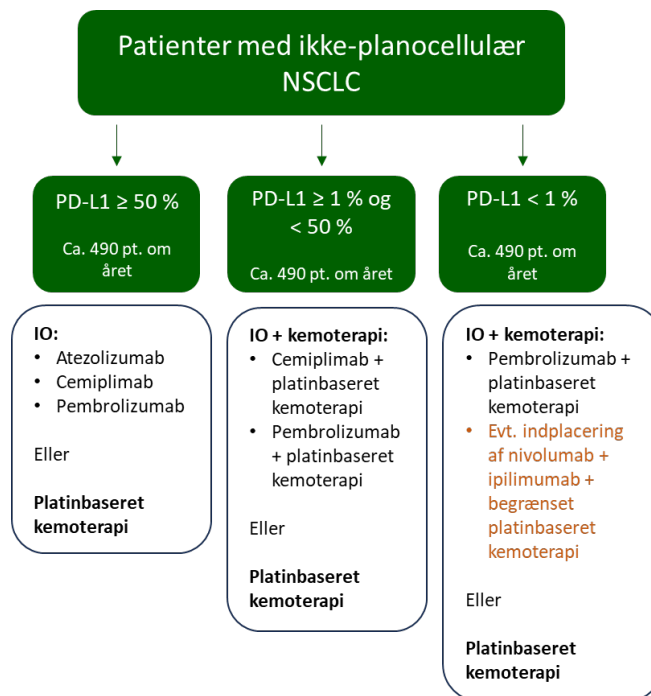
Kombinationsbehandlingen gives som intravenøs infusion, og den anbefalede dosis er 360 mg nivolumab hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg (legemsvægt) ipilimumab



hver 6. uge og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge. Efter to serier 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.

1.2 Nuværende behandling

Den nuværende standardbehandling for førstelinjebehandling af NSCLC uden onkogen drivermutation er beskrevet DLCG's kliniske retningslinje (4) og fremgår af Figur 1 for patienter med ikke-planocellulær NSCLC. Behandlingen tilrettelægges ud fra tumor-histologi, PD-L1-ekspression, komorbiditet og patienternes almen tilstand (performance status).



Figur 1. Behandlingsalgoritme for patienter med ikke-planocellulær NSCLC samt evt. indplacering af nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi

Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % og i performance status 0 eller 1, som vurderes til at være kandidater til behandling med immunterapi (ca. 200 patienter om året), bliver tilbudt behandling med pembrolizumab + kemoterapi. Patienter, der ikke er kandidater til behandling med pembrolizumab + kemoterapi tilbydes behandling med platinbaseret kemoterapi alene.

Patienter, der vil være kandidater til behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi, vil i nuværende dansk klinisk praksis behandles med pembrolizumab + kemoterapi, som derfor er den relevante komparator.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke udført en systematisk litteratursøgning. Ansøger har indsendt data fra studiet, der ligger til grund for den ansøgte indikation, CM-9LA-studiet. Dertil har ansøger indsendt data på komparator fra det studie, der lå til grund for Medicinrådet anbefaling af pembrolizumab + kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %, KEYNOTE (KN)-189-studiet.

Ansøger har fremhævet en række forhold, der ikke understøtter en indirekte sammenligning mellem CM-9LA-studiet (nivolumab + ipilimumab + begrænset platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi) og KN-189 (pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi). I stedet anvender ansøger studiet CM-227 del 1b (nivolumab + ipilimumab vs. Nivolumab + platinbaseret kemoterapi), som proxy for både intervention og komparator. Yderligere detaljer vedr. ansøgers analysemetode fremgår af afsnit 2.4.1.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Oversigt over de inkluderede studier, som anvendes i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendes til
CheckMate 9LA [03215706] Randomiseret, ublindat fase 3-studie Carbone et al. 2024 (8) Reck et al. 2021 (9) Data-on-file (10–14)	Behandlingsnaive patienter med uhelbredelig NSCLC, uafhængigt af PD-L1-ekspression og histologi	Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	<i>Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %:</i> OS, PFS, HRQoL og sikkerhed	OS- og PFS-data sammenlignes narrativt med data fra CM227, del 1b HRQoL og sikkerhedsdata anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse
KEYNOTE 189 [02578680] Randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie Garassino et al. 2023 (15)	Behandlingsnaive patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC, uafhængigt af PD-L1-ekspression	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	<i>Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %:</i> OS, PFS, HRQoL og sikkerhed	OS- og PFS-data sammenlignes narrativt med data fra CM227, del 1b HRQoL og sikkerhedsdata anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse
CheckMate 227 [02477826] Randomiseret, ublindat fase 3-studie Ramalingam et al. 2023 (poster) (16) Reck et al. 2023 (poster) (17) Data-on-file (18–20)	Behandlingsnaive patienter med uhelbredelig NSCLC, uafhængigt af PD-L1-ekspression og histologi Del 1b: patienter med PD-L1-ekspression < 1 %	Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab + platinbaseret kemoterapi Platinbaseret kemoterapi	<i>Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %:</i> Samlet overlevelse (OS) Progressionsfri overlevelse (PFS) Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) Sikkerhed	OS- og PFS-data ligger til grund for ekstrapolering af forløbsdata i den sundhedsøkonomiske analyse (som proxy for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi)



2.2.1 CheckMate 9LA

CheckMate 9LA er et ublindet, multicenter, randomiseret fase 3-studie, som sammenligner behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi med platinbaseret kemoterapi alene som førstelinjebehandling til patienter med uhelbredelig NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation, uafhængigt af PD-L1-ekspression og histologi. Patienterne var ikke tidligere behandlet med systemisk behandling. Patienterne skulle være i ECOG-performancestatus 0-1 og måtte ikke have ubehandlede symptomatiske CNS-metastaser.

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 serier eller histologibaseret kemoterapi hver 3. uge i op til fire serier. Behandling fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller afslutning af studiet (maks. 2 års behandling med immunterapi). Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt. Patienterne blev stratificeret på baggrund af tumorhistologi (plano- vs. ikke-planocellulær) og PD-L1-ekspression ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$) samt køn.

Kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær histologi bestod af pemetrexed (500 mg/m^2) + cisplatin (75 mg/m^2) eller carboplatin (AUC5 eller 6) hver 3. uge (i 2 eller 4 serier), og patienter i kontrolarmen med stabil sygdom eller med respons efter 4 serier af kemoterapi kunne fortsætte med pemetrexed som vedligeholdelse. Kemoterapi til patienter med planocellulær histologi bestod af carboplatin (AUC6) + paclitaxel (200 mg/m^2) hver 3. uge (i 2 eller 4 serier). Vedligeholdelsesbehandling var ikke tilladt i denne population.

Studiets primære endepunkt var OS i ITT-populationen. De sekundære endepunkter var PFS og objektiv responsrate (ORR) for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi og OS, PFS og ORR hos patienter baseret på PD-L1-ekspression og tumorcellemutationer.

OS- og PFS-data (patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 1\%$) stammer fra data-cut-off 15. december 2023 efter minimum opfølgningstid på 57,3 mdr. og median opfølgningstid på 64,5 mdr. (5-års opfølgning) (10,11,14) samt data-cut-off 13. februar 2023 efter minimum opfølgningstid på 47,9 mdr. og median opfølgningstid på 54,5 mdr. (4-års opfølgning) (8). Sikkerhedsdata (ITT-population) stammer data-cut-off 18. februar 2021 (2-års opfølgning) (13). Helbredsrelateret livskvalitetsdata (evalueret ved *EuroQol visual analogue scales* (EQ VAS) og *European Quality of Life 5-Dimensions 3-Level* (EQ-5D-3L)) stammer ligeledes fra data-cut-off 18. februar 2021 (12,21).

2.2.2 KEYNOTE-189

KEYNOTE-189 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 NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC og skulle være i ECOG-performancestatus 0-1.



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 serier efterfulgt af pembrolizumab eller placebo i op til i alt 35 serier i kombination med pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling hver 3. uge.

Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1 ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), platinbaseret kemoterapi (cisplatin vs. carboplatin) og rygehistorik (aldrig vs. tidligere/nuværende). 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 subgruppe defineret ved en stratifikationsvariabel. 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 $< 1\%$.

Studiets relevante effektmål er OS, PFS, HRQoL og sikkerhed og i vurderingen indgår der data efter median opfølgningstid på 64,6 mdr. (interval 60,1-72,4) (5-års opfølgning) (15).

2.2.3 CheckMate 227

CheckMate 227 er et ublindet, todelt, randomiseret fase 3-studie, som sammenligner behandling med nivolumab + ipilimumab, nivolumab monoterapi eller nivolumab + platinbaseret kemoterapi med platinbaseret kemoterapi alene som førstelinjebehandling til patienter med uhelbredelig NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation, uafhængigt af PD-L1-ekspression og histologi. 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 = 1.189) eller del 1b (n = 550). Det er kun data fra del 1b der indgår i vurderingen. 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). Behandling fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger eller færdiggørelse af studiet (maks. 2 års behandling med immunterapi). Overkrydsning mellem studiearmene var ikke tilladt. Patienterne blev stratificeret på baggrund af tumorhistologi (planocellulær vs. ikke-planocellulær).

Kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær histologi bestod af 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 kunne fortsætte med vedligeholdelsesbehandling med hhv. pemetrexed eller pemetrexed i kombination med nivolumab. Kemoterapi til patienter med planocellulær histologi bestod af 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.



I vurderingen indgår der data på OS og PFS (vurderet af en uafhængig komité (BICR)) fra studiets del 1b efter 6 års opfølgningstid (minimum opfølgningstid på [REDACTED]) (18,19).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med uhelbredelig NSCLC og ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %	Populationen er i overensstemmelse med den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis, se yderligere i afsnit 2.3.1.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes der effektdata (OS og PFS) fra subpopulationen fra CM-9LA og KN-189-studierne. HRQoL- og sikkerhedsdata stammer fra studierne ITT-populationer.
Intervention	Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemo-terapi	Dosering i CM-9LA-studiet svarer til den forventede dosering ved evt. ibrugtagning i dansk klinisk praksis	Samme dosering som i CM-9LA-studiet
Komparator	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi	Komparator svarer til dansk klinisk praksis	Samme dosering som i KN-189-studiet
Effektmål	OS, PFS, HRQoL og sikkerhed	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	OS- og PFS-data fra den relevante subpopulation fra CM-9LA og KN-189-studierne ligger til grund for ekstrapoleringerne. EQ-5D-3L data fra CM-9LA, mappet til EQ-5D-5L med danske præferencevægte, benyttes til at estimere nytteværdier.



2.3.1 Population

Patientkarakteristika i CM-9LA (ITT), KN-189 (ITT) og CM-227 (PD-L1 < 1 %) fremgår af Tabel 3.

Tabel 3. Baselinekarakteristika fra CM-227 (PD-L1-ekspression < 1 %), CM-9LA (ITT) og KN-189 (ITT)

	CM-227 (PD-L1 < 1% population) (22)			CM-9LA (ITT) (23)		KN-189 (ITT) (24)	
	Nivo+ipi (n = 187)	Nivo+platinbase- ret kemoterapi (n = 177)	Platinbaseret ke- moterapi (n = 186)	Nivo+ipi+begræn- set kemoterapi (n = 361)	Platinbaseret ke- moterapi (n = 358)	Pembro+platinba- seret kemoterapi (n = 410)	Placebo+platinba- seret kemoterapi (n = 206)
Alder, median, (interval)	63 (34–87)	64 (30–89)	63 (34–87)	65 (35-81)	65 (26-86)	65 (34-84)	63(34-84)
Køn, n (%)							
Mænd	138 (73,8)	130 (73,4)	125 (67,2)	252 (69,8)	252 (70,4)	254 (62,0)	109 (52,9)
Kvinder	49 (26,2)	47 (26,6)	61 (32,8)	109 (30,2)	106 (29,6)	156 (38,0)	97 (47,1)
ECOG performance status, n (%)							
0	69 (36,9)	59 (33,3)	57 (30,6)	114 (31,6)	113 (31,6)	186 (45,4)	80 (38,8)
1	117 (62,6)	116 (65,5)	127 (68,3)	246 (68,1)	244 (68,2)	221 (53,9)	125 (60,7)
≥2	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,5)	NR	NR	1 (0,2)	0
Ikke rapporteret	0	1 (0,6)	1 (0,5)	-	-	-	-
Histologi, n (%)							



	CM-227 (PD-L1 < 1% population) (22)			CM-9LA (ITT) (23)		KN-189 (ITT) (24)	
Ikke-planocellulær	140 (74,9)	134 (75,7)	140 (75,3)	246 (68,1)	246 (68,7)	394 (96,1)	198 (96,1)
Ikke specificeret	1 (0,5)	3 (1,7)	0	-	-	10 (2,4)	4 (2)
Andet eller planocellulær	46 (24,6)	42 (23,7)	46 (24,7)	115 (31,9)	112 (31,3)	6 (1,5)	4 (2)
Hjernemetastaser, n (%)	23 (12,3)	16 (9,0)	11 (5,9)	64 (17,7)	58 (16,2)	73 (17,8)	35 (17,0)
PD-L1 < 1 %, n (%)	187 (100)	176 (99,4)	186 (100)	135 (39,9)	129 (38,7)	127 (31)	63 (31)

Nivo nivolumab; ipi = ipilimumab; pembro = pembrolizumab



Medicinrådets vurdering af population

Der foreligger ikke baselinekarakteristika specifikt for patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % fra alle tre studier. Da patienterne blev stratificeret på baggrund af histologi (det gælder for CM227- og CM-9LA-studierne da KN-189-studiet randomiserede kun patienter med ikke-planocellulær histologi) eller PD-L1-ekspression (det gælder for CM-9LA- og KN-189-studierne da CM227 1b kun randomiserede patienter med PD-L1-ekspression < 1 %), vurderer Medicinrådet, at baselinekarakteristika i Tabel 3 er repræsentative for den relevante patientpopulation.

Alle tre studier randomiserede behandlingsnaive patienter med uhelbredelig NSCLC. Lidt flere kvinder og patienter i performance status 0 blev randomiseret i KN-189-studiet sammenlignet med CM-9LA og CM-227 1b. Lidt færre patienter med hjernemetastaser blev randomiseret i CM-227 1b sammenlignet med CM-9LA og KN-189-studierne, hvilket indikerer, at patienterne i CM227 1b muligvis havde mindre avanceret sygdom end patienterne i de to øvrige studier. I alle studier blev patienter med ubehandlede (aktive) hjernemetastaser ekskluderet. Disse forskelle vurderes at være af minimal betydning for vurderingen.

Den største forskel mellem studiepopulationerne og en forventet dansk patientpopulation ligger i alder og kønsfordeling. Danske patienter med lungekræft er i gennemsnittet ca. 10 år ældre end patienterne i de kliniske studier. Derudover er ca. halvdelen af de danske patienter med lungekræft kvinder sammenlignet med ca. 30 % af patienterne i de kliniske studier. Disse forskelle kan potentielt påvirke overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis, så effekten vil være mindre end observeret i studiet. Da det gælder for både intervention og komparator er dette af begrænset betydning for vurderingen.

2.3.2 Intervention

Den ansøgte indikation svarer til interventionsarmen i CM-9LA-studiet.

Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi 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 to serier af platinbaseret kemoterapi administreret hver 3. uge.

Valg af kemoterapi ved ikke-planocellulær histologi er carboplatin AUC5 og pemetrexed 500 mg/m² eller cisplatin 75 mg/m² og pemetrexed 500 mg/m². Vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed efter de to serier med kemoterapi var ikke tilladt.

Efter afslutning af de to serier kemoterapi fortsættes behandling med 360 mg nivolumab 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 fra første dosis hos patienter uden sygdomsprogression.

Ansøger antager, at fordelingen mellem carboplatin og cisplatin vil være 1:1.



Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis vil nivolumab blive givet vægtbaseret som 4,5 mg/kg hver 3. uge, dog kan dosis ikke overstige fast dosis på 360 mg hver 3. uge. Forskellen mellem fast og vægtbaseret dosering forventes ikke at være af betydning for hverken den kliniske effekt eller sikkerhed. I dansk klinisk praksis behandles langt de fleste patienter med carboplatin. Carboplatin og cisplatin betragtes som værende klinisk ligeværdige (25) hvorfor en evt. forskel mellem studiet og dansk klinisk praksis vurderes at være af minimal betydning.

Dosering og administrationsfrekvens, der anvendes i CM-9LA, er derudover i overensstemmelse med forventet dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

I den indsendte ansøgning er interventionsarmen i KN-189-studiet valgt som komparator.

Pembrolizumab + kemoterapi er godkendt i dosis 200 mg pembrolizumab administreret intravenøst over 30 minutter hver 3. uge i kombination med op til fire serier af platinbaseret kemoterapi administreret hver 3. uge.

Behandling med kemoterapi bestod af carboplatin AUC5 og pemetrexed 500 mg/m² eller cisplatin 75 mg/m² og pemetrexed 500 mg/m². Patienter kunne modtage vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed efter de fire serier kemoterapi.

Efter afslutning af de fire serier kemoterapi fortsættes behandling med 200 mg pembrolizumab hver 3. uge, evt. i kombination med pemetrexed vedligeholdelsesbehandling. Behandling anbefales indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller op til maks. 24 måneder fra første dosis hos patienter uden sygdomsprogression.

Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis vil pembrolizumab blive givet vægtbaseret som 2 mg/kg hver 3. uge, dog kan dosis ikke overstige fast dosis på 200 mg hver 3. uge. I dansk klinisk praksis modtager de fleste patienter kemoterapeutisk behandling med carboplatin i kombination med pemetrexed.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt PFS- og OS-data fra nivolumab + ipilimumab-armen og nivolumab + kemoterapi-armen fra CM-227 1b som proxy for hhv. nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi. Data stammer fra patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 %. Disse data anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.

OS- og PFS-data for patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % fra CM-9LA (nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi) og KN-189 (pembrolizumab + kemoterapi) bliver sammenlignet naivt med de ovennævnte data fra CM-227 1b-studiet.



Helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi stammer fra hhv. CM-9LA- og KN-189-studierne. Data stammer fra studierne ITT-population. Ansøger har suppleret sikkerhedsdata med data fra CM-277-studiet.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til livsforlængende onkologisk behandling og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger fremhæver, at en sammenligning mellem nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi på baggrund af data fra CM-9LA og KN-189 studierne vil kræve, at der blev udført en statistisk komparativ analyse. Ansøger har vurderet, at antagelsen om proportionale hazardrater mellem effektdata fra de to studier ikke er opfyldt, hvorfor der ville skulle udføres f.eks. en fraktionel polynomium netværksmetaanalyse til at ekstrapolere PFS- og OS-kurver. Ansøger har ikke indsendt sådan en analyse eller uddybet yderligere.

I stedet anvender ansøger OS- og PFS-data fra den direkte sammenligning mellem nivolumab + ipilimumab og nivolumab + kemoterapi fra CM-227 1b-studiet som proxy for hhv. nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi fra CM-9LA og pembrolizumab + kemoterapi fra KN-189 i den sundhedsøkonomiske analyse. En indirekte sammenligning baseret på data fra to forskellige studier er alt andet lige forbundet med større usikkerhed end en direkte sammenligning fra samme studie. Ansøger retfærdiggør deres tilgang på baggrund af:

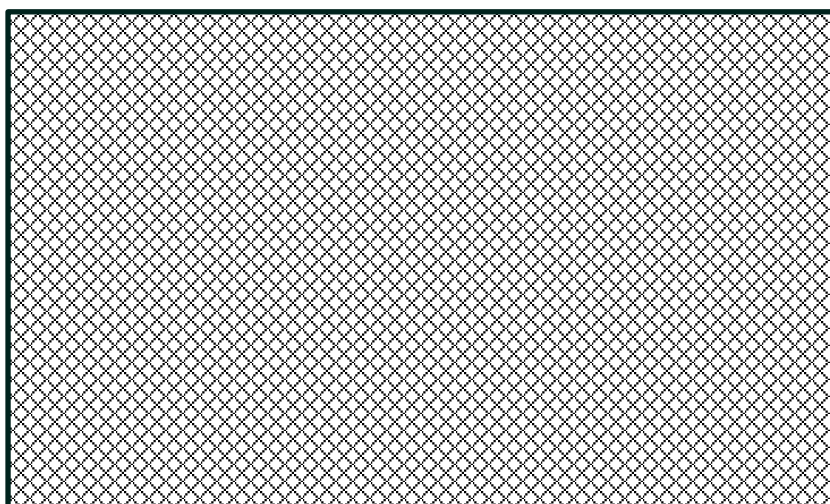
- En naiv sammenligning mellem OS- og PFS-data for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi fra CM-9LA-studiet og nivolumab + ipilimumab fra CM-227 1b-studiet, der indikerer, at effekten af de to behandlinger i de to studier er sammenlignelig, se afsnit 2.4.1.1.
- En naiv sammenligning mellem OS- og PFS-data for pembrolizumab + kemoterapi fra KN-189-studiet og nivolumab + kemoterapi fra CM-227 1b-studiet, der indikerer, at effekten af de to behandlinger i de to studier er sammenlignelig, se afsnit 2.4.1.2.
- At nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen i CM-9LA-studiet adskiller sig kun fra nivolumab + ipilimumab-armen i CM-227 1b-studiet hvad angår behandling med kemoterapi, hvilket kun ses i starten af behandlingen, hvor effekten af kemoterapi bidrager til et hurtigt respons. Langtidseffekten af dobbeltimmunterapi forventes at være sammenlignelig i de to arme i de to studier.



2.4.1.1 Sammenligning mellem nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi i CM-9LA og nivolumab + ipilimumab i CM-227 1b

I CM-227 1b-studiet modtog patienterne vægtbaseret nivolumab mens i CM-9LA-studiet blev nivolumab givet i fast dosering. Der vurderes ikke være klinisk relevant forskel mellem fast og vægtbaseret dosering af nivolumab. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i CM-9LA-studiet var [redacted] for nivolumab, [redacted] for ipilimumab og [redacted] for kemoterapi alene. I CM-227 1b-studiet var den gennemsnitlige behandlingsvarighed [redacted] for nivolumab + ipilimumab og [redacted] for kemoterapi alene.

For at vurdere sammenligneligheden af nivolumab + ipilimumab-armen i CM-227 1b med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen i CM-9LA har ansøger digitaliseret Kaplan-Meier (KM)-kurver for OS og PFS fra de to studier, se Figur 2 og Figur 3, samt sammenlignet OS- og PFS-rater aflæst fra de digitaliserede KM-kurver, se Tabel 4 og Tabel 5. Ansøger har ligeledes inkluderet en poolet analyse fra de to studier på patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % (26).



Figur 2. OS-data for subpopulationen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fra CM-227 1b (nivo+ipi, 6 års opfølgning) og CM-9LA (nivo+ipi+kemo, 5 års opfølgning) samt fra en poolet analyse fra de to studier på samme patientpopulation (26).

Tabel 4. Sammenligning af OS-rater aflæst af KM-kurver i Figur 2 samt median OS

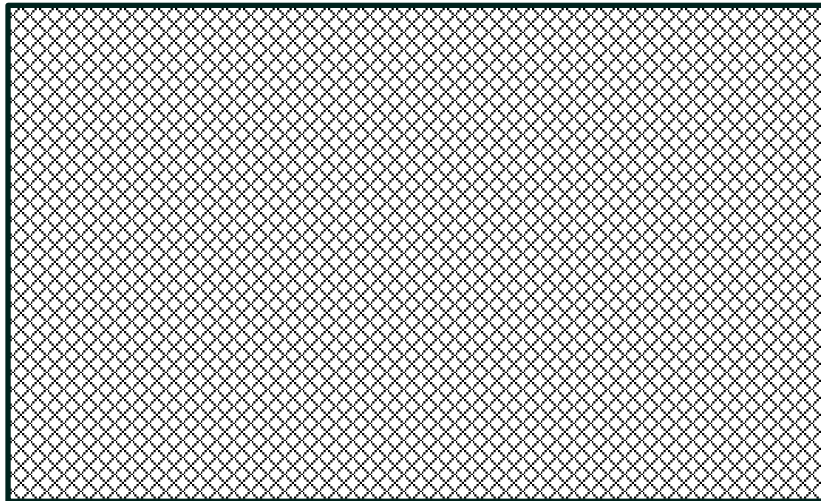
OS-rater (%)	12 mdr.	24 mdr.	36 mdr.	48 mdr.	60 mdr.	72 mdr.	Median OS
Nivo + ipi (CM-227 1b)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]**
Nivo + ipi+kemo (CM-9LA)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	18,6 mdr. (95 % CI 13,2; 22,7) [§]
Nivo + ipi ± kemo (Poolet)	61	40	29	23	20	[redacted]*	



OS-rater (%)	12 mdr.	24 mdr.	36 mdr.	48 mdr.	60 mdr.	72 mdr.	Median OS
--------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	-----------

analyse fra CM-227 1b og CM-9LA

*Aflæst fra den digitaliserede kurve ** Data-on-file (6-års opfølgning) (19) [§]Fra Carbone et al. (8) (4-års data).



Figur 3. PFS-data for subpopulationen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fra CM-227 1b (nivo+ipi, 6 års opfølgning) og CM-9LA (nivo+ipi+kemo, 5 års opfølgning) samt fra en poolet fra de to studier på samme patientpopulation (26).

Tabel 5. Sammenligning af PFS-rater aflæst af KM-kurver i Figur 3

PFS-rater (%)	12 mdr.	24 mdr.	36 mdr.	48 mdr.	60 mdr.	72 mdr.	Median PFS
Nivo + ipi (CM-227 1b)							*
Nivo + ipi+ kemo (CM-9LA)							**
Nivo + ipi ± kemo (Poolet analyse fra CM-227 1b og CM-9LA)	30	16	13	11	7	Ikke tilgængelig	

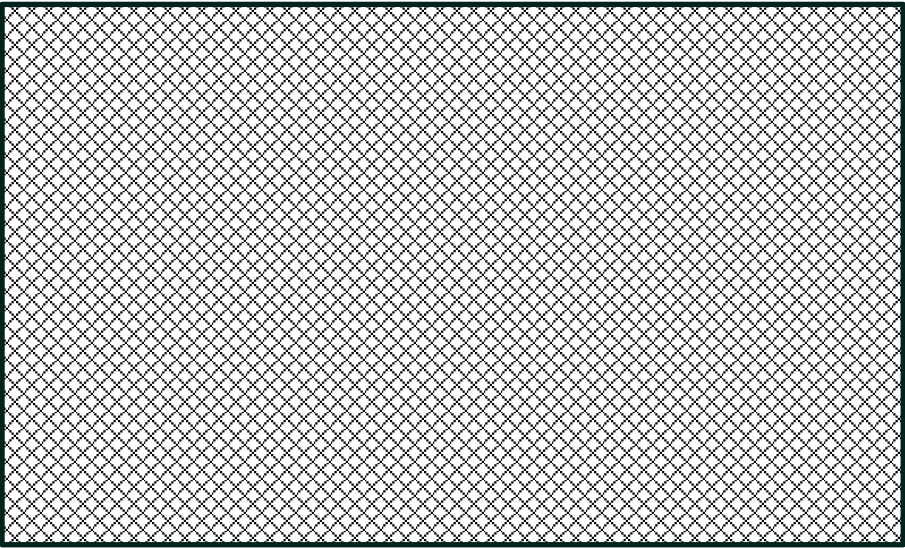
*Data-on-file (6-års opfølgning) (18) **Data-on-file (5-års opfølgning) (14)



2.4.1.2 Sammenligning mellem pembrolizumab + kemoterapi i KN-189 og nivolumab + kemoterapi i CM-227 1b

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i CM-227 1b-studiet var [redacted] for nivolumab + kemoterapi og 7,4 mdr. for pembrolizumab + kemoterapi i KN-189-studiet (27).

For at vurdere sammenligneligheden af nivolumab + kemoterapi-armen i CM-227 1b med pembrolizumab + kemoterapi-armen i KN-189 har ansøger digitaliseret Kaplan-Meier (KM)-kurver for OS og PFS fra de to studier, se Figur 4 og Figur 5, samt sammenlignet OS- og PFS-rater aflæst fra de digitaliserede KM-kurver, se Tabel 6 og Tabel 7.

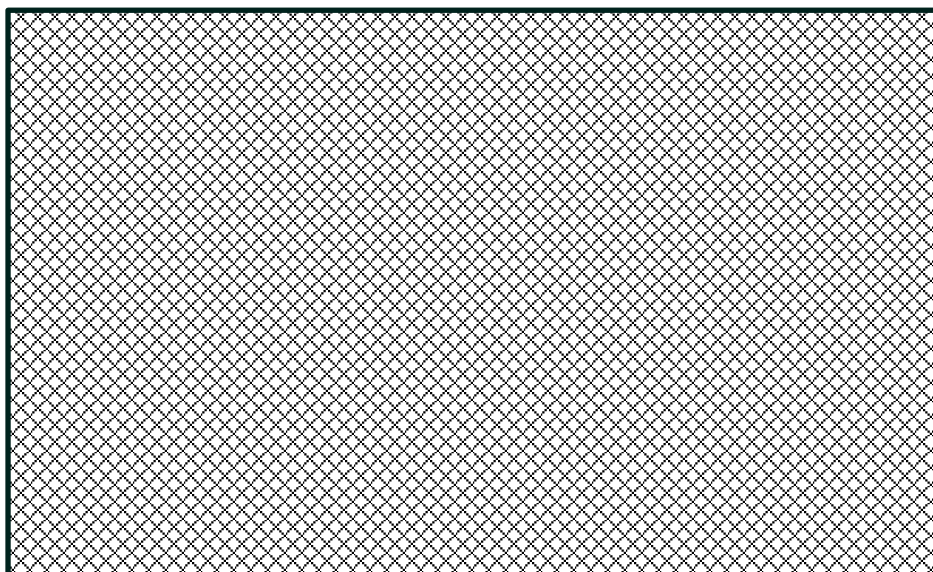


Figur 4. OS-data for subpopulationen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fra CM-227 1b (nivo+kemo) og KN-189 (pembro+kemo).

Tabel 6. Sammenligning af OS-rater aflæst af KM-kurver i Figur 4

OS rates (%)	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months	72 months	Median OS
Nivo + kemo (CM-227 1b)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]*
Pembro + kemo (KN-189)	63	39	23	16	10	NA	17,2 mdr. (95 % CI 13,8; 22,8)**

* Data-on-file (6-års opfølgning) (19) **Garassino et al. (5-års opfølgning) (15).



Figur 5. PFS-data for subpopulationen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fra CM-227 1b (nivo+kemo) og KN-189 (pembro+kemo).

Tabel 7. Sammenligning af PFS-rater aflæst af KM-kurver i Figur 5

PFS rates (%)	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months	72 months	Median PFS
Nivo + kemo (CM-227 1b)							*
Pembro + kemo (KN-189)	27	15	6	5	3	N/A	6,2 mdr. (95 % CI 4,9; 8,3)**

*Data-on-file (6-års opfølgning) (18) **Garassino et al. (5-års opfølgning) (15).

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Overordnet vurderer Medicinerådet, at de tre studier er sammenlignelige hvad angår studiedesign, klinisk setting (1. linje NSCLC), baselinekarakteristika (se afsnit 2.3.1) og definition af effektmål. Medicinerådet vurderer, at pga. forskelle i OS-effekten i kemoterapiarmen i CM-9LA og KN-189-studierne (se afsnit 9.3) samt at antagelsen om proportionale hazardrater mellem effektdata fra de to studier ikke kan påvises, vil en statistik indirekte sammenligning af de to studier ikke være retvisende.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers analysemetode er forbundet med stor usikkerhed da de effektdata, der ligger til grund for ekstrapolering af OS og PFS for både intervention og komparator, stammer fra andre behandlinger og et andet studie end dem den relevante intervention og komparator er blevet undersøgt i. Dette medfører især en usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor små forskelle i forløbsdata mellem CM-227 1b-studiet og de to andre studier kan være af væsentlig betydning for fremskrivningen og dermed dem modellerede QALY- og leveårsgevinst.



Den største fordel ved ansøgers tilgang er, at en direkte sammenligning ligger til grund for vurderingen af OS og PFS samt ekstrapoleringer af disse og at der foreligger mere data pga. længere opfølgningstid fra CM-227 1b-studiet sammenlignet med CM-9LA- og KN-189-studierne. Ved at anvende en direkte sammenligning reduceres usikkerheden forbundet med potentielle forskelle der kan være mellem to studier, der skal sammenlignes.

Medicinrådets vurdering af sammenligneligheden af nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi i CM-9LA og nivolumab + ipilimumab i CM-227 1b

Den naive sammenligning af OS-data mellem CM-227 1b og CM-9LA viser, at det ikke er entydigt hvor sammenlignelige de to KM-kurver er med hinanden, se Figur 2. I de første ca. 18 måneder ligger nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen fra CM-9LA en anelse højere end nivolumab + ipilimumab-armen fra CM-227 1b, hvilket sandsynligvis skyldes effekten af de to serier med kemoterapi og forklarer også den ca. 1 måneders forskel i median OS til fordel for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen fra CM-9LA. Efter 18 mdr. er sammenligneligheden af kurvernes forløb mindre tydelig om end der vurderes at være minimal forskel i OS-raterne ved 48 og 60 mdr. Samlet kan Medicinrådet ikke udelukke, at den forskel der er mellem OS KM-kurverne i CM-227 1b og CM-9LA kan være af betydning for modellering af den estimerede effekt i den sundhedsøkonomiske analyse.

Den naive sammenligning af PFS-data mellem CM-227 1b og CM-9LA viser, at kurvernes forløb er ret sammenlignelig da de for det meste ligger oveni hinanden og der ikke er betydelig forskel i PFS-raterne, se Figur 3. I de første ca. 10 måneder ligger nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen fra CM-9LA lidt højere end nivolumab + ipilimumab-armen fra CM-227 1b, hvilket sandsynligvis skyldes effekten af de to serier med kemoterapi og forklarer også den ca. 2 måneders forskel i median PFS til fordel for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen fra CM-9LA.

Den poolede analyse fra de to studier vurderes at være relativt sammenlignelig med CM-227 1b.

Medicinrådets vurdering af sammenligneligheden af pembrolizumab + kemoterapi i KN-189 og nivolumab + kemoterapi i CM 227 1b

Den naive sammenligning af OS- og PFS-data for nivolumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi fra hhv. CM-227 1b- og KN-189-studierne viser, at de digitaliserede KM-kurver, OS- og PFS-raterne aflæst herfra, samt de observerede medianer er ret sammenlignelige.

På baggrund af de ovennævnte naive sammenligninger vurderer Medicinrådet, at OS-data for nivolumab + ipilimumab-armen i CM-227 1b-studiet adskiller sig for meget fra nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen i CM-9LA-studiet. Medicinrådet vælger derfor at basere vurderingen på en naiv sammenligning af OS- og PFS-data fra CM-9LA og KN-189-studierne. Sikkerhedsdata samt helbredsrelateret livskvalitet stammer fra studierne ITT-populationer.



2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

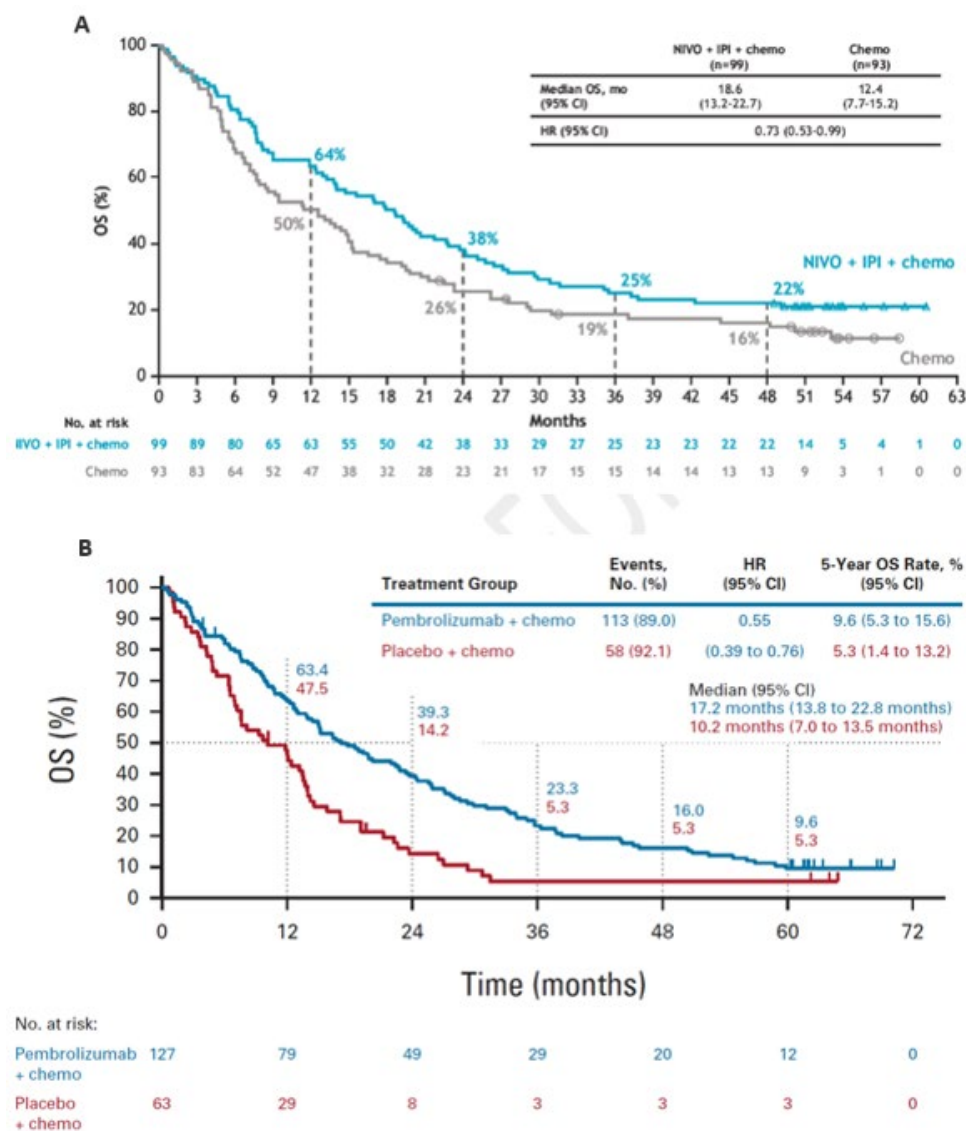
OS-data fra CM-9LA og KN-189-studierne for patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fremgår af Tabel 8 og Figur 6 viser KM-plot for OS fra de to studier (8,11,15).

Tabel 8. Oversigt over OS-data fra CM-9LA og KN-189, ikke-planocellulær og PD-L1-ekspression < 1 %

	CM-9LA [§] (8,11)		KN-189 (15)	
	Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi (n = 99)	Platinbaseret kemoterapi (n = 93)	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi (n = 127)	Placebo + platinbaseret kemoterapi (n = 63)
OS				
Hændelser, n (%)	■	■	113 (89,0)	58 (92,1)
Median, mdr. (95 % CI)	18,6 (13,2; 22,7)	12,4 (7,7; 15,2)	17,2 (13,8; 22,8)	10,2 (7,0; 13,5)
1 års OS-rate	64 %	50 %	63,4 %	47,5 %
2 års OS-rate	38 %	26 %	39,3 %	14,2 %
3 års OS-rate	25 %	19 %	23,3 %	5,3 %
4 års OS-rate (95 % CI)	22 % (15; 31)	16 % (10; 25)	16 %	5,3 %
5 års OS-rate (95 % CI)	■* ■	■**	9,6 % (5,3; 15,6)	5,3 % (1,4; 13,2)
HR (95 % CI)	0,73 (0,53; 0,99)		0,55 (0,39; 0,76)	

[§]Data er fra 4-års opfølgning (8) fraset antal hændelser som er fra 5-års opfølgning (11)

*Aflæst af digitaliseret OS KM-kurve fra CM-9LA, se Tabel 4 **Aflæst af digitaliseret OS KM-kurve fra CM-9LA, se Tabel 36.



Figur 6. KM-plot for OS fra A) CM-9LA efter 4-års opfølgning (8) og B) KN-189 efter 5-års opfølgning (15).

Afsnit 9.2 viser KM-kurver fra CM-9LA efter 5-års opfølgning (11). Ved det opdaterede data-cut var HR 0,69 (95 % CI 0,51; 0,94) for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

Der findes ikke opgørelser fra de to studier over efterfølgende behandling for subgruppen af patienter med ikke-planocelullær histologi og PD-L1-ekspression < 1 % men kun for studierne ITT-population. 37 % af patienterne i nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen i CM-9LA modtog efterfølgende behandling (7 % modtog immunterapi, 7 % modtog targeteret behandling og 35 % modtog kemoterapi) sammenlignet med 49 % af patienterne i kemoterapiarmen (36 % modtog immunterapi, 8 % modtog targeteret behandling og 28 % modtog kemoterapi) (8). 55,3 % af



patienterne i pembrolizumab + kemoterapi-armen i KN-189 modtog efterfølgende behandling (25,4 % modtog immunterapi) sammenlignet med 64,4 % af patienterne i kemoterapiarmen (58,4 % modtog immunterapi) (15).

Medicinrådets vurdering af OS

Sammenligningen af data mellem de to studier indikerer, at der ikke er forskel i median overlevelse eller 2- og 3-års rater mellem nivolumab + ipilimumab + kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi se Tabel 8 og Figur 6. Data indikerer til gengæld, at flere patienter kan blive langtidsoverlevende ved behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi, se Tabel 8. Samme tendens blev også observeret i CM-227 1b-studiet (nivolumab + ipilimumab-armen vs. nivolumab + kemoterapiarmen), se afsnit 9.1.

Hazardratioen var lavere i KN-189-studiet (0,55 (95 % CI 0,39; 0,76) i KN-189 vs. 0,73 (95 % CI 0,53; 0,99) (4-års opfølgning) og 0,69 (95 % CI 0,51; 0,94) (5-års opfølgning) i CM-9LA), om end med overlappende konfidensintervaller. Det kan skyldes den dårligere overlevelse i kemoterapiarmen i KN-189-studiet sammenlignet med kemoterapiarmen i CM-9LA-studiet, se Tabel 8 og Figur 6. KM-data for kemoterapiarmen i CM-9LA og CM-227 1b-studierne er overordnet sammenlignelig mens kemoterapiarmen i KN-189 adskiller sig fra de to andre studier, se afsnit 9.3. Der var ikke væsentlige forskelle i baselinekarakteristika eller studiedesign der kunne forklare denne forskel i OS i kemoterapiarmen. En større andel af patienterne i kemoterapiarmen i KN-189 havde modtaget efterfølgende behandling end i CM-9LA (data fra studiernes ITT-populationer), hvorfor evt. suboptimal efterfølgende behandling i KN-189-studiet ikke er en sandsynlig forklaring på den dårligere OS-effekt i kemoterapiarmen i KN-189-studiet.

Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i ansøgers model.

Ansøgers ekstrapolering, baseret på CM-227-studiet, er beskrevet i afsnit 9.5. Medicinrådet baserer sin hovedanalyse på en naiv sammenligning af CM-9LA- og KN-189-studierne, jf. afsnit 2.4.1.

Medicinrådets ekstrapolering af data for samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi ekstrapoleres på baggrund af data fra CM-9LA. Ekstrapoleringen baserer sig på data fra data-cut-off 15. december 2023 efter medianopfølgningstiden på næsten 65 måneder, se afsnit 9.2, og tidshorisonten for modellen er 25 år. For pembrolizumab + kemoterapi ekstrapoleres på data fra KN-189-studiet, hvor medianopfølgningstiden ligeledes er næsten 65 måneder.

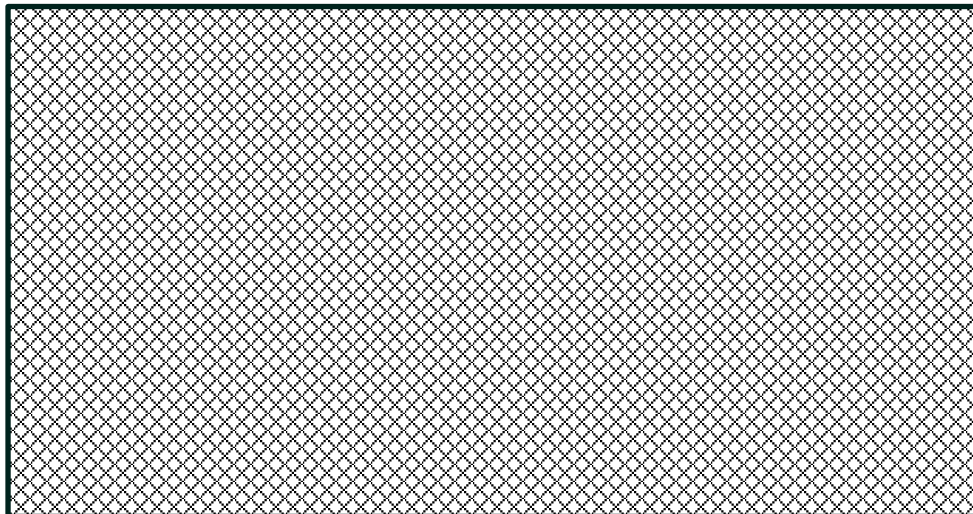
Datas modenhed i begge studier betyder, at fremskrivning med standard parametriske fordelinger og spline-modeller viser forholdsvis ens forløb.

For nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi er der ingen ekstrapoleringer, der er i stand til at følge faldet i den observerede overlevelsrate mellem 24-48 måneder.



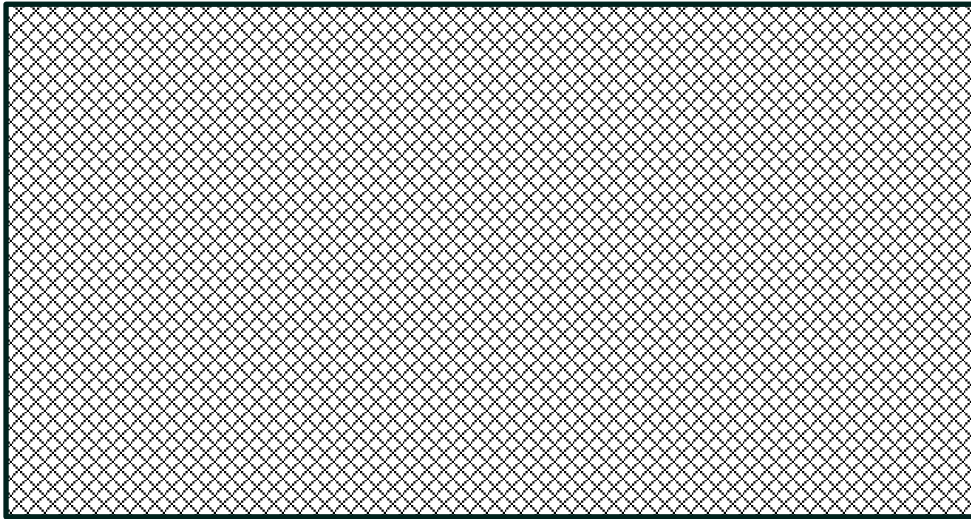
Samtidig viser studiedata et plateau i overlevelsen fra ca. 48 måneder til ca. 72 måneder, som heller ikke kan afspejles i ekstrapoleringerne. De bedste statistiske fit på det observerede data opnås med Gompertz-fordelingen og den log-logistiske fordeling. Gompertz-fordelingen estimerer imidlertid, at hazardraten falder til nær nul efter 200 måneder, og at plateauet i overlevelseshraten derfor fortsætter i hele modellens tidshorisont. Det vurderes ikke klinisk plausibelt og ydermere er plateauet i overlevelseshraten baseret på forholdsvis få observationer efter 60 måneder.

I Medicinrådets vurdering af OS ovenfor, indikerer den naive sammenligning, at flere patienter kan blive langtidsoverlevende ved behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi. Det er dog usikkert, hvor stor en andel det drejer sig om. Blandt de klinisk plausible kurver har den log-logistiske fordeling det bedste statistiske fit. Den afspejler samtidig i et vist omfang, at en væsentlig andel af patienterne kan blive langtidsoverlevende, sådan som det observeres i CM-9LA-studiet, hvor ca. 20 % fortsat er i live efter seks år. Ekstrapolering med den log-logistiske fordeling indebærer, at der fortsat er ca. 10 % i live efter 10 år. Medicinrådet vælger på den baggrund den log-logistiske fordeling til ekstrapolering i hovedanalysen, se Figur 7.



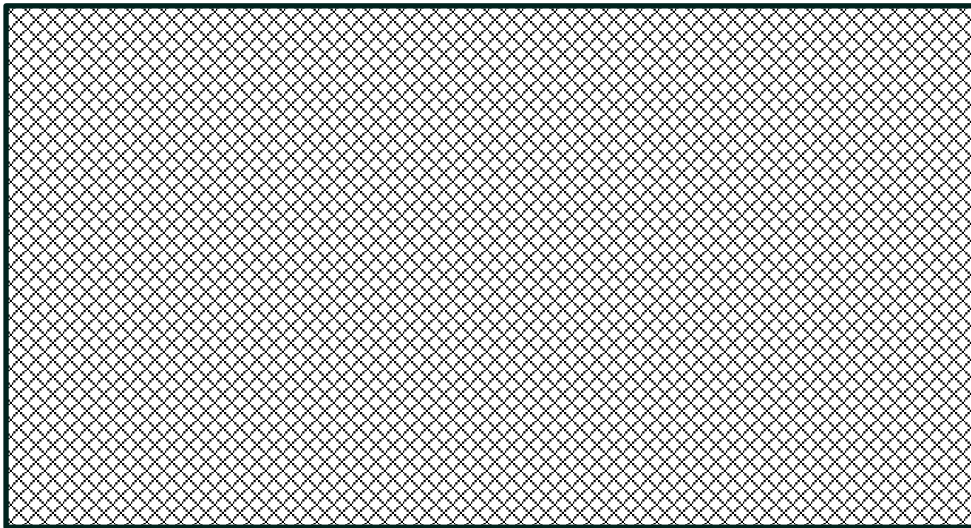
Figur 7. Mulige ekstrapoleringer af OS for nivolumab + ipilimumab + kemoterapi

For pembrolizumab + kemoterapi fitter alle fordelingerne studiedata godt. Forskellen i gennemsnitlig overlevelse mellem den mest pessimistiske og mest optimistiske ekstrapolering er ca. fem måneder. Det bedste statistiske fit opnås med log-normal-fordelingen, som overordnet kan modellere en hazardrate, der afspejler et lignende forløb som den observerede hazardrate i KN-189-studiet. Medicinrådet vælger på den baggrund log-normal-fordelingen til ekstrapolering, se Figur 8.



Figur 8. Mulige ekstrapoleringer af OS for pembrolizumab + kemoterapi

De ekstrapolerede kurver justeres i begge behandlingsarme, så patienterne ikke kan have lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen. De valgte ekstrapoleringer i Medicinrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyse fremgår af Figur 9.



Figur 9. Observerede og ekstrapolerede OS-kurver justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen i begge behandlingsarme i Medicinrådets analyse

I Medicinrådets hovedanalyse er forskellen i OS-raten for intervention og komparator ved år 5 og år 10 hhv. 7 %-point og 6 %-point. Valget af ekstrapolering er imidlertid behæftet med væsentlig usikkerhed, og det kan ikke afvises, at forskellen i overlevelse er mindre. Dette støttes bl.a. af data fra CM-227, hvor intervention og komparator viser omtrent samme forløb som i hhv. CM-9LA og KN-189, og hvor der ikke er signifikant forskel i overlevelsen. I en følsomhedsanalyse undersøger Medicinrådet derfor konsekvenserne af ekstrapolering af OS for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi med Weibull-fordelingen, som indebærer en lavere andel af langtidsoverlevende, hvor forskellen i OS-raterne ved år 5 og år 10 er hhv. 7 %-point og 2 %-point.



Samlet set vurderer Medicinrådet, at den log-logistiske fordeling bedst afspejler den samlede overlevelse under behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi. Ekstrapolering med både den log-logistiske fordeling og med Weibullfordelingen kan vise klinisk plausible forløb for samlet overlevelse. I hovedanalysen lægges der vægt på det statistiske fit og visuelt fit på det observerede data, der indikerer, at en relativt stor andel af patienterne kan leve længe efter endt behandling.

Overlevelsesserater samt gennemsnitlig og median samlet overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i hovedanalysen fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Antagelser vedr. OS i hovedanalysen og i studierne, ikke diskonteret

	Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi		Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	
	CM-9LA [§] (8,11)	Hovedanalyse	KN-189 (15)	Hovedanalyse
OS				
Median	18,6 mdr.	■	17,2	■
Gennemsnit	-	■	-	■
2 års OS-rate	38 %	■	39 %	■
4 års OS-rate	22 %	■	16 %	■
5 års OS-rate	■*■	■	10 %	■
10 års OS-rate		■		■

[§]Data er fra 4-års opfølgning (8). *Aflæst af digitaliseret OS KM-kurve fra CM-9LA, se Tabel 4.

2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS-data fra CM-9LA og KN-189-studierne for patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fremgår af Tabel 10 og Figur 10 viser KM-plot for PFS fra de to studier (10,14,15).

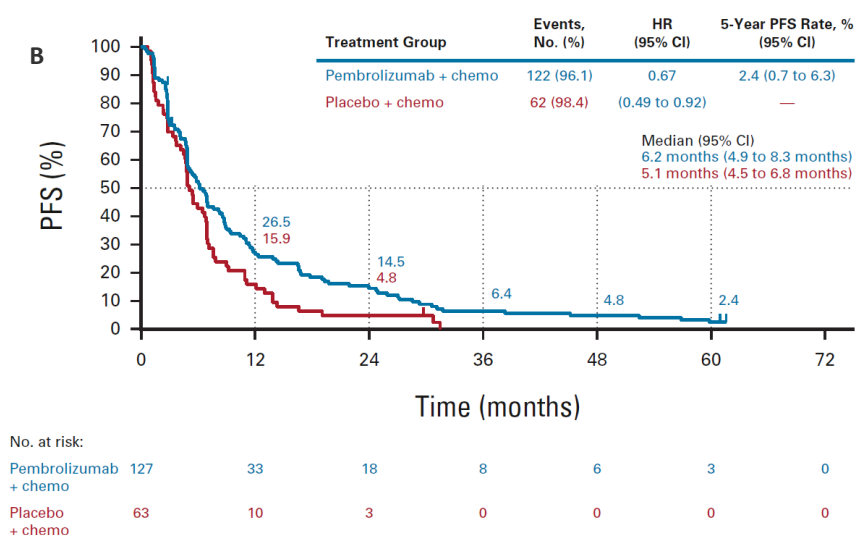
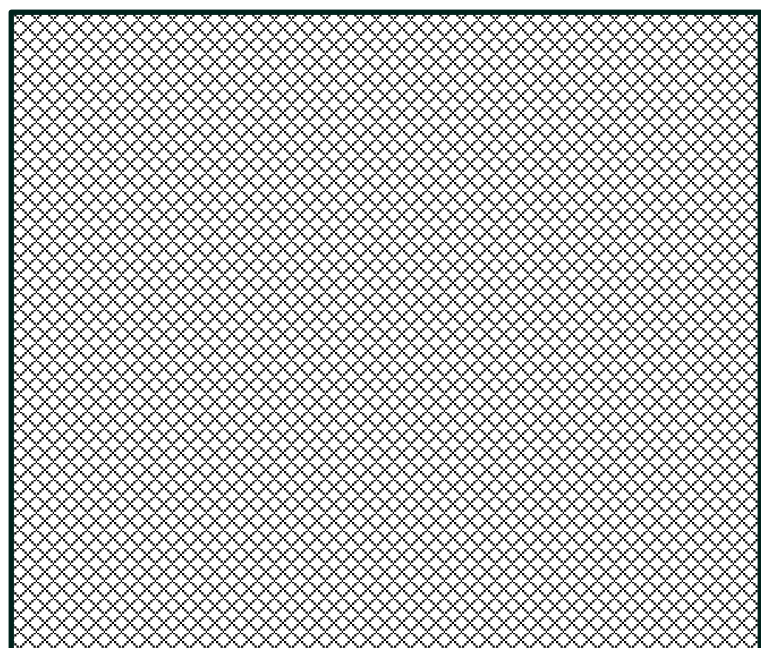
Tabel 10. Oversigt over PFS-data fra CM-9LA og KN-189, ikke-planocellulær og PD-L1-ekspression < 1 %

	CM-9LA (14)		KN-189 (15)	
	Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi (n = 99)	Platinbaseret kemoterapi (n = 93)	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi (n = 127)	Placebo + platinbaseret kemoterapi (n = 63)
PFS				
Hændelser, n (%)	■	■	122 (96,1)	62 (98,4)



	CM-9LA (14)		KN-189 (15)	
	Nivolumab + ipi- limumab + be- grænset kemo- terapi (n = 99)	Platinbaseret kemoterapi (n = 93)	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi (n = 127)	Placebo + platin- baseret kemote- rapi (n = 63)
Median, mdr. (95 % CI)	■	■	6,2 (4,9; 8,3)	5,1 (4,5; 6,8)
1 års PFS-rate	■*	■**	26,5 %	15,9 %
2 års PFS-rate	■*	■**	14,5 %	4,8 %
3 års PFS-rate	■*	■**	6,4 %	0 %
4 års PFS-rate	■* ■	■**	4,8 %	0 %
5 års PFS-rate (95 % CI)	■*	■**	2,4 % (0,7; 6,3)	0 %
HR (95 % CI)	■		0,67 (0,49; 0,92)	

*Aflæst af digitaliseret PFS KM-kurve fra CM-9LA, se Tabel 5 ** Aflæst af digitaliseret PFS KM-kurve fra CM-9LA, se Tabel 37.



Figur 10. KM-plot for PFS fra A) CM-9LA efter 5-års opfølgning (10) og B) KN-189 efter 5-års opfølgning (15).

Medicinerådets vurdering af PFS

Den naive sammenligning indikerer, at der ikke er klinisk betydende forskelle i median PFS mellem nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi. Den absolutte forskel med platinbaseret kemoterapi ligger på [redacted] i CM-9LA sammenlignet med 1,1 mdr. i KN-189. Hazardratioen var i KN-189-studiet 0,67 (95 % CI 0,49; 0,92) vs. [redacted] i CM-9LA og med overlappende konfidensintervaller.

PFS-raterne indikerer, at patienterne progredierer senere på behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi,



se Tabel 10. Der er ikke betydelig forskel i PFS-raterne i studierne kemoterapiarme, se Tabel 10.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

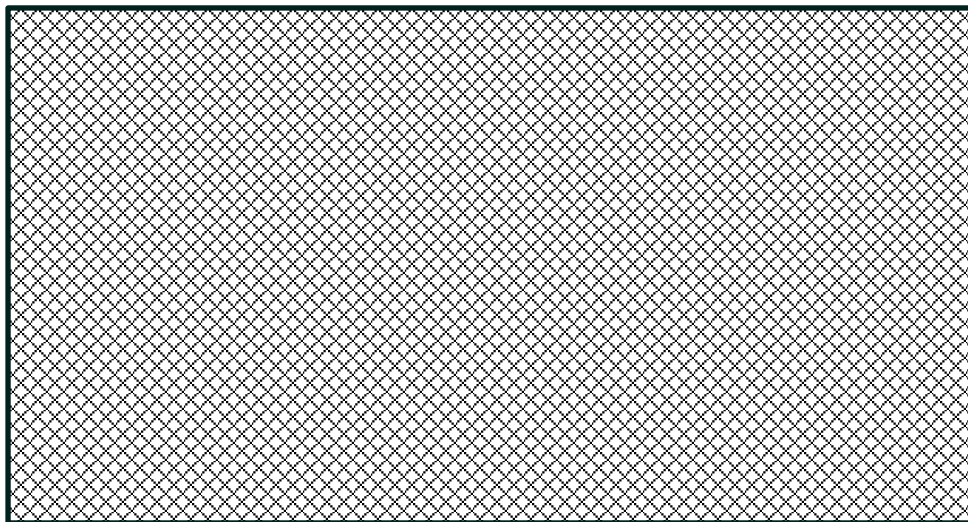
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i ansøgers model.

Ansøgers ekstrapolering, baseret på data fra CM-227-studiet, er beskrevet i afsnit 9.5. Medicinrådet baserer sin hovedanalyse på en naiv sammenligning af CM-9LA-studiet og KN-189-studiet, jf. afsnit 2.4.1.

Medicinrådets ekstrapolering af data for progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi ekstrapoleres på baggrund af data fra henholdsvis CM-9LA-studiet og KN-189-studiet. Medianopfølgningstiden i begge studier er omkring 65 måneder, og tidshorisonten for modellen er 25 år.

For nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi opnås det bedste statistiske fit med en spline på hazardskalaen med ét knudepunkt. De forskellige spline-modeller viser ikke nævneværdige visuelle forskelle på ekstrapoleringen og har et godt visuelt fit på tværs af modeller, mens de standard parametriske fordelinger i ringere grad er i stand til at modellere det observerede data, se Figur 11. Medicinrådet vælger på den baggrund spline på hazardskalaen med ét knudepunkt til ekstrapolering.

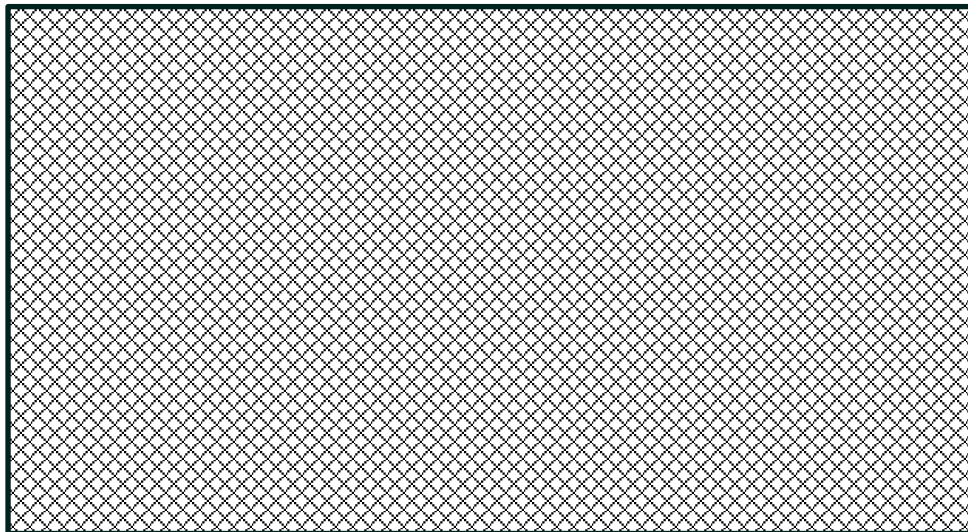


Figur 11. Mulige ekstrapoleringer af PFS for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi

For pembrolizumab + kemoterapi viser flere fordelinger omtrent ens visuelt fit. Det bedste statistiske fit opnås med den generaliserede gamma-fordeling. Flere spline-modeller opnår også et godt statistisk fit. Ekstrapoleringerne adskiller sig mest tydeligt ved, at den generaliserede gamma-fordeling indebærer en lidt højere andel patienter i

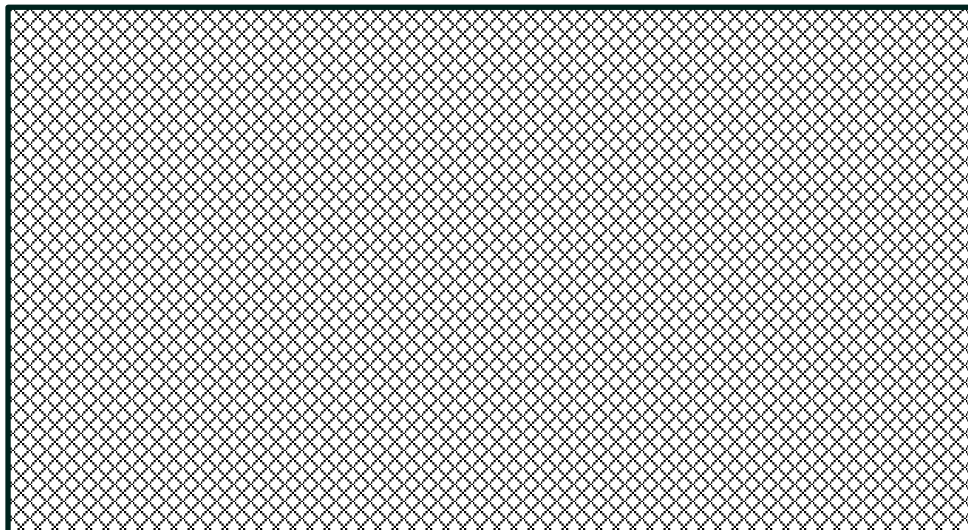


PFS-stadiet efter ca. 3 år, se Figur 12. Medicinrådet anvender den generaliserede gamma-fordeling til ekstrapolering.



Figur 12. Mulige ekstrapoleringer af PFS for pembrolizumab + kemoterapi

De valgte ekstrapoleringer af PFS i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 13. På baggrund af de sammenlignelige forløb for PFS i CM-9LA, CM-227 (jf. Figur 20) og KN-189 kan det ikke afvises, at PFS er ens for intervention og komparator. Ens PFS for intervention og komparator undersøges i en følsomhedsanalyse, hvor PFS for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sættes lig PFS-kurven for pembrolizumab + begrænset kemoterapi.



Figur 13. Observerede og ekstrapolerede PFS-kurver i Medicinrådets analyse

Gennemsnitlig og median progressionsfri overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver fremgår af Tabel 11.



Tabel 11. Antagelser vedr. median og gennemsnitlig PFS, ikke-diskonteret

Behandling	Median PFS fra studie	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi	6,4 mdr.	■	■
Pembrolizumab + kemoterapi	6,2 mdr.	■	■

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Vurdering af sikkerhed baserer sig på en komparativ analyse (indirekte sammenligning med Buchers metode) mellem ITT-populationerne (dvs. uafhængigt af PD-L1-ekspression for begge studier og histologi i CM-9LA) i CM-9LA- og KN-189-studierne. Der forventes ikke at være forskel i bivirkninger på baggrund af PD-L1-ekspression eller histologi.

Data fra CM-9LA stammer fra data-cut 18. februar 2021 (2-års opfølgning) (13) mens data fra KN-189 stammer fra Garassino et al. efter median opfølgningstid på 64,6 mdr. (15). Ansøger har ligeledes indsendt sikkerhedsdata fra CM-227-studiet fra data-cut 2. juli 2019 (20), se afsnit 9.7.

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i CM-9LA-studiet var 6,1 mdr. med behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi (8) (■ for nivolumab, ■ for ipilimumab og ■ for kemoterapi alene) og 50 patienter (14 %) modtog den indicerede 2-årige behandling (8). I KN-189 var den gennemsnitlige behandlingsvarighed 7,4 mdr. for pembrolizumab + kemoterapi (27) og 57 patienter (13,9 %) modtog den indicerede 2-årige behandling (15).

Tabel 12 giver oversigt over sikkerhedsdata fra begge studier samt resultatet fra den indirekte sammenligning. Tabel 13 giver oversigt over alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 5 % af patienterne (data stammer fra clinicaltrials.gov) og Tabel 14 giver oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser fra begge studier.

I begge studier ses der en større andel af alvorlige og $\geq$ grad 3 uønskede hændelser i interventionsarmene sammenlignet med komparatorarmene med absolutte forskelle på hhv. ■ og ■ %-point i CM-9LA og 7,0 og 5,5 %-point i KN-189. Ligeledes ophørte flere patienter i behandlingen i interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen i begge studier (13,5 %-point vs. 17,5 %-point i hhv. CM-9LA og KN-189).

De hyppigste uønskede hændelser rapporteret i KN-189-studiet var kvalme (56,8 % i pembrolizumab + kemoterapi vs. 53 % i placebo + kemoterapi), anæmi (hhv. 47,4 % og 48,5 %) og træthed (hhv. 42,5 % og 38,6 %) (28). Pembrolizumabs sikkerhed i kombination med kemoterapi eller kemoradioterapi er blevet vurderet på tværs af tumortyper hos 6.093 patienter, der fik 200 mg, 2 mg/kg eller 10 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge, i kliniske studier. I denne patientpopulation var de hyppigste bivirkninger: anæmi (53 %), kvalme (52 %), diarré (36 %), træthed (35 %), obstipation (32 %), opkastning (28 %), nedsat neutrofiltal (28 %) og nedsat appetit (27 %) (29).



De hyppigste bivirkninger ($\geq 10\%$) i det poolede datasæt for nivolumab administreret i kombination med ipilimumab (med eller uden kemoterapi) på tværs af tumortyper ($n = 2.294$) med en minimum opfølgingsperiode, som spændte fra 6 til 47 måneder, var træthed (49 %), diarré (37 %), udslæt (37 %), kvalme (30 %), pruritus (29 %), muskuloskeletale smerter (27 %), pyreksi (24 %), appetitløshed (23 %), hoste (22 %), opkastning (19 %), obstipation (19 %), artralgi (19 %), abdominalsmerter (19 %), dyspnø (18 %), hypothyroidisme (16 %), hovedpine (15 %), infektion i øvre luftveje (15 %), ødem (13 %) og svimmelhed (10 %) (28).

Begge behandlinger er forbundet med immunrelaterede uønskede hændelser ligesom colitis, hepatitis, pneumonitis, nefritis og nyredysfunktion, udslæt og endokrinologisk påvirkning, se Tabel 14.



Tabel 12. Oversigt over sikkerhedsdata fra CM-9LA og KN-189 samt resultatet fra den indirekte sammenligning

	CM-9LA (13,30)			KN-189 (15)			Resultater
	Nivolumab + ipili- mumab + begrænset kemoterapi n = 358	Platinbaseret kemo- terapi n = 349	OR (95 % CI)	Pembrolizumab + platinbaseret kemo- terapi n = 405	Platinbaseret kemo- terapi n = 202	OR (95 % CI)	OR (95 % CI) Nivo+ ipi + PDC versus pembro + PDC
Andel patienter med ≥ 1 al- vorlig uønsket hændelse, n (%)	████	████	████	233 (57,5)	102 (50,5)	1,33 (0,95; 1,86)	████
Andel patienter med ≥ 1 grad ≥ 3 uønsket hændelse, n (%)	████	████	████	295 (72,8)	136 (67,3)	1,30 (0,90; 1,88)	████
Andel patienter, der stopper i behandling grundet uøn- skede hændelser, n (%)	79 (22,1)	30 (8,6)	3,01 (1,92; 4,72)	111 (27,4)	20 (9,9)	3,44 (2,06; 5,73)	0,88 (0,44; 1,73)



Tabel 13. Oversigt over SAE med frekvens $\geq 5\%$

Adverse events	CM-9LA*		KN-189*	
	Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi n = 358	Platinbaseret kemoterapi n = 349	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi n = 405	Platinbaseret kemoterapi n = 202
Andel patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	203 (56,7)	144 (41,3)	233 (57,5)	102 (50,5)
Anæmi	11 (3,1)	14 (4,0)	13 (3,2)	11 (5,5)
Febril neutropeni	11 (3,1)	9 (2,6)	25 (6,2)	4 (2,0)
Pneumoni	16 (4,5)	16 (4,6%)	34 (8,4)	18 (8,9)
Malign neoplasm progression	28 (7,8)	29 (8,3)	0 (0,0)	1 (0,5)

*Data stammer fra clinical.trials.gov

Tabel 14. Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser fra CM-9LA og KN-189

Uønskede hændelser, n (%)	CM-9LA (8)		KN-189 (15)	
	Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi n = 358		Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi n = 405	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-5
Andel patienter med immunrelaterede uønskede hændelser	Ej opgivet	Ej opgivet	113 (27,9)	52 (12,8)
Hypothyroidisme/thyroiditis	58 (16,2)	2 (0,6)	32 (7,9)	2 (0,5)
Pneumonitis	21 (5,8)	10 (2,8)	20 (4,9)	12 (3,0)
Hyperthyroidisme	29 (8,1)	0	20 (4,9)	0
Udslæt (rash)	65 (18,1)	15 (4,3)	10 (2,5)	10 (2,5)
Hypersensitivitet	3 (0,8)	1 (0,3)	-	-



Uønskede hændelser, n (%)	CM-9LA (8)		KN-189 (15)	
	Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi n = 358		Pembrolizumab + platinbase- ret kemoterapi n = 405	
Hepatitis	21 (5,9)	16 (4,5)	7 (1,7)	6 (1,5)
Diarré/Colitis	22 (6,1)	13 (3,6)	13 (3,2)	7 (1,7)
Binyrebarkinsufficiens	14 (3,9)	5 (1,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
Hypophysitis	9 (2,5)	6 (1,7)	3 (0,7)	0
Nefritis og nyredys- funktion	6 (1,7)	2 (0,6)	8 (2,0)	6 (1,5)
Myokarditis	-	-	1 (0,2)	1 (0,2)
Pancreatitis	-	-	4 (1,0)	3 (0,7)
Diabetes mellitus	0	0	2 (0,5)	2 (0,5)
Myositis	-	-	3 (0,7)	0
Encephalitis	-	-	2 (0,5)	2 (0,5)
Vasculitis	-	-	2 (0,5)	1 (0,2)
Cholangitis sclerosing	-	-	1 (0,2)	1 (0,2)
Thyroiditis	-	-	1 (0,2)	0
Guillain-Barré syn- drom	-	-	1 (0,2)	1 (0,2)

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

CM-9LA er et ublindet studiet mens KN-189 er dobbeltblindet hvilket især kan introducere en bias i sammenligning af sikkerheds- og HRQoL-data fra de to studier. Den indirekte analyse indikerer, at behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi er forbundet med flere $\geq$ grad 3 uønskede hændelser end pembrolizumab + kemoterapi samt flere alvorlige uønskede hændelser, se Tabel 12. Der er dog ikke signifikant flere patienter, der er stoppet i behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi pga. uønskede hændelser end pembrolizumab + kemoterapi, se Tabel 12. Mens behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi giver ophav til flere immunrelaterede uønskede hændelser så er behandling med pembrolizumab +



kemoterapi forbundet med flere kemoterapi-relaterede uønskede hændelser pga. af den længere behandling med kemoterapi. I CM-227 studiet var behandling med nivolumab + ipilimumab forbundet med lidt flere $\geq$ grad 3 uønskede hændelser (■ % vs. ■ %) og alvorlige uønskede hændelser (■ % vs. ■ %) end nivolumab + kemoterapi, se afsnit 9.7.

Ved begge behandlinger er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske jf. lægemidlernes produktresuméer. Risikoen for udvikling af immunrelaterede uønskede hændelser ser ud til at være større for patienter i behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi end ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi, se Tabel 14. Generelt ses en større risiko for at få uønskede $\geq$ grad 3 og særligt en højere risiko for immunrelateret colitis (3,6 % for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi (diarré/colitis) sammenlignet med 1,7 % for pembrolizumab + kemoterapi), immunrelateret hepatitis (4,5 % for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi (diarré/colitis) sammenlignet med 1,5 % for pembrolizumab + kemoterapi) og binyrebarkinsufficiens (1,4 % for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sammenlignet med 0,2 % for pembrolizumab + kemoterapi). I KN-189-studiet er der rapporteret flere typer af immunrelaterede uønskede hændelser. De to behandlingsregimer er dog ikke sammenlignet direkte med hinanden, og derfor kan der være forskel i, hvordan bivirkningerne er opgjort i studierne.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den største usikkerhed i vurderingen vedrører analysemetoden af OS og PFS, da den beror på en naiv sammenligning af interventionsarmene i to kliniske studier. OS- og PFS-data stammer fra subpopulationen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % og studierne havde ikke statistisk styrke til at kunne påvise forskel på subpopulationsniveau. Den naive sammenligning indikerer, at der ikke er forskel mellem behandlingerne hvad angår median OS men at flere patienter potentielt kan blive langtidsoverlevende på behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi. Samme tendens blev også observeret i CM-227 1b-studiet, hvor flere patienter levede længere på behandling med nivolumab + ipilimumab sammenlignet med nivolumab + kemoterapi, se afsnit 9.1. Det er dog usikkerhed forbundet med størrelsesorden af forskellen i andel patienter, der lever længere efter endt behandling, da disse data fra alle tre studier bygger på relativt få patienter.

Derudover bemærker Medicinrådet:

- Der var forskelle i studiedesign der besværliggør sammenligning af data mellem CM-9LA- og KN-189-studierne. CM-9LA er et ublindt studiet mens KN-189 er dobbelt-blindet hvilket især kan introducere en bias i sammenligning af sikkerheds- og HRQoL-data fra de to studier. Derudover var overkrydsning ikke tilladt i CM-9LA-studiet mens den var tilladt i KN-189-studiet, hvilket kan have bidraget til den forskel der ses mellem studierne hvad angår efterfølgende behandling, hvor flere patienter i placeboarmen i KN-189 har modtaget efterfølgende behandling sammenlignet med placeboarmen i CM-9LA, se afsnit 2.4.2.



- Der findes ikke en sammenlignelig opgørelse af HRQoL-data fra de to studier, se afsnit 3.1. Fra CM-9LA har ansøger indsendt data fra de generiske instrumenter EQ-5D-3L og EQ VAS mens der fra KN-189 foreligger kun publiceret data fra det sygdomsspecifikke værktøj EORTC-QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30*). Data fra de to instrumenter kan ikke holdes op mod hinanden. I den sundhedsøkonomiske analyse antages det, at der ikke er forskel i HRQoL mellem de to behandlinger. Denne antagelse skal tages med forbehold, da der er risiko for at behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi kan være forbundet med flere immunrelaterede uønskede hændelser end pembrolizumab + kemoterapi, der potentielt kan påvirke patienternes livskvalitet negativt.

3. Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for to instrumenter fra CM-9LA; de generiske instrumenter EQ-5D-3L og EQ VAS, se Tabel 15. I studiet blev der også indsamlet data med det sygdomsspecifikke værktøj LCSS (*Lung Cancer Symptom Score*) men ansøger har ikke indsendt data herfra, da der kun anvendes stadiespecifikke nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger har ikke indsendt data for pembrolizumab + kemoterapi rapporteret i KN-189-studiet men refererer i stedet for til Garassino et al. 2020 (31). Det skyldes, at ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier fremfor behandlingsspecifikke.

Tabel 15. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Kilde	Anvendelse	Note
EQ-5D-3L og EQ VAS	CM-9LA	Klinisk effekt og nytteværdier	Afsnit 3.1.1 og afsnit 3.2. Overblik over besvarelser, resultater samt nytteværdier omfatter alle randomiserede patienter, uafhængig af PD-L1-ekspression eller histologi. Besvarelser pr. progressionsstatus er ikke opgjort.



3.1.1 EQ-5D-3L og EQ VAS fra CM-9LA

3.1.1.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-3L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet (32). Ved indsamling af EQ-5D-3L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS. I afsnit 9.8 findes der en detaljeret beskrivelse af EQ-5D instrumentet. Udvikling i patienternes besvarelser ang. deres helbredsrelateret livskvalitet præsenteres både ved brug af EQ VAS og EQ-5D-indekset, hvor EQ VAS alene beskriver patienternes oplevede livskvalitet, mens EQ-5D-3L-indekset er vægtet med den generelle befolknings præference (UK vægte) for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

3.1.1.2 Dataindsamling

Tabel 16 giver oversigt over EQ-5D-3L dataindsamling i CM-9LA. Målingerne blev foretaget inden patienterne modtog behandling.

Det indsendte data stammer fra data-cut-off 18. februar 2021 efter 2-års opfølgning.

Tabel 16. EQ-5D-3L vurderingsplan i CM-9LA (21)

Baseline	Under behandling	Efter behandling
Serie 1, dag 1	Hver 3. uge (dag 1 i hver serie) – op til 6 måneder	Opfølgningsbesøg 1 og 2 (35 og 115 dage efter sidste dosis)
	Hver 6. uge (dag 1 i hver 2. serie) – op til 2 år	Overlevelsesopfølgningsbesøg (hver 3. måned i det første år, derefter hver 6. måned)

Ansøger har indsendt overblik over besvarelser og andel manglende besvarelser for hver behandlingsarm, se afsnit 9.9. Der er generelt flere manglende besvarelser blandt patienter i behandling med platinbaseret kemoterapi. Ansøger har ikke redegjort for denne forskel, men den skyldes sandsynligvis, at flere patienter er progredieret og døde i kemoterapiarmen sammenlignet med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi-armen. Antal patienter, der forventes at svare, falder hurtigt det første år og det falder hurtigere i kemoterapiarmen. Andel patienter, der forventes at svare, varierer mellem de to arme, uden indikation om et mønster i udvikling af besvarelsesandelene over tid.

Der indgik besvarelser på EQ-5D-3L-instrumentet fra ■■■ personer i CM-9LA-studiet, hvor ■■■ personer (■■■ observationer) har besvaret før progression og ■■■ personer (■■■ observationer) har besvaret efter progression. Der var svar fra omtrent lige mange personer i hver arm, dog færre observationer i kemoterapi-armen jf. ovenfor. (12).



3.1.1.3 Resultater

Tabel 17 og Tabel 18 opsummerer den gennemsnitlige score i hhv. EQ-5D-3L index-score (koblet med engelske præferencevægte) og EQ VAS ved baseline og de angivne måletidspunkter. Figur 14 viser ændring over tid i hhv. EQ VAS og EQ-5D-5L index score (med engelske præferencevægte).

Tabel 17. Deskriptiv statistik EQ-5D-3L med engelske præferencevægte fra CM-9LA, ITT-population

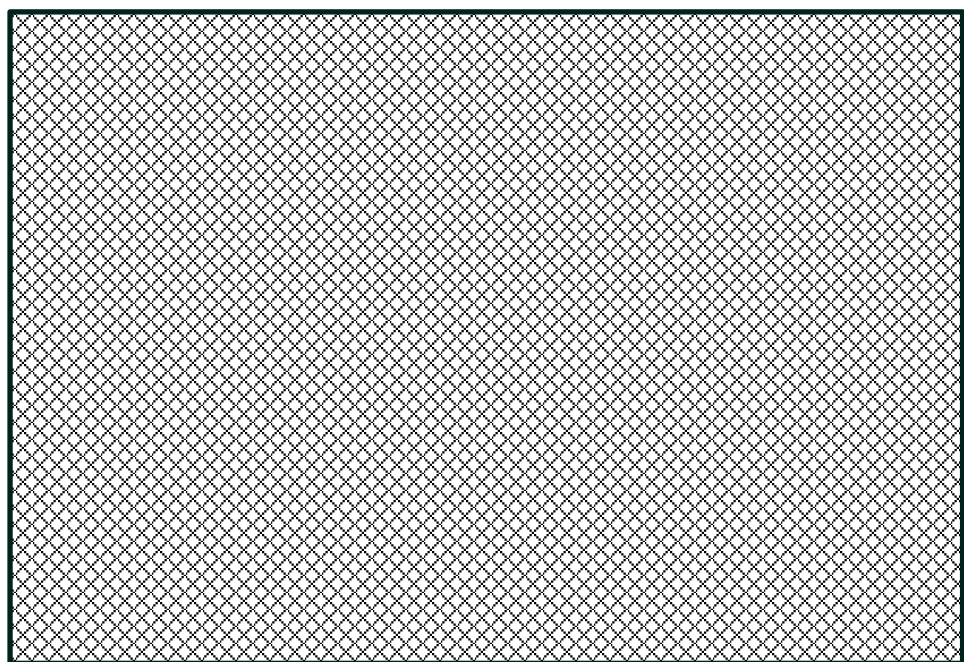
Tidspunkt	Nivo + ipi + begrænset kemoterapi, N = 361		Platinbaseret kemoterapi, N = 358		Forskel (95% CI) p-værdi
	N	Gennemsnit (SD)	N	Gennemsnit (SD)	
Baseline	████	████	████	████	████
Uge 12	████	████	████	████	████
Uge 24	████	████	████	████	████
Uge 36	████	████	████	████	████
Uge 48	████	████	████	████	████
Uge 60	████	████	████	████	████
Uge 72	████	████	████	████	████
Uge 84	████	████	████	████	████
Opfølgning 1	████	████	████	████	████
Opfølgning 2	████	████	████	████	████
Overlevelsesopfølgning 1	████	████	████	████	████
Overlevelsesopfølgning 3	████	████	████	████	████

Tabel 18. Deskriptiv statistik EQ VAS fra CM-9LA, ITT-population

Tidspunkt	Nivo + ipi + begrænset kemoterapi; N = 361		Platinbaseret kemoterapi; N = 358		Forskel (95% CI) p-værdi
	N	Gennemsnit (SD)	N	Gennemsnit (SD)	
Baseline	████	████	████	████	████



Tidspunkt	Nivo + ipi + begrænset kemo- terapi; N = 361		Platinbaseret kemote- rapi; N = 358		Forskel (95% CI) p-værdi
Uge 12					
Uge 24					
Uge 36					
Uge 48					
Uge 60					
Uge 72					
Uge 84					
Opfølgning 1					
Overlevelsesop- følgning 1					
Overlevelsesop- følgning 3					



Figur 14. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ VAS og EQ-5D-index-score (engelske præferenc vægte) fra CM-9LA, ITT-population

Medicinerådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Data fra både EQ-5D-3L og EQ VAS indikerer, at behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi ikke påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet



væsentligt. Figur 14 viser, at HRQoL stiger relativt til baseline i begge arme, især for EQ VAS, men ændringen vurderes ikke at være af klinisk betydning. Studiet var dog ublindet, hvilket kan have påvirket livskvalitetsdata og introduceret bias.

Der ses et større frafald af patienter over tid i kemoterapiarmen (på baggrund af EQ-5D-3L besvarelserne, se afsnit 9.9), hvilket formentlig skyldes flere progredierede patienter end i interventionsarmen. I begge arme foreligger der færre besvarelser ved opfølgningstidspunkterne efter endt behandling.

Data er ikke opgjort på den relevante subpopulation (patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %) men der forventes ikke være forskel i HRQoL på baggrund af histologi eller PD-L1-ekspression.

Den største usikkerhed i HRQoL data ligger i den manglende mulighed for at sammenligne data med komparatoren pembrolizumab + kemoterapi. Ansøger har ikke indsendt HRQoL data på komparatoren pembrolizumab + kemoterapi fra KN-189-studiet men refereret til en publikation fra studiet (31). I publikationen foreligger der kun data fra det sygdomsspecifikke værktøj EORTC-QLQ-C30 som ikke kan sammenlignes med data fra EQ-5D-3L og EQ VAS fra CM-9LA. I Medicinrådets revurdering af pembrolizumab + kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % tilbage i 2020 (33) blev det vurderet, at behandlingen hverken var forbundet med forbedring eller forværring af patienternes HRQoL sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

3.2 Nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra EQ-5D-3L fra ITT-populationen i CM-9LA, se afsnit 3.1.1. Der blev identificeret både behandlingsspecifikke og gennemsnitlige EQ-5D-værdier under progressionsfri og progredieret sygdom.

Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således, at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Mapping

Data opgjort på EQ-5D-3L er konverteret til EQ-5D-5L ved brug af en mappingalgoritme af van Hout et al. (34).

3.2.1 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne progressionsfri sygdom (PF) og progredieret sygdom (PD), se modelstruktur i afsnit 4.2.

Til at beregne nytteværdierne blev data analyseret ved hjælp af *mixed model for repeated measures* (MMRM), hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Nytteværdierne reflekterer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienterne har i hvert helbredsstadium, vægtet med danske præferencevægte (35).



De estimerede gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne er præsenteret i Tabel 19.

Tabel 19. Nytteværdier for helbredsstadierne i modellen

	Nytteværdi [95 % CI]	Antal observationer	Instrument	Reference
Progressionsfri	■	■	EQ-5D-3L mappet til EQ-5D-5L og koblet til danske præ- ference- vægte	CM-9LA (12)
Progredieret	■	■		

Ansøger har inkluderet ændringer i patientens HRQoL i forbindelse med uønskede hændelser af grad 3-4 for at reflektere den midlertidige ændring i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger på behandlingerne. Ansøger har valgt at basere ændringer i patienternes HRQoL på data fra litteraturen målt på EQ-5D-3L baseret på engelske præferencevægte. Varigheden af bivirkningernes påvirkning på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet antages at være en måned. Fald i nytteværdi kan ses i Tabel 20.

Tabel 20. Ansøgers estimer for fald i nytteværdi ved uønskede hændelser, som er inkluderet i ansøgers analyse

	Fald i nytteværdi	Reference
Anæmi	-0,125	Lloyd 2008 (36)
Fatigue	-0,410	Nafees 2017 (37)
Thrombocytopeni	-0,184	Attard 2014 (38)
Neutropeni	-0,460	Nafees 2017 (37)
Fald i hvide blodlegemer	-0,460	Nafees 2017 (37)
Febril neutropeni	-0,500	Nafees 2017 (37)
Hypertension	-0,050	Nafees 2017 (37)

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget og tilgangen til beregning af nytteværdierne er fyldestgørende. Ansøgers transformering af data for HRQoL fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L introducerer dog en usikkerhed i opgørelsen af helbredsrelateret livskvalitet, der ikke umiddelbart kan kvantificeres.

Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at nytteværdierne under behandling med nivolumab + ipilimumab + kemoterapi kan være overestimerede især på grund af en



højere risiko for udvikling af immunrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi, jf. afsnit 2.5. Konsekvenserne af en lavere helbredsrelateret livskvalitet under behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi belyses i en følsomhedsanalyse med behandlingsspecifikke nytteværdier. I følsomhedsanalysen nedjusteres nytteværdien arbitrært med 10 %.

I Medicinrådets hovedanalyse medtages ikke fald i nytteværdi grundet behandlingsrelaterede bivirkninger, idet der ikke foreligger en sammenlignelig opgørelse af bivirkningsfrekvenser mellem de to studier, jf. afsnit 2.5.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse, der sammenligner behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi med 1) pembrolizumab i kombination med kemoterapi og 2) kemoterapi alene. Analysen estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) for patienter med metastatisk ikke-planocellulær ikke småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression <1 %.

Ansøgers analyse er baseret på subpopulationen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fra CM-227 part 1b, hvor der anvendes ekstrapoleret PFS- og OS-data, som beskrevet i bilag 9.4 og bilag 9.5. Helbredsrelaterede livskvalitet er baseret på livskvalitetsdata fra CM-9LA samt antagelsen om, at patienternes livskvalitet er uafhængig af behandlingstype, se afsnit 3.2.

Ansøger har på anmodning fra Medicinrådet inkluderet muligheden for at inkludere data for nivolumab i kombination med ipilimumab samt den begrænsede kemoterapi-armen i CM-9LA-studiet og pembrolizumab i kombination med den begrænsede kemoterapi-armen i KN-189-studiet for at udføre en naiv sammenligning.

Medicinrådets vurdering af datagrundlaget i den sundhedsøkonomiske analyse

Der er stor usikkerhed forbundet med datagrundlaget, da de effektdata, der ligger til grund for fremskrivning af OS og PFS for både intervention og komparator, stammer fra et andet studie og fra andre behandlinger end det interventionen og komparatoren er blevet undersøgt i, jf. afsnit 2.3.1.

Medicinrådets hovedanalyse vil derfor basere sig på den naive sammenligning mellem CM-9LA og KN-189. I de følgende afsnit, vil Medicinrådets hovedanalyse vedr. den naive sammenligning præsenteres. I Medicinrådets vurdering af nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi anvendes pembrolizumab i kombination med kemoterapi som komparator, da kemoterapi alene ikke er relevant ifølge dansk klinisk praksis i denne sammenhæng.

4.1 Analyseperspektiv

Analysen er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvendes en livslang tidshorisont på 25 år, da patienterne i gennemsnit er ca. 63,7 år, når de indtræder i modellen. Modellens cyklusvarighed er 7 dage de første 28 uger af tidshorisonten efterfulgt af 28 dages varighed i resten af modellens tidshorisont, og ansøger anvender *half-cycle correction*.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

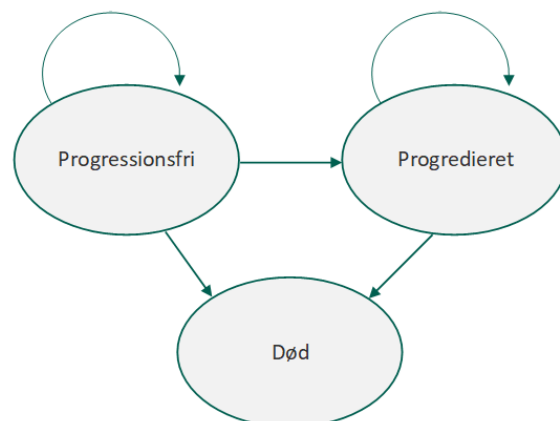
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende analyseperspektiv.



4.2 Model

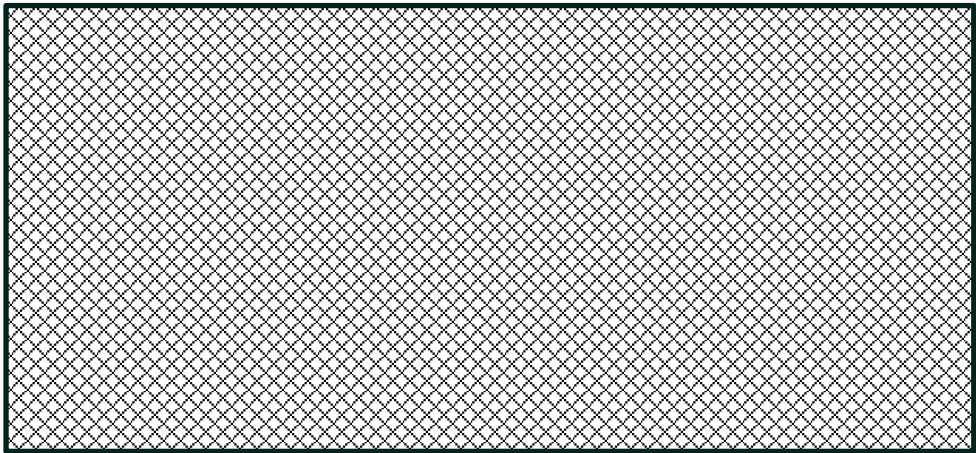
Ansøger har indsendt en *partitioned survival-model* med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med metastatisk ikke-planocellulær ikke småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $< 1\%$. Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død. Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri, hvor patienterne modtager behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Se Figur 15 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem.

Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patienternes tid i stadiet progressionsfri defineres ud fra ekstrapoleret PFS-data fra CM-9LA og KN-189 (afsnit 2.4.3). Fra det progressionsfri stadie kan patienten bevæge sig videre til stadiet progredieret eller død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie, estimeres ud fra forskellen mellem PFS- og OS-data fra CM-9LA og KN-189, som den andel af patienter, der hverken er progressionsfri eller døde. Fra det progredierede stadie kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres ud fra ekstrapoleret OS-data fra CM-9LA og KN-189 (afsnit 2.4.2).



Figur 15. Illustration af modelstrukturen i ansøgers model

Ansøger har estimeret behandlingens længde for intervention på baggrund af *duration of treatment* (DoT)-data fra CM-9LA. Ansøger argumenterer for, at DoT-data er relativt modent, hvorfor der ikke er behov for at ekstrapolere data ud over studietiden. For komparator antager ansøger en gennemsnitlig behandlingsvarighed baseret på en estimering, der er anvendt i Medicinrådets revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1 $< 1\%$ (33). Kurverne for DoT fremgår af Figur 16.



Figur 16. Behandlingsvarighed for ipilimumab, nivolumab og pembrolizumab

Tabel 21 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt varighed i PFS og OS, som benyttes i ansøgers analyse.

Tabel 21. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt varighed i modelstadiene PFS og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	(nivolumab)		
	(ipilimumab)		
	6 uger (kemoterapi)		
Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	7,8		
	6 uger (kemoterapi)		

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers modelstruktur og antagelser vedr. behandlingsvarighed for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi.

4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

Det er særligt omkostninger relateret til lægemiddelforbruget af ipilimumab og nivolumab, som har betydning for analysens resultat.



4.3.1 Lægemeddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Ansøger anvender oplysninger fra CM-9LA om gennemsnitsvægt og -højde til at estimere den gennemsnitlige dosis. For nivolumab og ipilimumab er dosis baseret på en gennemsnitlig vægt på 72,36 kg mens dosis af carboplatin og pemetrexed baseres på det gennemsnitlige kropsoverfladeareal (BSA) på 1,82 m².

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af behandlinger. Det antages således, at det er muligt at dele eventuelle rester af hætteglassene mellem flere patienter. Ansøger inkluderer derimod den observerede relative dosisintensitet fra CM-9LA, se Tabel 22.

Tabel 22. Ansøgers antagelser om dosering i den sundhedsøkonomiske model

	Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Reference, RDI
Nivolumab + ipilimumab + kemoterapi	Nivolumab	4,5 mg/kg		Hver 3. uge	CM-9LA
	Ipilimumab	1 mg/kg		Hver 6. uge	CM-9LA
	Pemetrexed	500 mg/m ²		Hver 3. uge	CM-9LA
	Carboplatin	685 mg		Hver 3. uge	CM-9LA
Pembrolizumab + kemoterapi	Pembrolizumab	2 mg/kg		Hver 3. uge	CM-9LA
	Pemetrexed	500 mg/m ²		Hver 3. uge	CM-9LA
	Carboplatin	685 mg		Hver 3. uge	CM-9LA

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 23.



Tabel 23. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (december, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Reference
Nivolumab	40 mg/4 ml	1 stk.	■	Amgros
	100 mg/10 ml	1 stk.	■	Amgros
	120 mg/12 ml	1 stk.	■	Amgros
	240 mg/24 ml	1 stk.	■	Amgros
Ipilimumab	5 mg/ml	10 ml	■	Amgros
	5 mg/ml	40 ml	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	15 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	■	Amgros
Docetaxel	20 mg/ml	1 ml	■	Amgros
	80 mg/ 4 ml	4 ml	■	Amgros
	160 mg/ 8 ml	8 ml	■	Amgros
	25 mg/ml	4 ml	■	Amgros
	25 mg/ml	20 ml	■	Amgros

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer forskellige omkostninger forbundet med administration af lægemidler på hospitalet, da lægemidlerne administreres intravenøst. Da behandlingerne er en kombination af flere lægemidler, antages lægemidlerne at blive givet på samme tid. Administrationsomkostningerne falder hver tredje uge, jf. dosisfrekvensen i Tabel 22.

Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.989 DKK (DRG 2024: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat, mindst 7 år), se Tabel 24.



Tabel 24. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Intravenøs indsprøjtning	1.989	DRG 2024: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat, mindst 7 år

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

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

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienterne går til regelmæssig opfølgning på hospitalet for at monitorere sygdomsudvikling. Omkostninger er tildelt modellens helbredsstadier, da ressourceforbruget afhænger af om patienten har progressionsfri eller progredieret sygdom. Antagelser vedr. frekvens for opfølgning er baseret på en af ansøgers adspurgt kliniker. Ansøger anvender DRG-takster (2024) til at estimere omkostningerne til monitoreringsaktiviteter hver fjerde uge, se Tabel 25.

Tabel 25. Omkostninger til opfølgning anvendt i ansøgers analyse

Aktivitet	Månedlig frekvens		Enhedsomkostning, DKK	Kilde
	Progressionsfri	Progredieret		
Ambulant besøg, onkolog	1,00	1,00	1.311	DRG 2024: 04MA98 MDC04 1-dagsgruppe, pat, mindst 7 år
Stråleterapi (hjerne)	0	0,04	2.709	DRG 2024: 27MP04 Strålebehandling, kompleks, 1 fraktion
Stråleterapi (knogle)	0	0,04	2.709	DRG 2024: 27MP04 Strålebehandling, kompleks, 1 fraktion
Blodtransfusion	0,08	0,08	4.218	DRG 2024: 16PR02 Transfusion af blod, øvrig
CT-scanning	0,31	0,31	2.585	DRG 2024: 30PR06 CT-scanning, kompliceret
Røntgenscanning	0,15	0,15	1.697	DRG 2024: 30PR18 Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret



Aktivitet	Månedlig frekvens		Enheds- omkostning, DKK	Kilde
	Progressi- onsfri	Progredie- ret		
99Tc knogle- skintigrafi	0,08	0,15	5.287	DRG 2024: 36PR06 Klinisk fysio- logi/nuklearmedicin grp, F
MR-scanning	0,08	0,08	2.511	DRG 2024: 30PR02 MR-scan- ning, kompliceret
Indlæggelse på kræftafdeling	0	0,43	1.330	DRG 2024: 04MA98 MDC04 1- dagsgruppe, pat, mindst 7 år

Medicinrådets vurdering af helbredsspecifikke opfølgningsomkostninger

Medicinrådet anvender i hovedtræk ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

I den tidligere vurdering af nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi har Medicinrådet ekskluderet omkostninger forbundet med 99Tc knogleskintigrafi (39). Dette ekskluderes ligeså i denne vurdering.

4.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til bivirkninger af grad 3+ med en incidens på mindst 5 % på tværs af behandlingsregimer. For nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi anvender ansøger incidenser fra CM-9LA. For pembrolizumab + kemoterapi anvendes incidenser fra KN-189, se afsnit 2.5.

Hovedparten af bivirkninger antages at blive håndteret i forbindelse med ambulante besøg, der afholdes hver fjerde uge, og antages ikke at være forbundet med omkostninger udover dem, der er afspejlet i taksten for ambulante besøg.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster, se Tabel 26.

Tabel 26. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers analyse

	Nivo+ipi+kemo, %	Pem- bro+kemo, %	Enheds- omkost- ning [DKK]	Reference
Anæmi	5,9	13,6	41.154	DRG 2024: 16MA05 Hæmolyti- ske anæmier og anæmier for- årsaget af enzymatiske forstyr- relser mm
Neutropeni	7,0	14,6	20.330	DRG 2024: 49PR07 Immunde- fekt



	Nivo+ipi+kemo, %	Pem- bro+kemo, %	Enheds- omkost- ning [DKK]	Reference
Fatigue	2,5	4,9	0	-
Øget lipase	5,9	0,0	0	-
Trombocytopeni	2,8	7,7	0	-
Fald i neutrofiler	3,4	1,7	0	-
Fald i blodplader	0,6	1,2	0	-
Fald i hvide blodpla- der	1,4	1,7	0	-
Febril neutropeni	3,9	5,9	20.330	DRG 2024: 49PR07 Immunde- fekt
Hypertension	0,0	0,0	0	
Forhøjet amylase	3,6	0,0	0	
Asteni	1,1	4,0	8.184	DRG 2024: 49SP01 Samme- dagspakke: Anæstesiologisk, allergologisk, miljø- og ar- bejdsmedicinsk udredning

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Bivirkningsprofilen for nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi vurderes at være mere belastende end pembrolizumab + kemoterapi, jf. afsnit 2.5. Dette afspejles dog ikke i modellen, da evt. forskelle i opgørelse og sammentælling af bivirkninger studierne imellem kan betyde, at en naiv sammenligning af bivirkningsfrekvenserne ikke giver et retvisende estimat for forskelle i bivirkningsomkostningerne. I Medicinerådets hovedanalyse ekskluderes derfor bivirkningsomkostninger. Dette har minimal betydning for de samlede omkostninger.

4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at 70 % af alle patienter, der afgår fra det progressionsfri stadie, vil modtage 2. linjebehandling uanset 1. linjebehandling. Patienterne behandles med docetaxel med en RDI på 100 %, se Tabel 27. Der antages intet lægemiddelspild forbundet hermed.

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed på ca. 4 måneder er baseret på data fra Check-Mate 057 og 017 og består af 4 serier á 3 uger. Ansøger indregner administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandlinger og antager, at der ikke er særskilte monitoreringsomkostninger forbundet med efterfølgende behandlinger.



Tabel 27. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers analyse

Efterfølgende behandling	Nivolumab + ipilimumab + begr. kemoterapi	Pembrolumab + kemoterapi	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Relativ dosistensitet
Docetaxel	70 %	70 %	4,1 mdr.	100 % (75 mg/m ²)

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Ansøgers modellering af antal patienter, der modtager efterfølgende behandling, medfører usikkerhed i modellen. Det skyldes, at patienter, der forlader det progressionsfri stadie, bør kunne overgå til det progredierede stadie (nyprogredierede) og til død i hver cyklus, jf. modelstrukturen i Figur 15. I ansøgers analyse modtager 70 % af alle patienterne, der forlader det progressionsfri stadie efterfølgende behandling. Det er ikke oplyst, om denne andel afspejler, at det alene er nyprogredierede, der tilskrives omkostninger til efterfølgende behandling, eller en behandlingspraksis om, at ikke alle progredierede skal modtage efterfølgende behandling. Det vurderes ikke at være en væsentlig usikkerhed. Medicinerådet anvender derfor ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling og sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP), se Tabel 28.

Tabel 28. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (december, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP, DKK	Reference
Docetaxel	20 mg/ml	1 ml	■	Amgros
	80 mg/4 ml	4 ml	■	Amgros
	160 mg/8 ml	8 ml	■	Amgros

4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 144 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinerådet ikke antagelserne yderligere, men anvender disse i Medicinerådets hovedanalyse.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.



4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 29.

Tabel 29. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Datagrundlag til fremskrivning af nivolumab + ipilimumab + kemoterapi	CM-227	CM-9LA	Afsnit 2.4.2 og 2.4.3
Datagrundlag til fremskrivning af pembrolizumab + kemoterapi	CM-227	KN-198	Afsnit 2.4.2 og 2.4.3
99Tc knogleskintigrafi	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.3
Bivirkningsomkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.4
Årligt patientantal	40	65	Afsnit 5

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er 0,5 QALY (0,7 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK per vunden QALY, se Tabel 30.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 204.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 408.000 DKK per vunden QALY.

Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab + ipilimumab + kemoterapi	Pembrolizumab + kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	23.874	22.487	1.387
Monitoreringsomkostninger	144.036	107.677	36.359
Bivirkningsomkostninger	-	-	-
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	16.810	13.074	3.736



	Nivolumab + ipilimumab + kemoterapi	Pembrolizumab + kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	3,0	2,2	0,7
Totale QALY	2,2	1,7	0,5
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 285.535 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 408.232 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK		

Hovedparten af QALY-gevinsten i analysen stammer fra det progredierede stadie, der har en betydeligt længere varighed under behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi, se Tabel 31.

Tabel 31. Modelleret gennemsnitlig varighed og QALY i modellens stadier, år, ikke-diskonteret

	PFS	PPS	OS
Varighed			
Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi	1,6	1,9	3,5
Pembrolizumab + kemoterapi	1,3	0,7	2,1
QALY			
Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi	1,2	1,3	2,6
Pembrolizumab + kemoterapi	1,0	0,8	1,8

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer tre følsomhedsanalyser, der belyser konsekvenserne af at ændre centrale parametre i den sundhedsøkonomiske analyse. Alle følsomhedsanalyser tager udgangspunkt i Medicinrådets hovedanalyse.

Hovedanalysen viser, at hovedparten af QALY-gevinsten hidrører fra flere langtidsoverlevende ved behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi. Det fremgår af afsnit 2.4.2, at en naiv sammenligning af samlet overlevelse mellem CM-9LA og KN-189 indikerer, at flere patienter bliver langtidsoverlevende ved behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset



kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi. Der skal dog tages forbehold for, at forskelle i studierne kan påvirke sammenligningen samt at langtidsoverlevelsesraterne baserer sig på få patienter. I CM-227 1b-studiet, hvor nivolumab + ipilimumab (ekskl. begrænset kemoterapi) bliver sammenlignet direkte med nivolumab + kemoterapi er der også tegn på, at dobbelt immunterapi kan give flere langtidsoverlevende. Også her baserer data sig på forholdsvis få patienter, hvorfor usikkerheden om effektens størrelse er betydelig. For at belyse konsekvensen af dette udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor forskellen i langtidsoverlevende mellem de to behandlinger reduceres væsentligt.

En anden væsentlig usikkerhed ved hovedanalysen skyldes evt. forskelle i bivirkningsbyrden mellem nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi. Datagrundlaget fra de to studier gør det ikke muligt at foretage en hensigtsmæssig sammenligning af bivirkningsfrekvenser/-byrde og afspejle dette i hovedanalysen. Derfor foretages en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien under behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi reduceres med 10 % sammenlignet med under behandling med pembrolizumab + kemoterapi. Følsomhedsanalysen skal afspejle, at en større bivirkningsbyrde kan påvirke livskvaliteten negativt.

Den tredje følsomhedsanalyse belyser konsekvenserne af, hvis virkningen af interventionen udelukkende ligger i det progredierede stadie. Dette belyses ved at antage, at PFS for intervention er lig PFS for komparator.



Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra scenarier)
Resultatet af hovedanalysen		-	-	0,5	
Ekstrapolering af OS	OS for interventionen ekstrapoleres med Weibull-fordelingen, hvilket reducerer antallet af vundne leveår	Der er usikkerhed om, hvor stor forskel i langtidsoverlevelse der er på intervention og komparator baseret på studiedata, og det er den mest betydende enkeltstående faktor for ICER'en	0,3		
Nytteværdier	Brug af behandlingsspecifikke nytteværdier i det progressionsfri stadie, hvor nytteværdien under behandling med interventionen sættes 10 % lavere end komparator	Livskvaliteten under behandling med nivolumab + ipilimumab vurderes værre end under pembrolizumab	0,4		
Varighed af det progressionsfri stadie	PFS for interventionen sættes lig PFS for komparator	Usikkerhed om, hvorvidt der er forskel på varighed i det progressionsfrie stadie mellem intervention og komparator	0,5		

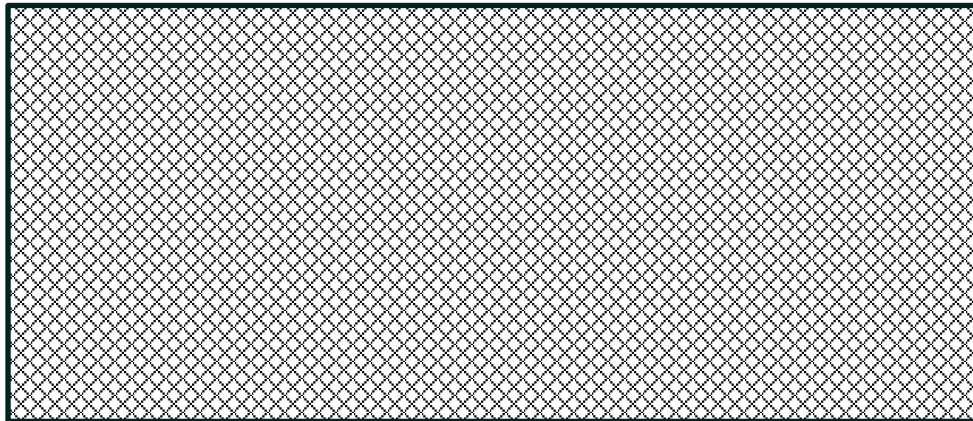


Probabilistisk følsomhedsanalyse

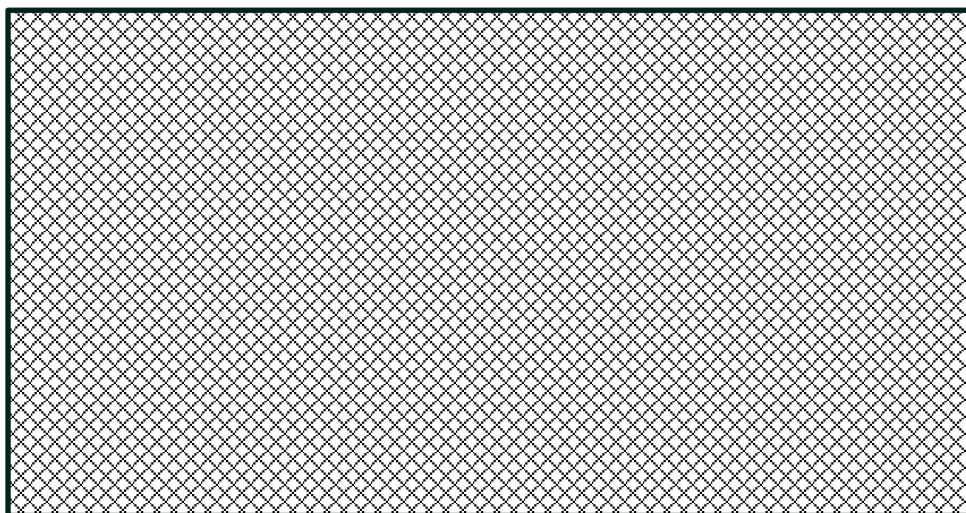
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede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

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre såsom de parametriske modeller til fremskrivning af OS og PFS, helbredsrelateret livskvalitet og relativ dosisintensitet. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.10.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 17. Figur 18 præsenterer sandsynligheden for at nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret Figur 17.



Figur 17. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og pembrolizumab + kemoterapi



Figur 18. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi er omkostningseffektiv

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende belyser usikkerheden i parameterestimerne i hovedanalysen. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som datagrundlag eller valg af parametriske fordeling til ekstrapolering. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at 200 patienter om året ved anbefaling vil være kandidater til behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi, og at markedsoptaget være vil være 10 % i år 1 efterfulgt af et markedsoptag på 20 % i år 2-5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at der vil være 65 nye patienter pr. år, svarende til ca. 33 % af kandidaterne, som forventes at modtage behandling med nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi til den pågældende indikation, hvis behandlingen anbefales, se Tabel 33. Dette skyldes at nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi er forholdsvis bivirkningstung.



Tabel 33. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi	65	65	65	65	65
Pembrolizumab + kemoterapi	135	135	135	135	135
Anbefales ikke					
Nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi	0	0	0	0	0
Pembrolizumab + kemoterapi	200	200	200	200	200

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet har korrigeret estimatet for patientantal i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse.

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 34.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 10,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 34. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Referencer

1. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (2017-2021) [Internet]. 2023. Available from: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/93/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
2. Dansk Lungecancer Gruppe (DLCG). Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2023. 2024; Available from: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2024/12/DLCR-Årsrapport-2023.pdf>
3. 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.
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG). Pallierende onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation - version 1.0. 2024; Available from: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lungecancer/pallierende-onkologisk-behandling/dlcg_rl_pall-onk-beh-ikke-smacellet_ikke-onkogen_v1.0_admgodk_12122024.pdf
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft. Version 3.0. 2024;(juli). Available from: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_kurativ_bh_lokal_avan_ikke_v3.0_admgodk_030724.pdf
6. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [Internet]. Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>
7. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Nov 21;381(21):2020–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910231>
8. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, Cobo M, Bordenave S, Juan-Vidal O, et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2024 Feb 12;12(2):e008189. Available from: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2023-008189>
9. Reck M, Ciuleanu TE, 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 Oct;6(5):100273. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702921002350>

10. Bristol-Myers Squibb. Data on file: Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival per BICR by Histology per IRT and PD-L1 Cutoffs at Baseline - All Randomized Subjects, Global Population. 2023;
11. Bristol-Myers Squibb. Data on file: CheckMate 9LA 5-yr Overall Survival: ITT, Histology, and PD-L1 Expression. 2024;
12. Bristol-Myers Squibb. Data on file: CHECKMATE 9LA EQ-5D utilities analysis results, 2-YEAR DBL (March 2021), version 3.0. 2023;
13. Bristol-Myers Squibb. Data on file. Final Clinical Study Report for Study CA2099LA. 2020;
14. Reck M, Ciuleanu TE, Schenker M, Bordenave S, Cobo M, Juan-Vidal O, et al. Data-on-file: Five-year outcomes with first-line (1L) nivolumab + ipilimumab + chemotherapy (N + I + C) vs C in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) in CheckMate 9LA (Poster 8560 presented at ASCO June 3 2024). J Clin Oncol [Internet]. 2024 Jun 1;42(16_suppl):8560–8560. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8560
15. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. J Clin Oncol [Internet]. 2023 Apr 10;41(11):1992–8. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01989>
16. Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Bernabe Caro R, Nishio M, Mizutani H, Lee JS, et al. OA14.03 Six-year Survival and HRQoL Outcomes with 1L Nivolumab + Ipilimumab in Patients with Metastatic NSCLC from CheckMate227. J Thorac Oncol [Internet]. 2023 Nov;18(11):S76–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155608642300878X>
17. Reck M, Worthy G, Yuan Y, Penrod JR, Lawrance R, Taylor F, et al. P2.06-09 Association of Clinical Response and HRQoL with Long-Term Survival with 1L Nivolumab + Ipilimumab in mNSCLC in CheckMate 227. J Thorac Oncol [Internet]. 2023 Nov;18(11):S320–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086423013576>
18. Bristol-Myers Squibb. Data on file: Survival analysis of CM227 (6-year FU) NONSQUAMOUS, PDL<1 Progression free survival. 2024;
19. Bristol-Myers Squibb. Data on file: Survival analysis of CM227 (6-year FU) NONSQUAMOUS, PDL<1 Overall Survival. 2024;
20. Bristol-Myers Squibb. Data on file. Final Clinical Study Report for Part 1 of Study CA209227. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or



Nivolumab plus Ipilimumab, or Nivolumab plus Platinum Doublet Chemotherapy versus Platinum Doublet Chemotherapy in Subjects with. 2019;

21. Reck M, Ciuleanu TE, 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 metastatic non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year patient-reported outcomes. *Eur J Cancer* [Internet]. 2023 Apr;183:174–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804923000369>
22. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, 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 Feb;17(2):289–308. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155608642103207X>
23. Paz-Ares L, Ciuleanu T eliade, 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 Feb;22(2):198–211. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520306410>
24. 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.
25. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Jan 10;346(2):92–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa011954>
26. Peters S, Paz-Ares LG, Reck M, Carbone DP, Brahmer JR, Borghaei H, et al. Long-Term Survival Outcomes With First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab–Based Treatment in Patients With Metastatic NSCLC and Tumor Programmed Death-Ligand 1 Lower Than 1%: A Pooled Analysis. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2025 Jan;20(1):94–108. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086424023554>
27. Garon EB, Aerts J, Kim JS, Muehlenbein CE, Peterson P, Rizzo MT, et al. Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189. *Lung Cancer* [Internet]. 2021 May;155:53–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500221000817>
28. 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.



29. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab produktresumé. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
30. Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Cobo M, Bennouna J, Schenker M, Cheng Y, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2023 Feb;18(2):204–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086422018640>
31. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Mar;21(3):387–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519308010>
32. Rabin R, Charro F de. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* [Internet]. 2001 Jan 8;33(5):337–43. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890109002087>
33. Medicinrådet. Medicinrådets revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %. 2020; Available from: https://filer.medicinraadet.dk/media/rgicy1jo/medicinrådets_revurdering_af_pembrolizumab_i_kombi_m_kemo_til_ikke-plano_ikke-småcellet_lungekræft_m_pd-l1-ekspression_-_vers-1-0_adlegacy.pdf
34. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value Heal* [Internet]. 2021 Sep;24(9):1285–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301521001704>
35. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021 Jul 2;19(4):579–91.
36. 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 Dec;11(7):1178–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510606006>
37. 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 Oct;13(5):e195–203. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.12477>
38. Attard CL, Brown S, Alloul K, Moore MJ. Cost-effectiveness of FOLFIRINOX for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 2013 Nov 7;21(1):41. Available from: <http://www.current->



oncology.com/index.php/oncology/article/view/1327

39. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet - version 1.0 lungekræft. 2022;
40. Dansk Lungecancer Gruppe (DLCG). Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2022. 2023; Available from: <https://www.lungetcancer.dk/wp-content/uploads/2023/06/Årsrapport-2022-DLCR-offentlig.pdf>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Forperson	Indstillet af
Lotte Holm Land <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region Syddanmark)

Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Hjørdis Hjalting Schmidt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Irina Lodina <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Rikke Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Sidsel Arnspang Pedersen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Niels Christensen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Kasper Simonsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	21. maj 2025	Revurdering på baggrund af nye data fra CM-9LA-studiet samt en ny sundhedsøkonomisk analyse. Revurderingen er begrænset til patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %.
1.0	25. juni 2022	Godkendt af Medicinrådet.



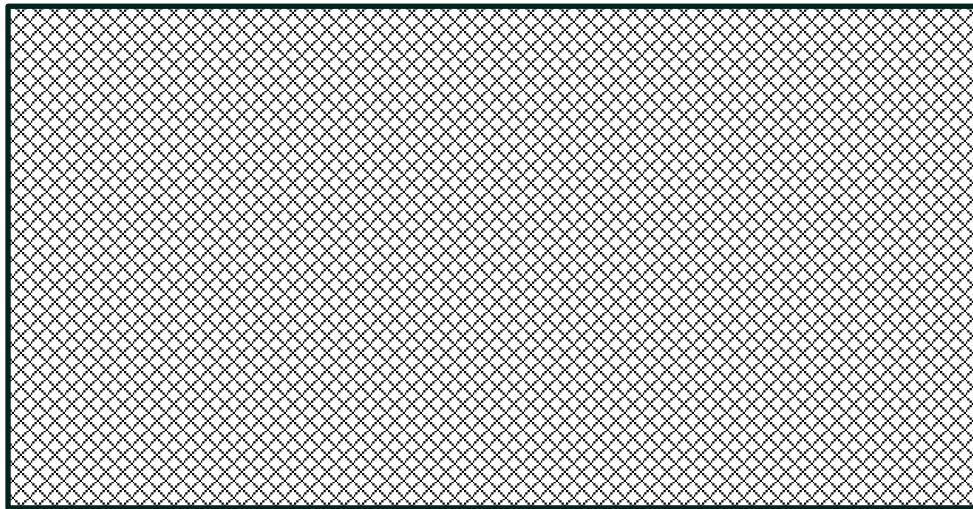
9. Bilag 1

9.1 OS- og PFS-data fra CM-227 1b-studiet. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % (18,19)

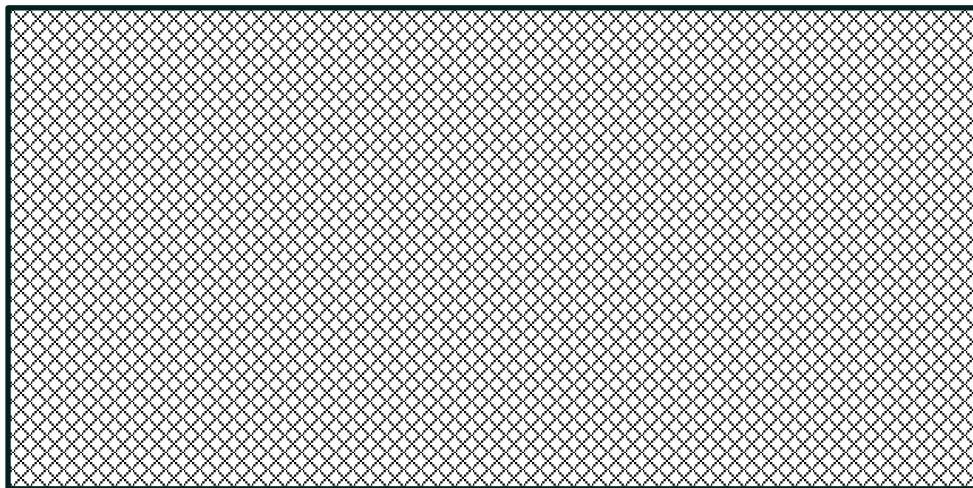
Tabel 35. Oversigt over OS- og PFS-data fra CM-227 1b, ikke-planocellulær og PD-L1-ekspression < 1 %

CM-227 1b			
	Nivolumab + ipili- mumab (n = 141)	Nivolumab + kemo- terapi (n = 134)	Forskel
OS			
Hændelser, n (%)	████	████	
Median, mdr. (95 % CI)	████	████	████
4 års OS-rate	████*	████**	████
5 års OS-rate	████*	████**	████
HR (95 % CI)			████
PFS			
Hændelser, n (%)	████	████	
Median, mdr.,	████	████	████
4 års PFS-rate	████§████	████¶	████
5 års PFS-rate	████§	████¶	████
HR (95 % CI)			████

*Aflæst af digitaliseret OS KM-kurv fra CM-227 1b, se Tabel 4 ** Aflæst af digitaliseret OS KM-kurv fra CM-227 1b, se Tabel 6 §Aflæst af digitaliseret PFS KM-kurv fra CM-227 1b, se Tabel 5,¶ Aflæst af digitaliseret PFS KM-kurv fra CM-227 1b, se Tabel 7.



Figur 19. KM-plot for OS fra CM-227 1b (19).



Figur 20. KM-plot for PFS fra CM-227 1b (18).

Effekten af kemoterapi i nivolumab + kemoterapi-armen ses i starten af KM-kurverne. PFS-data viser, at patienter i behandling med nivolumab + ipilimumab progredierer hurtigere de første ca. 9 måneder (blå kurv i Figur 20) hvorfor efter armene mødes med nivolumab + kemoterapi-armen (grøn kurv i Figur 20). Dette skyldes formentlig effekten af kemoterapi, som giver hurtigt respons mens effekten af immunterapi ses først efter længere tid og bidrager til, at flere patienter bliver langtidsoverlevende i nivolumab + ipilimumab-armen sammenlignet med nivolumab + kemoterapi-armen, se Figur 19.



9.1.1 Effektstørrelse før og efter krydsning af behandlingsarme

Table 1. Hazardratio for OS nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab + kemoterapi før og efter at armene krydser (Figur 19)

	Hazardratio	95LCL	95UCL
0-20 mdr.	■	■	■
20-84 mdr.	■	■	■
Fra tidspunkt 0 til eksakt tidspunkt for krydsning af armene*	■	■	■
Fra eksakt tidspunkt for krydsning til resten af opfølgningstiden*	■	■	■

*Nivolumab + ipilimumab-armen og nivolumab + kemoterapiarmen krydser først ved ■ mdr.

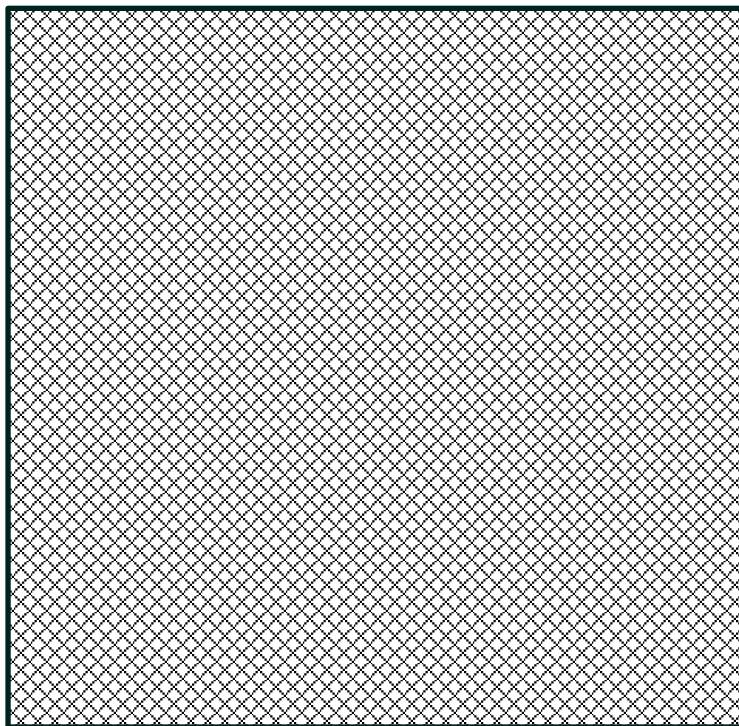
Table 2. Hazardratio for PFS nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab + kemoterapi før og efter at armene krydser (Figur 20)

	Hazardratio	95LCL	95UCL
0-15 mdr.	■	■	■
15-78 mdr.	■	■	■
Fra tidspunkt 0 til eksakt tidspunkt for krydsning af armene*	■	■	■
Fra eksakt tidspunkt for krydsning til resten af opfølgningstiden*	■	■	■

*Nivolumab + ipilimumab-armen og nivolumab + kemoterapiarmen krydser først ved ■ mdr.



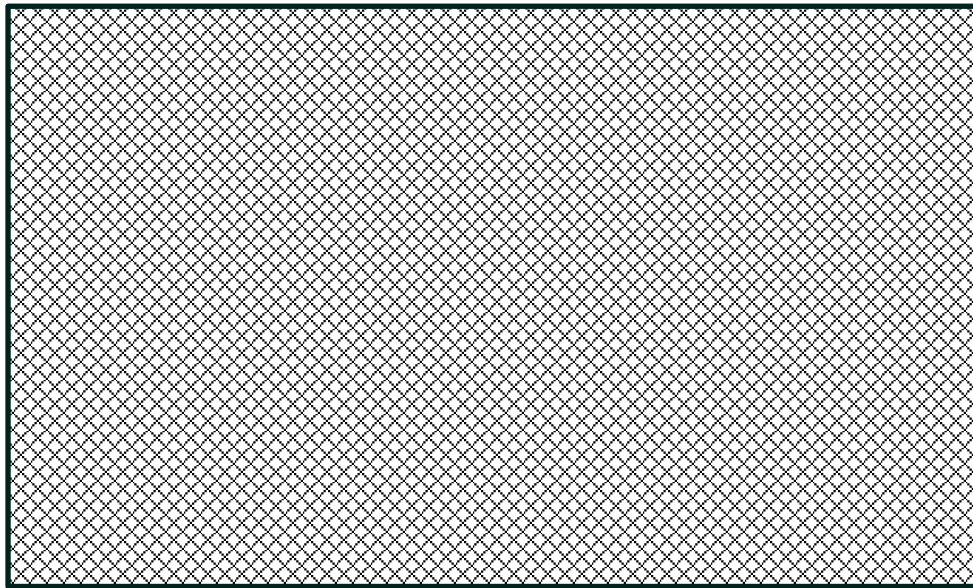
9.2 OS-data fra CM-9LA efter median opfølgningstid på 64,5 mdr. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % (11)



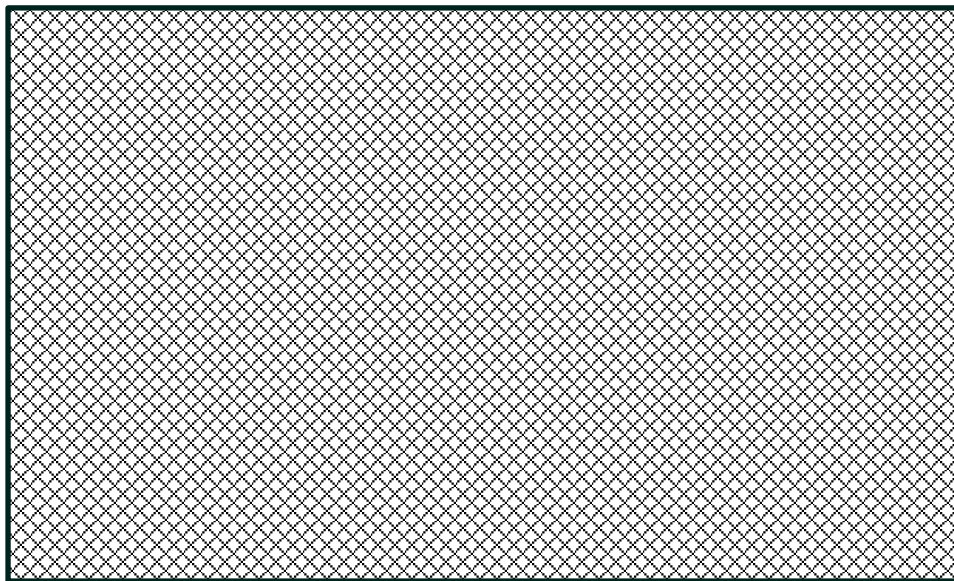
Figur 21. KM-plot for OS fra CM-9LA efter median opfølgningstid på 64,5 mdr. (5-års opfølgning) (11).

9.3 Sammenligning af OS- og PFS-data i kemoterapiarmen i CM-9LA, KN-189 og CM-227 1b-studierne

For at vurdere sammenligneligheden af kemoterapiarmene i CM-9LA, KN-189 og CM-227-studierne har ansøger digitaliseret KM-kurver for OS og PFS fra de tre studier, se Figur 22 og Figur 23, samt sammenlignet OS- og PFS-rater aflæst fra de digitaliserede KM-kurver, se Tabel 36 og Tabel 37.



Figur 22. OS-data for subpopulationen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fra CM-227 1b (kemoterapi, 6 års opfølgning), CM-9LA (kemoterapi, 5 års opfølgning), KN-189 (kemoterapi, 5 års opfølgning) samt fra en pooled analyse fra de to studier på samme patientpopulation (26).



Figur 23. PFS-data for subpopulationen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % fra CM-227 1b (kemoterapi, 6 års opfølgning), CM-9LA (kemoterapi, 5 års opfølgning), KN-189 (kemoterapi, 5 års opfølgning) samt fra en pooled analyse fra de to studier på samme patientpopulation (26).



Tabel 36. Sammenligning af OS-rater aflæst af KM-kurver i Figur 22, patienter med ikke-planocel-lulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

OS-rater (%)	12 mdr.	24 mdr.	36 mdr.	48 mdr.	60 mdr.	72 mdr.
Kemoterapi (CM-9LA)						NA
Kemoterapi (CM-227 1b)						
Kemoterapi (KN-189)	48	14	5	5	5	NA
Kemoterapi (poolet analyse fra CM-227 1b og CM-9LA)	51	26	18	14	8	

*Aflæst fra den digitaliseret kurv

Tabel 37. Sammenligning af PFS-rater aflæst af KM-kurver i Figur 23, patienter med ikke-pla-nocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

PFS-rater (%)	12 mdr.	24 mdr.	36 mdr.	48 mdr.	60 mdr.	70 mdr.
Kemoterapi (CM-9LA)						N/A
Kemoterapi (CM-227 1b)						N/A
Kemoterapi (KN-189)	15	5	0	0	0	N/A
Kemoterapi (poolet analyse fra CM-227 1b og CM-9LA)	19	5	2	1	1	N/A

9.4 Ansøgers ekstrapolering af PFS-data

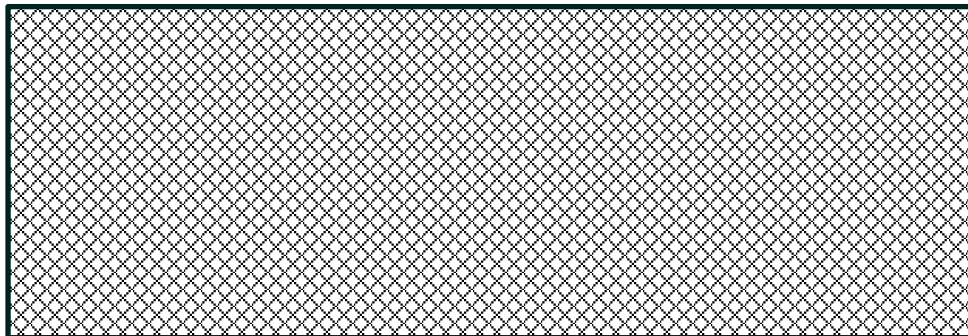
Ansøger ekstrapolerer PFS for intervention og komparator på baggrund af data fra CM-227 part 1b. Disse studiedata for nivolumab + ipilimumab og nivolumab + begrænset kemoterapi anvendes således som proxy, jf. 2.4.1.

Ansøger ekstrapolerer PFS med separate modeller for nivolumab + ipilimumab og nivolumab + kemo. Det skyldes, at KM-kurverne krydser hinanden, og der dermed ikke kan antages at være proportionale hazards.

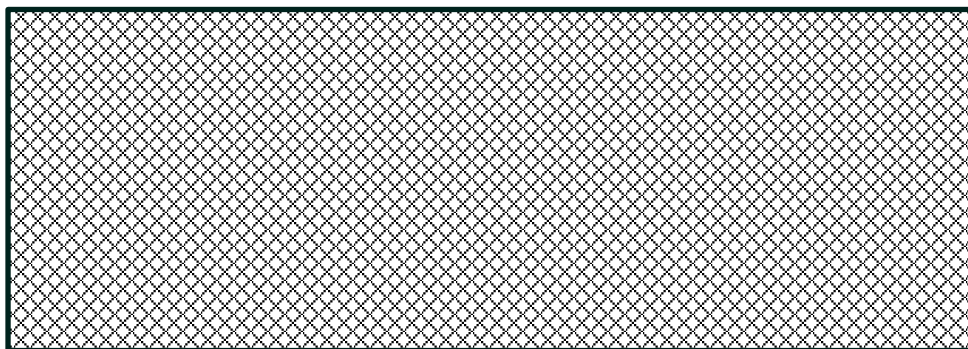
Ansøger har testet syv standard parametriske modeller samt seks spline modeller til ekstrapolering af PFS. Ansøger argumenterer for, at der grundet høj datamodenhed for PFS ses lille variation mellem de fremskrevne kurver, og udvælger ekstrapoleringsmodel ud fra bedste statistiske og visuelle fit.



For nivolumab + ipilimumab vælges en spline model med to knudepunkter på hazardskalaen. For nivolumab + begrænset kemoterapi vælges en log-logistisk fordeling, se Figur 24 og Figur 25.

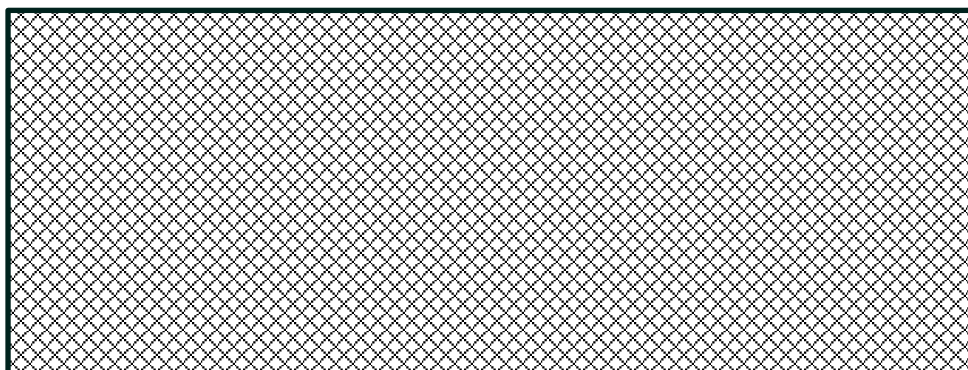


Figur 24. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for nivolumab + ipilimumab + kemo.



Figur 25. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for nivolumab + kemo.

Figur 26 viser den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for begge behandlingsarme anvendt i ansøgers analyse.



Figur 26. Den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve justeret for dødelighed i baggrundsbe-folkningen for begge behandlingsarme i ansøgers analyse



Ansøgers modellering indebærer en median PFS på 4,2 måneder for nivolumab + ipilimumab og 6,5 måneder for nivolumab + kemo, se Tabel 38.

Tabel 38. Ansøgers antagelser om median og gennemsnitlig PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS fra CM-227 part 1b	Median PFS i ansøgers model	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model
Nivolumab + ipilimumab	■	■	■
Nivolumab + kemo	■	■	■

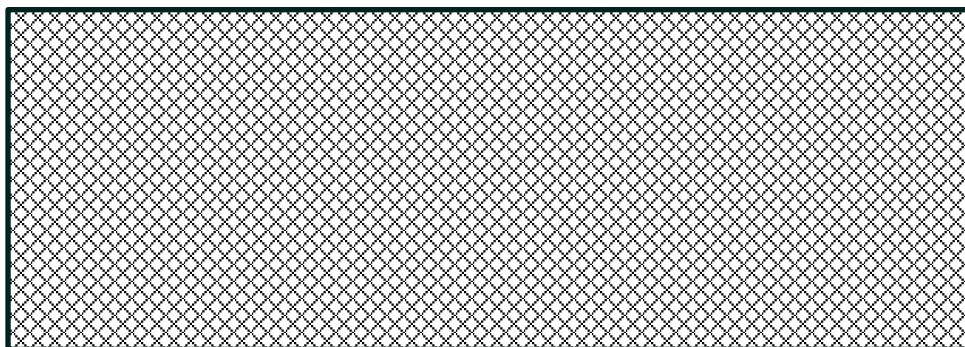
9.5 Ansøgers ekstrapolering af OS-data

Ansøger ekstrapolerer OS for intervention og komparator på baggrund af data fra CM-227 part 1b. Disse studiedata for nivolumab + ipilimumab og nivolumab + begrænset kemoterapi anvendes således som proxy, jf. 2.4.1.

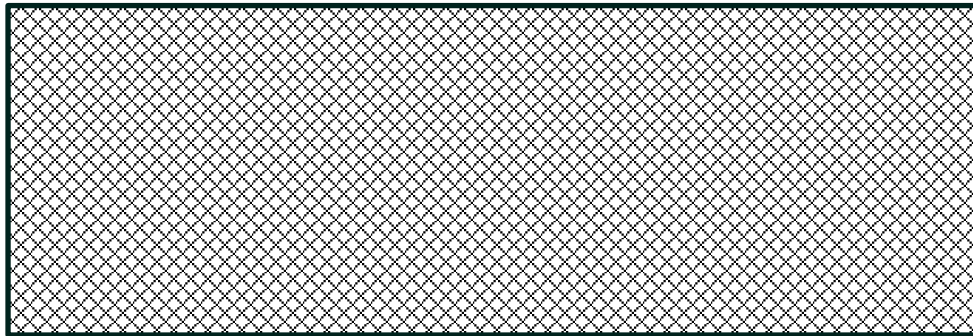
Ansøger ekstrapolerer OS med separate modeller for nivolumab + ipilimumab og nivolumab + kemo. Det skyldes, at KM-kurverne krydser hinanden, og der dermed ikke kan antages at være proportionale hazards.

Ansøger har testet syv standard parametriske modeller samt seks spline modeller til ekstrapolering af OS for begge arme. Ansøger lægger især vægt på det statistiske fit på det observerede data for behandlingsarmene, idet overlevelsedata fra CM-227 part 1b har høj datamodenhed.

For nivolumab + ipilimumab vælges en log-normal fordeling. For nivolumab + begrænset kemoterapi vælges en log-logistisk fordeling, se Figur 27 og Figur 28.

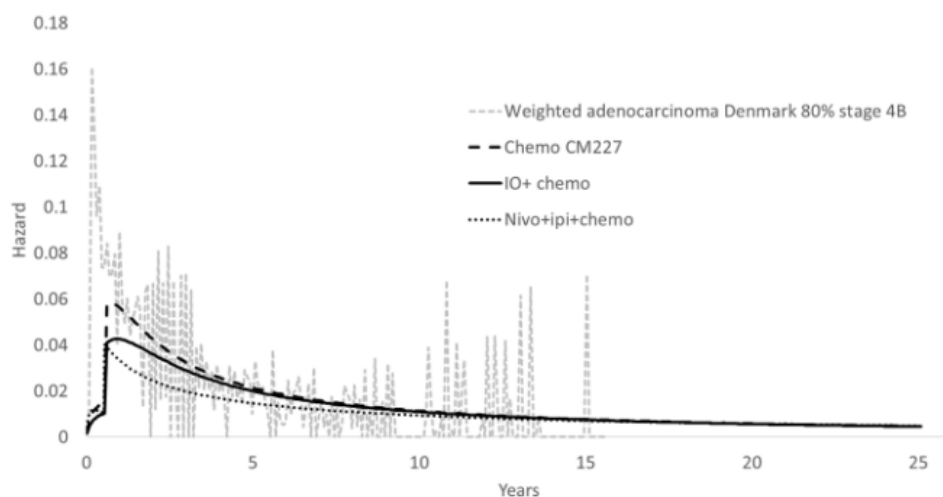


Figur 27. Ekstrapolering af samlet overlevelse for nivolumab + ipilimumab



Figur 28. Ekstrapolering af samlet overlevelse for nivolumab + kemoterapi

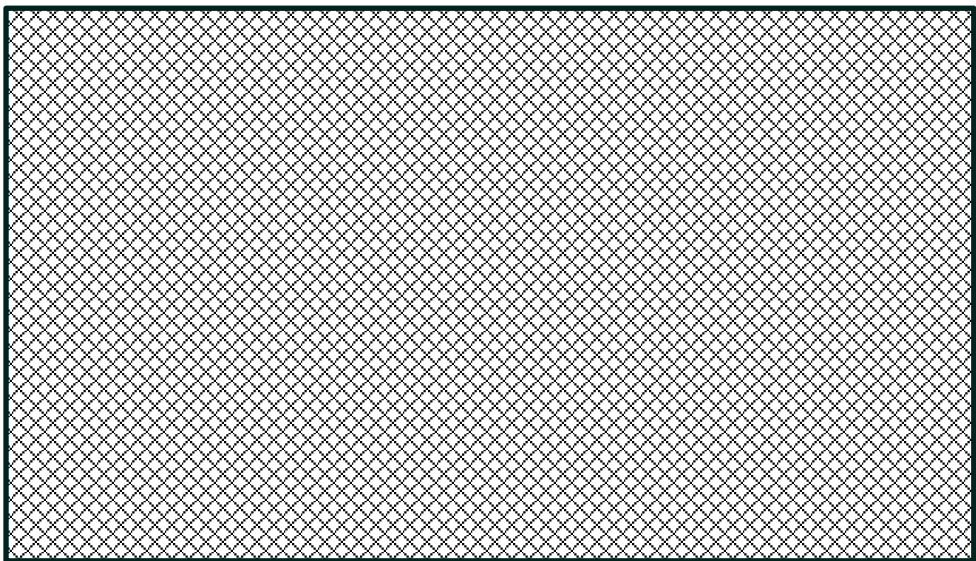
Ansøger vurderer, at de ekstrapolerede OS-kurver er klinisk plausible ved at sammenholde de estimerede hazardraters forløb med hazardraten fra en vægtet overlevelseskurve for adenokarcinom fra danske patienter. Vægtningen var 80 % trin 4B og 20 % trin 4A, hvilket repræsenterer den estimerede blanding for den danske patientpopulation (40). Da data fra registret er for en ældre kohorte (2003-2022), antager ansøger, at patienterne sandsynligvis primært er blevet behandlet med kemoterapi. Hazardraterne i ansøgers analyse konvergerer efter ca. fem år, se Figur 29.



Figur 29. Vægtet hazardrate for overlevelsesdata fra DLCR's årsrapport 2022 og hazardrater fra ansøgers ekstrapolering.

Ansøger justerer de ekstrapolerede kurver for OS for begge behandlingsarme, så patienterne ikke kan have lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen.

Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for begge behandlingsarme anvendt i ansøgers analyse fremgår af Figur 30.



Figur 30. OS-kurver anvendt i ansøgers analyse.

Ansøgers modellering indebærer en medianoverlevelse på 16,6 måneder for både nivolumab + ipilimumab-armen og nivolumab + kemo-armen. Den gennemsnitlige overlevelse modelleres til at være 0,7 år længere med nivolumab + ipilimumab + kemo, se Tabel 39.

Tabel 39. Ansøgers antagelser om median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra CM-227 part 1b	Median OS i ansøgers model	Gennemsnitlig OS i ansøgers model
Nivolumab + ipilimumab	■	■	■
Nivolumab + kemo	■	■	■

9.6 Varighed i modellens stadier i ansøgers analyse

Tabel 40 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt varighed i PFS og OS, som benyttes i ansøgers scenarieanalyse.

Tabel 40. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt varighed i modelstadierne PFS og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi	■ (nivolumab) ■ (ipilimumab) 6 uger (kemoterapi)	■	■
Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	7,8	■	■



9.7 Sikkerhedsdata fra CM-227, CM-9LA og KN-189

	CM-9LA (13,30)			KN-189 (15)			CM-227				
	Nivo + ipi + PDC (N=358)	PDC (N=349)	Difference, % (95 % CI)	Pembro + PDC (N=405)	PDC (N=202)	Difference, % (95 % CI)	Nivo + ipi (n = 576)	Nivo+PDC (n=172)	PDC (n = 570)	Difference, % (95 % CI nivo+ipi vs nivo+PDC)	Difference, % (95 % CI nivo+ipi vs PDC)
Number and pro- portion of patients with ≥1 adverse events, n (%)	████	████	████ ████	404 (99.8)	200 (99.0)	0.74% (-0.007, 0.022)	████	████	████	████ ████	████ ████
Number and pro- portion of patients with ≥ 1 serious ad- verse events, n (%)	████	████	████ ████	233 (57.5)§	102 (50.5)§	7.0% (-0.014, 0.154)	████	████	████	████ ████	████ ████
Number and pro- portion of patients with ≥ 1 CTCAE grade ≥ 3 events, n (%)	████	████	████ ████	295 (72.8)	136 (67.3)	5.5% (-0.023, 0.133)	████	████	████	████ ████	████ ████
Number and pro- portion of patients with ≥ 1 adverse re- actions, (treatment related AEs), n (%)	328 (92)§§	306 (88)§§	4.0% (-0.016, 0.100)	377 (93.1)	183 (90.6)	2.5% (-0.022 0.072)	442 (76.7)§§	159 (92.4)§§	469 (82%)§§	15.7% (-0.21, - 0.105)	- 5.5% (-0.102,-0.009)



	CM-9LA (13,30)			KN-189 (15)			CM-227				
	Nivo + ipi + PDC (N=358)	PDC (N=349)	Difference, % (95 % CI)	Pembro + PDC (N=405)	PDC (N=202)	Difference, % (95 % CI)	Nivo + ipi (n = 576)	Nivo+PDC (n=172)	PDC (n = 570)	Difference, % (95 % CI nivo+ipi vs nivo+PDC)	Difference, % (95 % CI nivo+ipi vs PDC)
Number and pro- portion of patients who discontinue treatment due to treatment related adverse events, n (%)	79 (22.1) §§	30 (8.6) §§	13.5% (0.072, 0.193)	111 (27.4)	20 (9.9)	17.5% (0.115 0.235)	104 (18.1) §§	24 (14.0) §§	53 (9) §§	4.1% (-0.02, 0.102)	8.8% (0.048, 0.127)

*For time periods: Safety outcomes in CM-9LA were reported between the first dose and 30 days after the last dose of the study therapy, with the exception of immune-mediated adverse events (IMAEs) graded per the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version4.0). In KN-189, treatment-related adverse event (TRAE); reported between the first dose of study drug and 30 days after the last dose of study drug. Adverse event (AE); serious AEs: reported up to 90 days after last dose of study drug, other AEs: reported up to 30 days after last dose of study drug. § Adverse Events from clinicaltrials.gov §§Adverse Events from publication (30) CM-9LA and XX CM-277



9.8 Beskrivelse af EQ-5D-3L

EQ-5D-3L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet (32). De fem dimensioner i EQ-5D-3L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 3-points skala fra 1 (ingen problemer) til 3 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-3L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle engelske befolkning. Det er også dette indeks, der anvendes til beregning af nytteværdier (via mapping) i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.1.1.2 for yderligere beskrivelse vedr. vægtningen.

Ved indsamling af EQ-5D-3L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS, hvor patienterne angiver deres generelle helbredstilstand på besvarelsesdagen på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst). EQ VAS og EQ-5D-3L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ VAS alene måler patienternes perspektiv, mens EQ-5D-3L indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.



9.9 Besvarelsesrater for EQ-5D-3L fra CheckMate 9LA

Tabel 41. EQ-5D-3L besvarelsesrate for både nivolumab + ipilimumab + begrænset kemoterapi og platinbaseret kemoterapi i CM-9LA

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Nivo + ipi + begrænset kemoterapi				Platinbaseret kemoterapi				
Baseline	████	████	████	████	████	████	████	████
Uge 12	████	████	████	████	████	████	████	████
Uge 24	████	████	████	████	████	████	████	████
Uge 36	████	████	████	████	████	████	████	████
Uge 48	████	████	████	████	████	████	████	████
Uge 60	████	████	████	████	████	████	████	████
Uge 72	████	████	████	████	████	████	████	████
Uge 84	████	████	████	████	████	████	████	████



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Uge 96	■	■	■	■	■	■	■	■
Uge 108	■	■	■	■	■	■	■	■
Uge 120	■	■	■	■	■	■	■	■
Uge 132	■	■	■	■	■	■	■	■
Uge 144	■	■	■	■	■	■	■	■
Opfølgning 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Opfølgning 2	■	■	■	■	■	■	■	■
Overlevelsesopfølgning 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Overlevelsesopfølgning 2	■	■	■	■	■	■	■	■
Overlevelsesopfølgning 3	■	■	■	■	■	■	■	■



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Overlevelsesopfølgning 4	■	■	■	■	■	■	■	■
Overlevelsesopfølgning 5	■	■	■	■	■	■	■	■
Overlevelsesopfølgning 6	■	■	■	■	■	■	■	■
Overlevelsesopfølgning 7	■	■	■	■	■	■	■	■
Overlevelsesopfølgning 8	■	■	■	■	■	■	■	■
Overlevelsesopfølgning 9	■	■	■	■	■	■	■	■
Overlevelsesopfølgning 10	■	■	■	■	■	■	■	■



9.10 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
% female	29,90%	27,61%	35,92%	Beta
Average weight male	75,30	69,51	90,75	Gamma
Average weight female	65,48	60,45	78,93	Gamma
Body surface area	72,36	66,80	87,22	Gamma
Nivo+Ipi+PDC PFS survival model				
PFS parameters gamma0	-2,97			Multivariate Normal
PFS parameters gamma1	2,08			Multivariate Normal
PFS parameters gamma2	0,07			Multivariate Normal
Nivo+Ipi+PDC OS survival model				
OS beta (shape)	1,21			Multivariate Normal
OS alpha (scale)	17,64			Multivariate Normal
Pembro+PDC PFS survival model				
PFS beta (shape)	1,54			Multivariate Normal
PFS alpha (scale)	0,81			Multivariate Normal
PFS Q	-1,05			Multivariate Normal
Pembro+PDC OS survival model				
OS beta (shape)	2,89			Multivariate Normal



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
OS alpha (scale)	1,00			Multivariate Normal
Utility				
Utility PF	■	■	■ ■	
Utility PD	■	■	■ ■	
PF – resource use				
Outpatient visit PFS Resource use	1,00	0,92	1,21	Gamma
Blood transfusion PFS Resource use	0,08	0,07	0,10	Gamma
CT scan PFS Resource use	0,31	0,29	0,37	Gamma
X-ray PFS Resource use	0,15	0,14	0,18	Gamma
MRI PFS Resource use	0,08	0,07	0,10	Gamma
99Tc bone scintigraphy PFS Resource use	0,08	0,07	0,10	Gamma
PD – Resource use				
Outpatient visit PD Resource use	1,00	0,92	1,21	Gamma
Radiation therapy (bone) PD Resource use	0,04	0,04	0,05	Gamma
Radiation therapy (brain) PD Resource use	0,04	0,04	0,05	Gamma
Blood transfusion PD Resource use	0,08	0,07	0,10	Gamma
CT scan PD Resource use	0,31	0,29	0,37	Gamma



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
X-ray PD Resource use	0,15	0,14	0,18	Gamma
MRI PD Resource use	0,08	0,07	0,10	Gamma
Hospitalisation PD Resource use	0,43	0,40	0,52	Gamma
99Tc bone scintigraphy PFS Re-source use	0,15	0,14	0,18	
Subsequent treatment				
Proportion receiving subsequent treatment	70%	65%	83%	Beta
Average treatment duration docetaxel	■	■	■	Gamma
Monitoring – resource use				
Mean use - Liver function test	1,00	0,92	1,21	Gamma
Mean use - Kidney function test	1,00	0,92	1,21	Gamma
Mean use - Thyroid test	1,00	0,92	1,21	Gamma
Mean use - Complete blood count	1,00	0,92	1,21	Gamma
Mean use - Metabolic panel + ACTH	1,00	0,92	1,21	Gamma
RDI Nivo + Ipi + PDC				
Nivo RDI	■	■	■	Beta
Ipi RDI	■	■	■	Beta
Cisplatin	■	■	■	Beta
Pemetrexed	■	■	■	Beta



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Carboplatin	■	■	■	Beta
Pembro + PDC				
Pembro	■	■	■	Beta
Cisplatin	■	■	■	Beta
Carboplatin	■	■	■	Beta
Patient time				
Patient time Resource use	2,00	1,85	2,41	Gamma
Transport Resource use	1,00	0,92	1,21	Gamma

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk