

Medicinrådets vurdering af nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med defekt mismatch repair system eller høj mikro- satellitinstabilitet tyk- og endetarmskræft

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. september 2025

Ikrafttrædelsesdato 24. september 2025

Dokumentnummer 226002

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Nivolumab (Opdivo) i komb. med ipilimumab (Yervoy)

Indikation Til behandling af patienter med defekt mismatch repair system eller høj mikrosatellitinstabilitet (dMMR7MSI-H) metastatisk tyk- og endetarmskræft (mCRC) i 1.linje

Lægemiddelfirma BMS

ATC-kode L01XC17 + L01XC11

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 5. juli 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. januar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 15. august 2025

Rådets anbefaling 24. september 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger og 2 dage (107 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra den 21. marts til den 4. juli 2025, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende tyk- og endetarmskræft



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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med metastatisk tyk- og endetarmskræft (mCRC) med defekt mismatch repair system eller høj mikrosatellitinstabilitet (dMMR/MSI-H).

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

dMMR/MSI-H mCRC

dMMR/MSI-H mCRC er en undertype af tyk- og endetarmskræft, som rammer ca. 4-7 % af patienter med metastatisk sygdom. I Danmark vurderes det, at ca. 90 patienter årligt diagnosticeres med denne subtype, og at ca. 80 patienter vil være kandidater til behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, hvis den anbefales som standardbehandling. Median overlevelse er blevet markant forbedret efter introduktion af immunterapi for denne patientgruppe og estimeres til ca. 6,5 år med nuværende standardbehandling (pembrolizumab).

Nivolumab i kombination med ipilimumab

Nivolumab i kombination med ipilimumab er to immunterapibaserede behandlinger, der virker ved at hæmme hhv. PD-1- og CTLA-4-receptorer og dermed aktivere T-celler til at angribe kræftceller. Behandlingen gives først som kombinationsbehandling og derefter som monoterapi med nivolumab og fortsættes op til 2 år eller til sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende standardbehandling for patienter med dMMR/MSI-H mCRC i Danmark er pembrolizumab, som blev godkendt af Medicinrådet i 2021. Pembrolizumab gives som monoterapi intravenøst hver 3. uge, typisk i vægtbaseret dosering, og behandlingen fortsætter i op til 2 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Effekt og sikkerhed

Effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab er vurderet på baggrund af data fra CM8HW og KN177, hvor der er udført en uforankret MAIC-analyse for effektmålet PFS. For de øvrige effektmål er vurderingen baseret på en naiv sammenligning (samlet overlevelse (OS), sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet).

Resultaterne viser, at nivolumab i kombination med ipilimumab forlænger PFS. For pembrolizumab ses en tendens til plateau på PFS-kurven, hvilket kan indikere langvarig sygdomskontrol. Samme plateau forventes for nivolumab i kombination med ipilimumab. Data er umodne for OS, men data indikerer, at nivolumab i kombination med ipilimumab kan forbedre patienternes levetid.



Sikkerhedsprofilen for nivolumab i kombination med ipilimumab er håndterbar og sammenlignelig med tidligere erfaringer. Immunrelaterede bivirkninger som hypotyreose og colitis forekommer hyppigere end ved pembrolizumab, men er generelt kendte og håndterbare.

Livskvalitetsdata viser, at begge behandlinger forbedrer patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med kemoterapi, og Medicinrådet vurderer, at livskvaliteten mellem de to immunterapier er sammenlignelig.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en semi-markov-model. Analysen anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af nivolumab i kombination med ipilimumab og pembrolizumab til behandling af patienter med dMMR/MSI-H mCRC.

Analysen er baseret på data for tid til progression (TTP), helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed fra CM8HW, samt en tidsvarierende hazard ratio baseret på PFS-data fra de to studier CM8HW og KN177, som anvendes til at bestemme transitionssandsynligheden fra PF-stadiet til PD-stadiet for pembrolizumab-armen. Derudover anvendes data for død før progression og post-progressionsoverlevelse (PPS) fra CM142. Der benyttes ikke data for OS fra de to studier, og både PFS og OS modelleres indirekte i modellen. Til at estimere nytteværdierne i hvert helbredsstadium anvendes EQ-5D-3L-data konverteret til EQ-5D-5L fra CM8HW, som er koblet til danske præferencevægte.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem nivolumab i kombination med ipilimumab og pembrolizumab er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er 1,22 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er behæftet med væsentlige strukturelle usikkerheder, idet overlevelsen modelleres indirekte på baggrund af intermediære effektmål fra CM8HW og KN177 samt eksterne data. Dette indebærer, at resultatet ikke er drevet af den observerede effekt på overlevelse fra hhv. CM8HW og KN177, men af en antagelse om, at forlænget tid til progression vil resultere i en overlevelsesgevinst – en sammenhæng, der endnu ikke er dokumenteret. Der er derudover et bredt konfidensinterval på de tidsvarierende HR, som ligger til grund for bestemmelsen af effektforskellene mellem de to behandlingsarme, hvilke medfører parameterusikkerhed. Samlet set betyder det, at der er usikkerhed om størrelsen på de OS-effekter, som estimeres for de to behandlinger i den sundhedsøkonomiske analyse, hvilket yderligere understøttes af, at de modellerede OS-kurver følger KM-data fra hhv. CM142, KN177 og de eftersendte OS-data fra CM8HW relativt dårligt. På baggrund af modelstrukturen og de tilgængelige datakilder er der relativt begrænsede muligheder for at modellere markant anderledes OS-kurver under klinisk plausible antagelser, og det er ikke muligt at vurdere, om den modellerede OS- og QALY-gevinst er over- eller underestimeret, når man ser på et helt behandlingsforløb.



Analysens resultater er robuste over for ændringer i antagelserne, som påvirker omkostningerne, såsom den gennemsnitlige behandlingsvarighed, patienternes vægt og spild.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab i komb. med ipilimumab	Pembrolizumab	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	7,95	6,39	1,56
Totale QALY	6,25	5,02	1,22
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: DKK 22.743		
	Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: DKK 29.010		
	Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af nivolumab i kombination med ipilimumab som mulig standardbehandling til patienter med metastatisk tyk- og endetarmskræft (mCRC) med defekt mismatch repair system eller høj mikrosatellitinstabilitet (dMMR/MSI-H) vil være ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med pembrolizumab. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne 2 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 80 patienter om året.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	dMMR/MSI-H mCRC	10
1.3	Nivolumab i kombination med ipilimumab	11
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning	12
2.2	Kliniske studier	13
2.2.1	Checkmate-8HW	14
2.2.2	Keynote-177	15
2.2.3	Checkmate-142	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	17
2.3.1	Population	17
2.3.2	Intervention	20
2.3.3	Komparator	20
2.3.4	Effektmål	20
2.4	Sammenligning af effekt	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	21
2.4.2	PFS	22
2.4.3	OS	25
2.4.4	Helbredsrelateret livskvalitet	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	29
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	30
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	31
3.1	Analyseperspektiv	31
3.2	Model	31
3.2.1	Bevægelser i modellen	34
3.2.1.1	PF til PD: Nivolumab i komb. med ipilimumab	34
3.2.1.2	PF til PD: Pembrolizumab-armen	35
3.2.1.3	PF til død	37
3.2.1.4	PD til død	39
3.2.2	Estimeret PFS- og OS-kurver, samt tid per helbredsstadie i Medicinrådets hovedanalyse	41
3.3	Behandlingsvarigheder	43
3.4	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	44
3.5	Omkostninger	46
3.5.1	Lægemiddelomkostninger	46
3.5.2	Administrationsomkostninger	48
3.5.3	Monitoreringsomkostninger	48



3.5.4	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	49
3.5.5	Efterfølgende behandlinger	50
3.5.6	Patientomkostninger	51
3.6	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	51
3.7	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	52
3.8	Resultater.....	54
3.8.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	54
3.8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	55
4.	Budgetkonsekvenser.....	58
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	58
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	58
5.	Referencer.....	60
6.	Sammensætning af fagudvalg	62
7.	Versionslog.....	63
8.	Bilag	64
8.1	Ekstrapoleringer anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.....	64
8.1.1	Bevægelsen PF til PD.....	64
8.1.2	Bevægelsen PF til død.....	67
8.1.3	Bevægelsen PD til død	67
8.2	Helbredsrelateret livskvalitet.....	70
8.3	Omkostninger	75
8.3.1	Lægemiddelomkostninger	75
8.3.2	Efterfølgende behandling	76



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 62.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>HR</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PPS:	<i>Post-progression survival</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
TDI	Relativ dosisintensitet
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTP:	<i>Time to progression</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med defekt mismatch repair system eller høj mikrosatellitinstabilitet (dMMR/MSI-H) metastatisk tyk- og endetarmskræft (mCRC) i 1.linje.

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

BMS fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. december 2024.

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

1.2 dMMR/MSI-H mCRC

Kræft i tyk- og endetarm er den tredje hyppigste kræftsygdom i Danmark. I 2023 blev 3.840 diagnosticeret med tyk- og endetarmskræft [1]. Hyppigheden stiger med alderen og de fleste tilfælde ses efter 60-årsalderen og sjældent før 40-årsalderen. Årsagen til sygdommen er ofte ukendt. Symptomerne ved tyk- og endetarmskræft manifesterer sig oftest ved ændringer i afføringsmønsteret, herunder slim og blod i afføringen, anæmi samt uforklarlige almene symptomer, heriblandt vægttab, mavesmerter og svækkelse. De uspecifikke og sene symptomer medfører, at sygdommen først opdages sent og ca. 20-30 % af patienterne har metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet, og yderligere 20 % udvikler metastatisk sygdom inden for fem år.

dMMR/MSI-H skyldes en defekt i cellens DNA mismatch repair system, som bevirker, at fejl opstået i forbindelse med DNA-syntesen ikke reparerer. Akkumulering af sådanne fejl kan føre til mutationer, som repliceres og spredes hurtigt ved celledeling. På tværs af alle stadier (I-IV) har 15 % af patienterne dMMR/MSI-H. For metastatisk sygdom er andelen 4-7 %.

Medicinrådet vurderer, at der vil være ca. 90 patienter årligt, som diagnosticeres med MSI-H/dMMR. Da ikke alle patienter kan tåle den dobbelte immunterapi, vurderer Medicinrådet, at der vil være ca. 80 patienter årligt, som er kandidater til behandlingen, såfremt det anbefales som standardbehandling.

5-års overlevelsen er for tyktarmskræft er 63 % for mænd og 65 % for kvinder og for endetarmskræft er den hhv. 66 % og 69 % for mænd og kvinder [1]. For patienter med dMMR/MSI-H mCRC, som har modtaget systemisk førstelinjebehandling uden immunterapi er den mediane overlevelse rapporteret til at være 12,8 måneder [2]. Der findes aktuelt ingen real-world data for patienter med dMMR/MSI-H mCRC, som har



modtaget immunterapi. På baggrund af data fra KN-177-studiet vurderer Medicinrådet, at den mediane overlevelse vil være ca. 6,5 år med nuværende standardbehandling [3].

1.3 Nivolumab i kombination med ipilimumab

Nivolumab i kombination med ipilimumab er indiceret til behandling af voksne patienter med dMMR/MSI-H mCRC i 1.linje.

Nivolumab og ipilimumab er immunccheckpoint-hæmmere med forskellige virkningsmekanismer. Nivolumab er et monoklonalt antistof målrettet PD-1-receptorerne (programmed death-1), og ipilimumab er et monoklonalt antistof målrettet proteinreceptoren CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein). Begge receptorer nedregulerer immunsystemet ved at forhindre, at T-cellerne aktiveres. Lægemidlerne virker ved at hæmme signaler til de to receptorer, og T-cellerne kan dermed igen genkende og angribe kræftcellerne.

Andre godkendte indikationer for nivolumab eller nivolumab i kombination med ipilimumab er ikke-småcellet lungekræft, nyrecellekræft, Hodgkin lymfom, pladecellekræft (hudkræft), urotelial kræft, spiserørskræft (esophageal squamous cell carcinoma) og melanom. Medicinrådet har vurderet følgende indikationer for kombinationsbehandlingen med nivolumab i kombination med ipilimumab:

- til behandling af patienter med ikke-resektabel lungehindekræft
- til behandling af patienter med metastatisk nyrekræft i intermediær eller dårlig prognosegruppe
- til behandling af patienter med metastatisk ikke-småcellet lungekræft.

1.4 Nuværende behandling

Det overordnede mål med behandling af dMMR/MSI-H mCRC er livsforlængelse. foruden den symptomlindrende effekt.

Ifølge de kliniske retningslinjer er nuværende standardbehandling til patienter med dMMR/MSI-H mCRC pembrolizumab [4]. Behandlingen blev godkendt af Medicinrådet i 2021 [5].



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteraturgennemgang (SLR) med henblik på at identificere relevant klinisk evidens vedrørende sammenligningen mellem nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab for patienter med dMMR/MSI-H mCRC. SLR identificerede studierne CM 8HW og KN-177. Derudover er CM 142 beskrevet, da data fra studiet er centralt i den sundhedsøkonomiske analyse.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Studiekarakteristika

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
CM8HW NCT04008030 [6,7]	Voksne patienter med localt confirmeret dMMR/MSI-H mCRC ECOG PS 0 or 1 Ingen tidligere systemisk behandling for metastatisk sygdom N=303	Kombinationsbehandling Nivolumab i komb. med ipilimumab Monobehandling: Nivolumab	Kemoterapi (FOLFOX eller FOLFIRI +/- bevacizumab eller cetuximab)	PFS målt ved BICR ved central og lokal konfirmeret MSI- H/dMMR OS, sikkerhed, livskvalitet	PFS, TTP, TTD, livskvalitet, sikkerhed
KN177 NCT02563002 [3,8]	Voksne patienter med localt confirmeret dMMR/MSI-H mCRC, stadie IV Ingen tidligere systemisk behandling for metastatisk sygdom ECOG PS 0 or 1 N=307	Pembrolizumab	Kemoterapi (FOLFOX eller FOLFIRI +/- bevacizumab eller cetuximab)	PFS målt ved BICR ved central og lokal konfirmeret MSI- H/dMMR OS, sikkerhed, livskvalitet	PFS, TTD, sikkerhed
CM142 [7]	Voksne patienter med lokal avanceret eller metastatisk dMMR/MSI-H kolorektal cancer - Tidligere behandlet med ≥1 tidligere linje kemoterapi - ECOG PS 0-1 N≈119 (afhængig af kohorte)	Nivolumab i kombination med ipilimumab Nivolumab som monobehandling	Ingen (enkeltarmet studie)	ORR (objektiv responsrate), DOR (varighed af respons), PFS, OS, sikkerhed	Data for død før progression og post- progression survival (kohorte 2 + 3)



2.2.1 Checkmate-8HW

Checkmate-8HW (CM8HW) er et fase 3, randomiseret, kontrolleret studie, der undersøger effekt og sikkerhed af nivolumab i komb. med ipilimumab, nivolumab som monoterapi, samt kemoterapi hos patienter med dMMR/MSI-H mCRC (n=839). Effekten af behandlingen blev undersøgt i forskellige behandlingslinjer, hvorfor patienterne blev stratificeret på baggrund af antal tidligere behandlingslinjer. I CheckMate-8HW-studiet var organiseret i to dele; del 1 omfattede patienter med MSI-H/dMMR mCRC uanset tidligere systemisk behandling og del 2 omfattede alene kun behandlingsnaive patienter. Relevant for denne vurdering er de behandlingsnaive patienter (n=303).

Deltagernes dMMR/MSI-H status blev først lokalt konfirmeret og derefter centralt valideret med IHC og PCR, hvoraf kun 84 % havde centralt konfirmeret dMMR/MSI-H. Yderligere skulle patienter være i performance status 0-1.

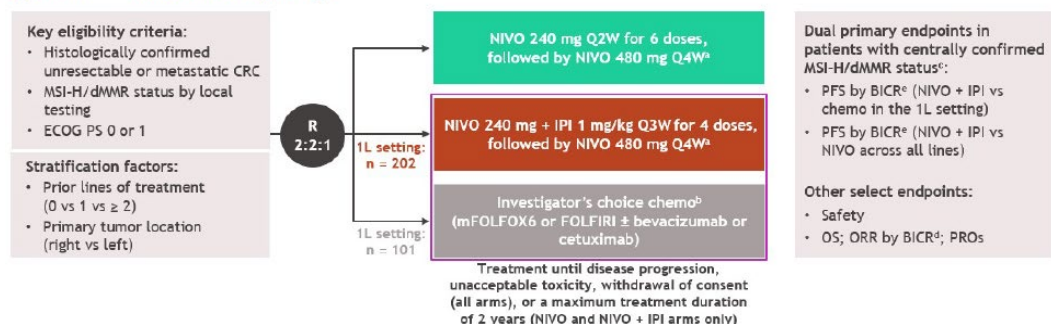
Patienterne blev de randomiseret i en ratio på 2:2:1 til at modtage nivolumab (240 mg hver 2. uge i 6 doser efterfulgt af 480 mg hver 4. uge), nivolumab (240 mg) i kombination med ipilimumab (1 mg/kg i 4 doser efterfulgt af nivolumab som monobehandling) eller kemoterapi (FOLFOX6 eller FOLFIRE eventuelt i kombination med bevacizumab eller cetuximab). Dosisreduktion var ikke tilladt.

Patienter, der blev randomiseret til kemoterapi, havde mulighed for at krydse over og efterfølgende modtage immunterapi (nivolumab eller nivolumab i komb. med ipilimumab) ved sygdomsprogression. 71 % af patienterne i kemoterapi-armen modtog immunterapi som efterfølgende behandling.

Primære effektmål var PFS målt ved BICR ved central og lokal konfirmeret MSI-H/dMMR. Sekundære effektmål var sikkerhed, samlet overlevelse, ORR og helbredsrelateret livskvalitet.

For sammenligningen af nivolumab i komb. med ipilimumab versus kemoterapi er resultaterne for PFS baseret på data-cut off pr. 12. oktober 2023. Her var minimumopfølgningstiden 6 måneder og median opfølgningstid var 32 måneder.

Figure 4. CM 8HW: study design



Figur 1. Studiedesign for CM8HW

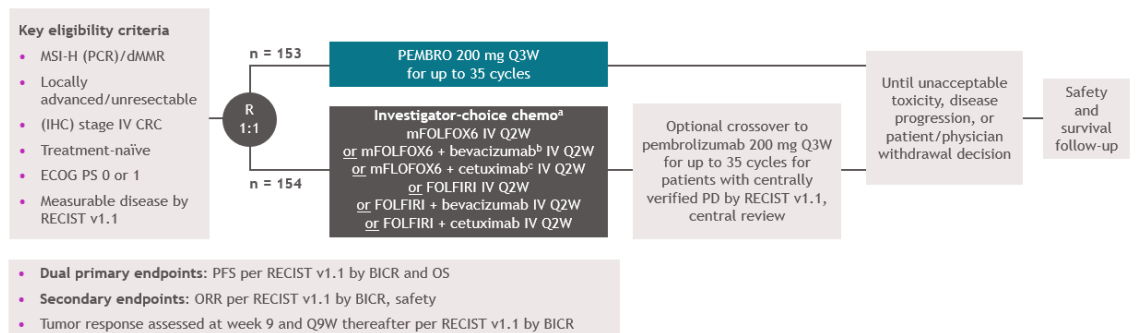


2.2.2 Keynote-177

Keynote-177 (KN177) er et randomiseret, ikke-blindet fase-3-studie, hvor effekt og sikkerhed af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi undersøges til behandling af MSI-H/dMMR mCRC i 1. linjebehandling.

Deltagerne i studiet var diagnosticeret med lokalt konfirmeret MSI-H eller dMMR, i lokalavanceret eller avanceret stadie, som var behandlingsnaive for metastatisk sygdom med performance status 0-1.

Studiet inkluderede 307 patienter, der blev randomiseret 1:1 til enten pembrolizumab (200 mg hver 3. uge) (n = 153) eller kemoterapi (n = 154). Kemoterapi kunne være mFOLFOX eller FOLFIRI eventuelt i kombination med bevacizumab eller cetuximab (Se Figur 2). Dosisreduktion for kemoterapi, bevacizumab og cetuximab var tilladt. Dosisreduktion for pembrolizumab var ikke tilladt.



^a Chosen before randomisation. ^b Bevacizumab 5 mg/kg intravenously. ^c Cetuximab 400 mg/m² over 2 hours, then 250 mg/m² intravenously over 1 hour weekly. Source: Shiu et al. (2023)⁹

Figur 2. Studiedesign for KN177

Patienter randomiseret til kemoterapi-armen kunne foretage overkrydsning til pembrolizumab-armen ved sygdomsprogression. 36 % (56 ud af 154 patienter) i kemoterapiarmen krydsede i studie til pembrolizumab efter sygdomsprogression. Derudover modtog 24 % (37 patienter) immunterapi uden for studiet, hvilket betyder, at ca. 60 % af patienterne i kemoterapi-armen krydsede over.

Studiets primære endepunkter var samlet overlevelse og PFS. Sekundære effektmål var objektiv responsrate, sikkerhed og livskvalitet.

Data cut off blev foretaget i juli 2023 med en median opfølgningstid på 73 måneder.



2.2.3 Checkmate-142

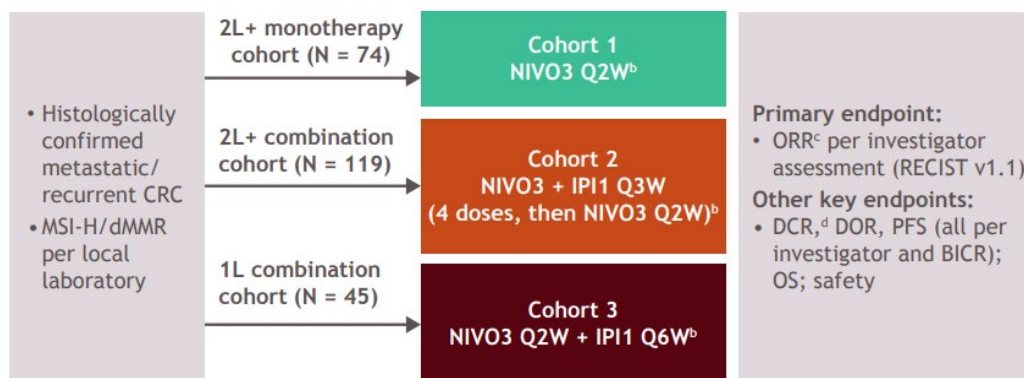
Checkmate-142 (CM142) er et ikke randomiseret fase 2 studie, som undersøger effekt og sikkerhed af nivolumab i komb. med ipilimumab i 1. og 2. linje samt nivolumab som monobehandling i 2. linje. Patienter med lokalt konfirmeret MSI-H/dMMR mCRC blev inkluderet. Deltagerne skulle være i performance status 0-1, men kunne have modtaget forskellige tidligere behandlinger alt efter hvilken kohorte de tilhørte.

I kohorte 1 blev nivolumab givet som mono behandling (3 mg/kg hver 2. uge) til patienter i 2. linje eller senere (76 % havde modtaget ≥ 2 tidligere behandlinger). I kohorte 2 fik patienterne nivolumab i komb. med ipilimumab (hhv. 3 mg/kg samt 1 mg/kg hver 3. uge i 4 doser, efterfulgt af nivolumab alene i 3 mg/kg hver 2. uge) i 2. linje eller senere og i kohorte 3 fik patienterne nivolumab i komb. med ipilimumab (3 mg/kg hver 2. uge og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uge) i 1. linje.

Studiet inkluderede 74 patienter i kohorte 1, 119 patienter i kohorte 2 og 45 patienter i kohorte 3.

Dosisreduktion var ikke tilladt, ligesom overkrydsning ved progression heller ikke var tilladt.

Primært effektmål var ORR, men sekundære effektmål blandt andet var PFS, OS og sikkerhed. Data cut off var september 2022, hvor median opfølgningstid var 64 måneder.



Figur 3. Studiedesign for CM142



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	Voksne patienter med dMMRr/MSI-H mCRC (lokalt konfirmeret).	Populationerne er i overensstemmelse med danske patienter som ville være kandidater til behandlingen	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen (lokalt konfirmeret) i CM8HW
Intervention	Nivolumab (240 mg) i komb. med ipilimumab (1 mg/kg). Behandlingen gives IV hver 3. uge i 4 doser. Derefter nivolumab som monobehandling (480 mg) hver 4. uge. Behandlingen gives til progression, uønskede bivirkninger dog max. i 2 år.	Behandling med nivolumab vil blive givet vægtbaseret op til 80 kg i dansk klinisk praksis	Samme intervention dog anvendes dosering som i dansk klinisk praksis.
Komparator	Pembrolizumab (200 mg). Behandlingen gives IV hver 3. uge i op til 35 cyklusser.	Behandlingen vil blive givet vægtbaseret op til 100 kg i dansk klinisk praksis.	Samme komparator dog anvendes dosering som i dansk klinisk praksis
Effektmål	PFS (BICR), OS, sikkerhed, helbredsrelateret livskvalitet	Effektmålene vurderes relevante for vurderingen	OS og PFS estimeret i modellen samt helbredsrelateret livskvalitet

2.3.1 Population

Baselinekarakteristik for CM8HW, CM142 og KN-177 fremgår af Tabel 3.



Tabel 3. Baselinekarakteristika for studierne CM8HW, CM142 (kohorte 2 & 3) og KN177

	CM 8HW		CM 142		KN177	
	NIVO+IPI (n = 202)	Kemo (n = 101)	2L+ NIVO+IPI (n = 119)	1L+ NIVO+IPI (n = 45)	PEMBRO (n = 153)	Kemo (n = 154)
Alder, median (range)	62 (21-86)	65 (26-87)	58 (21-88)	66 (21-85)	63 (52-73)	63 (48-72)
Køn						
Kvinde	107 (53)	56 (55.4)	49 (41)	22 (49)	82 (54)	72 (47)
Mand	95 (47)	45 (44.6)	70 (59)	23 (51)	71 (46)	82 (53)
Region						
Asia	19 (9.4)	11 (10.9)	NR	NR	22 (14)	26 (17)
US/Canada/Europe	133 (65.8)	71 (70.3)	NR	NR	109 (71) ^a	113 (73) ^a
Øvrige	50 (24.8)	19 (18.8)	NR	NR	22 (14)	15 (10)
ECOG PS 0	111 (55)	52 (51.5)	54 (45)	25 (56)	75 (49)	84 (54)
Disease stage IV at initial diagnosis	85 (42.1)	49 (48.5)	53 (45)	17 (38)	73 (48)	80 (52)
Tumour right sidedness	138 (68.3)	68 (67.3)	81 (68)	37 (82)	102 (67)	107 (69)
Sites of metastases^b						
Liver	76 (37.6)	42 (41.6)	NR	NR	71 (46)	54 (35)
Lung	44 (21.8)	25 (24.8)	NR	NR	36 (23.5)	34 (22.1)
Peritoneum	84 (41.6)	43 (42.6)	NR	NR	NR	NR
BRAF, KRAS, NRAS variant						
BRAF/KRAS/NRAS all wild-type	47 (23.3)	23 (22.8)	31 (26)	13 (29)	43 (28)	38 (25)
BRAF variant	52 (25.7)	24 (23.8)	30 (25)	17 (38)	NR	NR
KRAS or NRAS variant	43 (21.3)	21 (20.8)	44 (37)	10 (22)	33 (22)	39 (25)



	CM 8HW		CM 142		KN177	
	NIVO+IPI (n = 202)	Kemo (n = 101)	2L+ NIVO+IPI (n = 119)	1L+ NIVO+IPI (n = 45)	PEMBRO (n = 153)	Kemo (n = 154)
Unknown	55 (27.2)	31 (30.7)	14 (12)	5 (11)	42 (27)	31 (20)
Clinical history of Lynch syndrome						
Yes	22 (10.9)	17 (16.8)	NR	NR	NR	NR
No	135 (66.8)	49 (48.5)	NR	NR	NR	NR
Reported as unknown	44 (21.8)	30 (29.7)	NR	NR		

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at CM8HW og KN177 overordnet set er sammenlignelige i forhold til studiedesign og -populationer, da inklusionskriterier, komparator og effektmål er sammenlignelige i de to studier. I KN177 er primært effektmål baseret på lokalt konfirmeret dMMR/MSI-H status, mens det i CM8HW er baseret på centralt konfirmeret dMMR/MSI-H status. For at sikre sammenlignelighed, har ansøger fokuseret på den lokalt konfirmeret population i CM8HW. I CM8HW blev 303 patienter diagnosticeret med MSI-H eller dMMR mCRC baseret på lokale test, hvor 84 % blev verificeret ved den centrale test.

Der findes ingen observationelle data for danske patienter med dMMR/MSI-H mCRC, men Medicinerådet vurderer, at patientpopulationerne i de to studier overordnet er repræsentative for patienter med dMMR/MSI-H mCRC i Danmark, som vil være kandidater til modtage behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab.

Dog vurderer Medicinerådet med udgangspunkt i lokale dataudtræk, at patienter med dMMR/MSI-H mCRC er ældre end i de to studier, og estimerer en gennemsnitsalder på ca. 70 år ved behandlingsstart.

Derudover vurderer Medicinerådet, at patienter i CM142 kan sammenlignes med patienterne i CM8HW. Kohorte 2 modtog dog behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab i en senere behandlingslinje end CM8HW, hvilket kan have en betydning for effekten af behandlingen på hhv. PFS og OS. Forskellene i dosis af nivolumab og ipilimumab i hhv. CM142 (kohorte 2 + 3) og CM8HW vurderes ikke at have væsentlig betydning for den forventede effekt af behandlingerne.



2.3.2 Intervention

Nivolumab gives som intravenøs infusion i dosis af 240 mg hver 3. uge (over 30 minutter) i kombination med intravenøs infusion af ipilimumab i dosis af 1 mg/kg legemsvægt hver 3. uge (over 30 minutter) i 4 cyklusser. Derefter gives nivolumab som monobehandling i en dosis på 480 mg (over 60 minutter) hver 4. uge.

Behandlingsvarighed er indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i 2 år. Behandlingen kan ikke dosisreduceres.

Medicinrådets vurdering af intervention

Behandlingen er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, dog gives nivolumab 3 mg/kg hver 3. uge i 4. uger efterfulgt af 6 mg/kg hver 4. uge. Ved vægt over 80 kg vil der efter det første 4 uger blive anvendt fast dosis på 480 mg hver 4. uge. Den relative dosisintensitet er 100 % for både nivolumab og ipilimumab.

2.3.3 Komparator

Pembrolizumab gives IV i en dosis på 200 mg over 30 minutter hver 3. uge.

Behandlingsvarighed er indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt 35 doser.

Medicinrådets vurdering af komparator

Pembrolizumab som komparatorer i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, som dog gives 4 mg/kg hver 6. uge. Ved vægt over 100 kg anvendes fast dosis på 400 mg hver 6. uge.

35 doser er tilsvarende 2 år behandlingstid, som er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for PFS, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet fra CM8HW og KN177. Efter anmodning fra Medicinrådet har ansøger også eftersendt data vedr. OS med data-cut i september 2024 fra CM8HW. For at sikre sammenlignelighed mellem CM8HW og KN177, har ansøger fokuseret på lokal konfirmeret population i CM8HW (se afsnit 2.3.1).

Der er også indsendt data vedr. PFS og OS fra CM142.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene indsendt af ansøger er relevante. Medicinrådet er opmærksomme på, at der i populationen med lokalt konfirmeret dMMR/MSI-H status er inkluderet patienter, hvis status ikke kunne bekræftes i den centrale analyse. Dette forventes at medføre inklusion af patienter med en dårligere prognose. Medicinrådet vurderer dog, at det ikke vil have væsentlig indflydelse på resultaterne.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning af nivolumab i komb. med ipilimumab mod pembrolizumab, da der ikke findes direkte sammenlignende studier for effektmålet PFS. For de øvrige effektmål bygger vurderingen på en naiv sammenligning (OS, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet).

Den indirekte sammenligning er en *matching adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse. Da der foreligger en fælles komparator i de to studier CM8HW og KN177, har ansøger udført en forankret MAIC-analyse. Formålet med en MAIC-analyse er at justere for forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne påvirke effekten af interventionen (effektmodifikatorer). Analysen forudsætter, at der er data på individniveau tilgængeligt fra det ene studie, samt aggregerede data fra det andet studie. I dette tilfælde er der individdata fra CM8HW samt aggregerede data fra KN177.

Den forankrede MAIC-analyse er matchet på alder, performance status, tumorvariant (BRAF/KRAS/NRAS), lokation af primær tumor (højre, venstre), levermetastase (ja/nej), lungemetastase (ja/nej) og region (Asien, USA/Canada/Europa, øvrige). Ansøger afviser at bruge den forankrede MAIC-analyse, da KM-kurverne for den fælles komparator efter matching ikke er tilstrækkelig ens. Ansøger vælger derfor at udføre en uforankret MAIC-analyse, hvor der yderligere skal justeres for prognostiske variable, herunder tidligere kemoterapi og tidspunkt for metastasering (synkron/metakron metastasering). Propensity score vægtene rangerede fra 0-3,8 og matchingen resulterede i, at patientpopulationen i CM8HW blev reduceret fra N= 202 til en effektiv stikprøvestørrelse (ESS) på N= [redacted] (68 % af den uvægtede population).

Yderligere vurderer ansøger, at antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, og vælger derfor at estimere PFS ved hjælp af parametriske overlevelseshedsmødelles. Ansøger tester 7 parametriske mødelles for PFS ud fra den uforankrede MAIC-analyse, der ikke er justeret for baggrundsødeligheden i UK og vælger kurven med det bedste statistiske og visuelle fit (AIC, BIC). Ud fra de fittede PFS-kurver (generaliseret gamma i begge behandlingsarme) udregnes en tidsvarierende hazard ratio (HR).

Medicinrådet vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den uforankrede MAIC-analyse kan ligge til grund for vurderingen og at de medtagne parametre er klinisk relevante.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers indirekte sammenligning med brugen af tidsvarierende HRs kan ligge til grund for vurderingen af effekt af nivolumab i komb. med ipilimumab på PFS. Medicinrådet vurderer dog kun at det i den kliniske gennemgang er relevant at kigge på de tidsafhængige HRs indenfor den tidsramme, hvor der er observeret studiedata for begge studier. Medicinrådet har derfor opfordret ansøger til



kun at inkludere disse data i den kliniske gennemgang, hvilket ansøger ikke har efterlevet.

Medicinerådet vurderer også, at sammenligningen for de øvrige effektmål kan baseres på en naiv sammenligning (OS, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet).

2.4.2 PFS

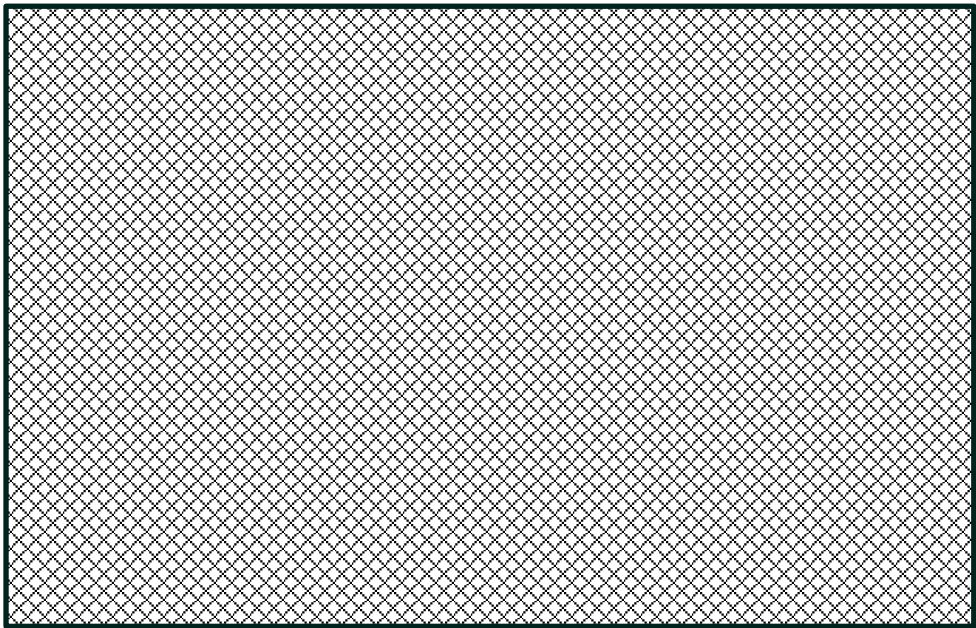
Resultater fra de individuelle studier

Ved seneste data-cut for CM8-HW (median opfølgningstid på 32 måneder) var PFS-raten ved 2 år 63 %, mens den er aflæst på grafen til ca. 50 % ved 2 år i KN177 (median opfølgningstid på 73 måneder), se Tabel 4 og Figur 5. Opfølgningstiden i KN177 er væsentlig længere.

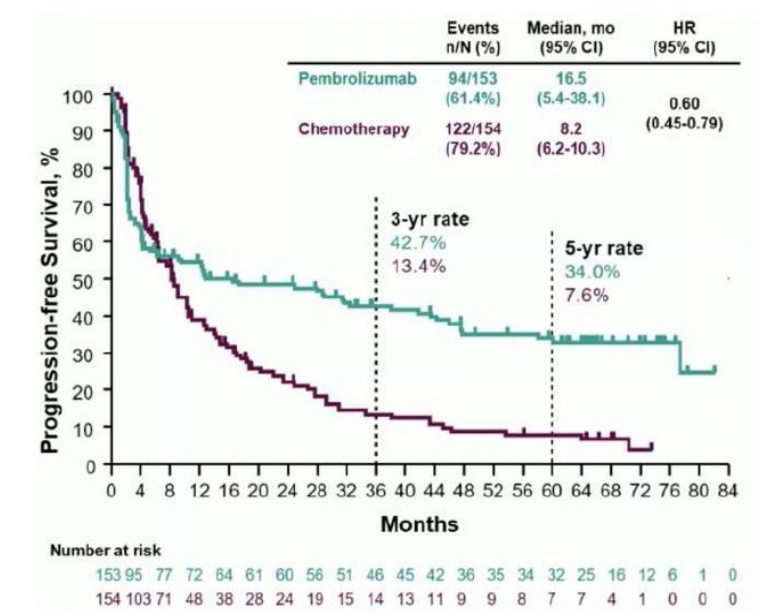
Kaplan-Meier-kurverne for PFS fra seneste data-cut fra hhv. CM8HW og KN177 fremgår af Figur 4 og Figur 5.

Tabel 4. Resultater for PFS (lokalt konfirmeret) for CM8HW og KN177

	Effektmål	Opfølgnings- tid	Hændelser	Rate	Median (måneder)	HR (95 % CI)
CM- 8HW	Nivo+ipi	32 mdr.	■	■	■	■
	Kemo		■	■	■	
KN-177	Pembro	73 mdr.	94/153 (61.4)	v. 3 år: 43 %	16,5 (5,4- 38,1)	0,60 (0,45-0,79)
	Kemo		122/154 (79.2)	v. 3 år: 13 %	8,2 (6,2- 10,3)	



Figur 4. PFS (lokalt konfirmeret) for CM8HW (median opfølgningstid: 32 mdr.)



Note: Time from randomisation to first disease progression, as assessed by central review according to RECIST, v1.1, or death from any cause. Source: Shiu et al. (2023)⁵⁸

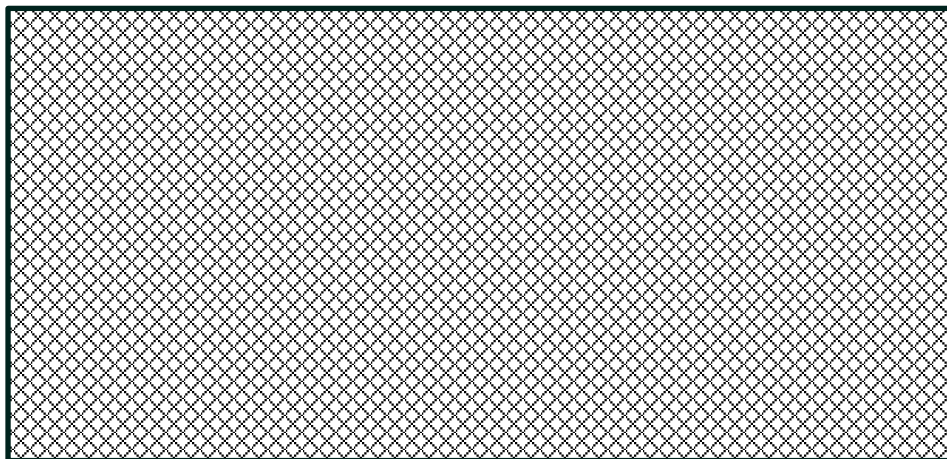
Figur 5. PFS (lokalt konfirmeret) for KN-177 (median opfølgningstid: 73 mdr.)



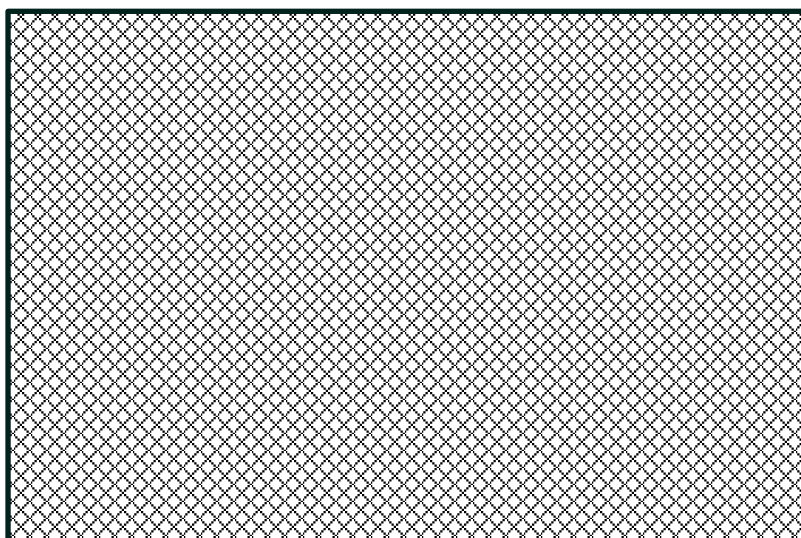
PFS – resultater fra uforankret MAIC-analyse

Under antagelse om proportionale hazards fås en ujusteret HR for PFS

mens den justerede uforankret MAIC-analyse viste en HR på . Figur 5 viser KM-data fra hhv. CM8HW og KN177, samt de fittede PFS-kurver som ansøger har valgt at anvende (generaliseret gamma for både nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab pga. af det bedste statistiske fit). Figur 7 viser de tidsvarierende HRs. Den tidsvarierende HR var ved tiden 0 måneder, 12 måneder og 24 måneder hhv.



Figur 6. PFS KM-data fra hhv. Checkmate 8-HW og KN-177, samt de fittede PFS-kurver (grå boks markerer, at data efter endt opfølgningstid i studierne gør at grafen ikke længere er relevant)



Figur 7. Tidsvarierende HR for PFS for nivolumab i komb. med ipilimumab over for pembrolizumab (grå boks markerer, at data efter endt opfølgningstid i studierne gør, at grafen ikke længere er relevant)



Medicinerådets vurdering af PFS

Resultaterne fra Checkmate 8HW viser, at nivolumab i komb. med ipilimumab forlænger tiden til progression sammenlignet med kemoterapi. Ligeledes viser resultaterne fra KN177, at pembrolizumab forlænger tiden til progression sammenlignet med kemoterapi og der ses en tendens til et plateau ved omkring 4 år, hvilket indikerer en langvarig periode uden progression eller potentiel helbredelse hos nogle patienter. Data fra CM8HW er for umodne til at kunne vurdere om nivolumab i komb. med ipilimumab vil medføre samme tendens, men med udgangspunkt i de foreløbige data og kombinationsbehandlingsens virkningsmekanisme, herunder synergistisk effekt ved at kombinere to immunterapier, forventes et lignende plateau for nivolumab i komb. med ipilimumab.

2.4.3 OS

Resultater fra de individuelle studier

Ved seneste data-cut for Checkmate 8-HW (median opfølgningstid på [redacted] måneder) var hændelsesraten [redacted] for patienter behandlet med nivolumab i komb. med ipilimumab. [redacted] og HR var [redacted], se Tabel 5 og Figur 8.

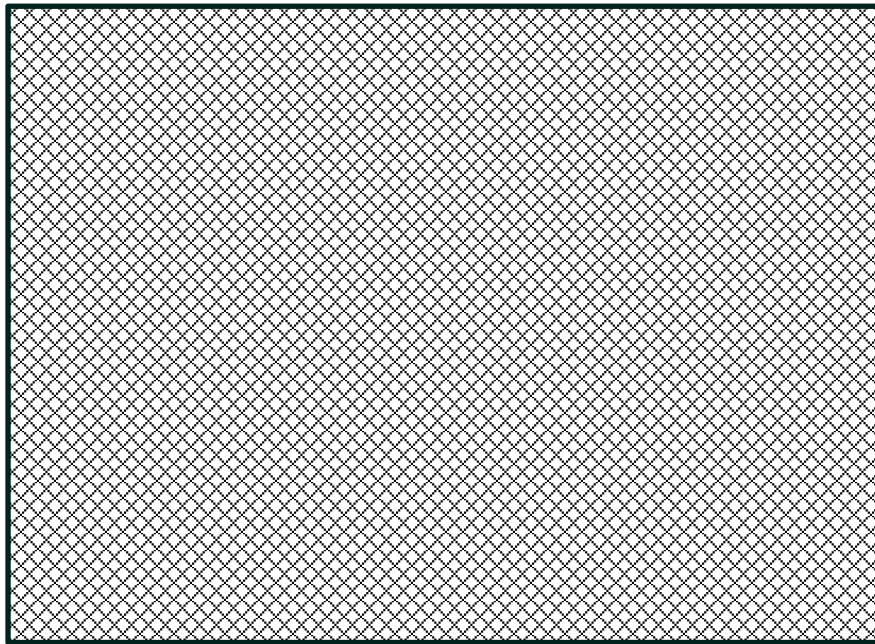
Efter 73 måneders opfølgningstid i KN177 var medianen 77,5 mdr. i pembrolizumab-armen og en HR på 0,73 (95 % CI: 0,53; 0,99). Medianen for kemoterapi-armen var sammenlignelig i CM8HW og KN177 (Tabel 5).

I samme population i CM8HW er nivolumab i komb. med ipilimumab sammenlignet med nivolumab monobehandling, som kan betragtes som ligestillet med pembrolizumab. Figur 10 viser

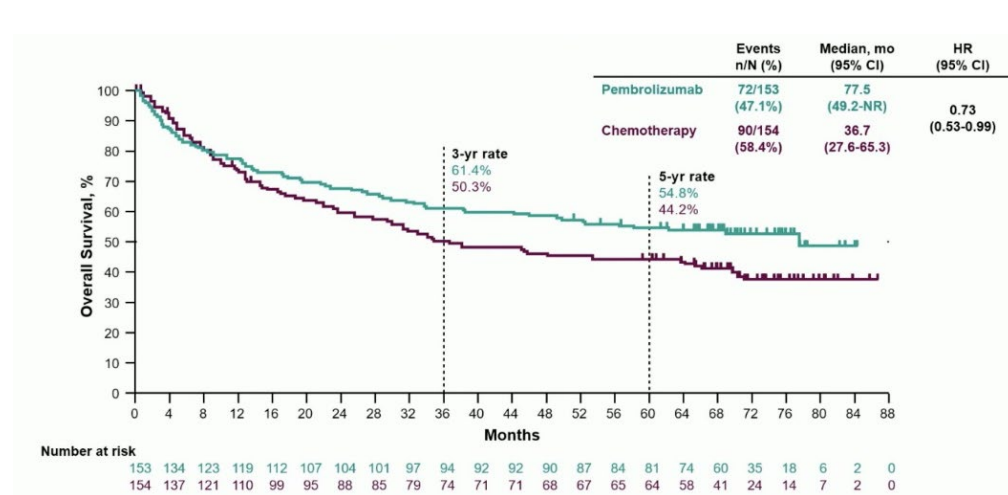


Tabel 5. Resultater fra de individuelle studier

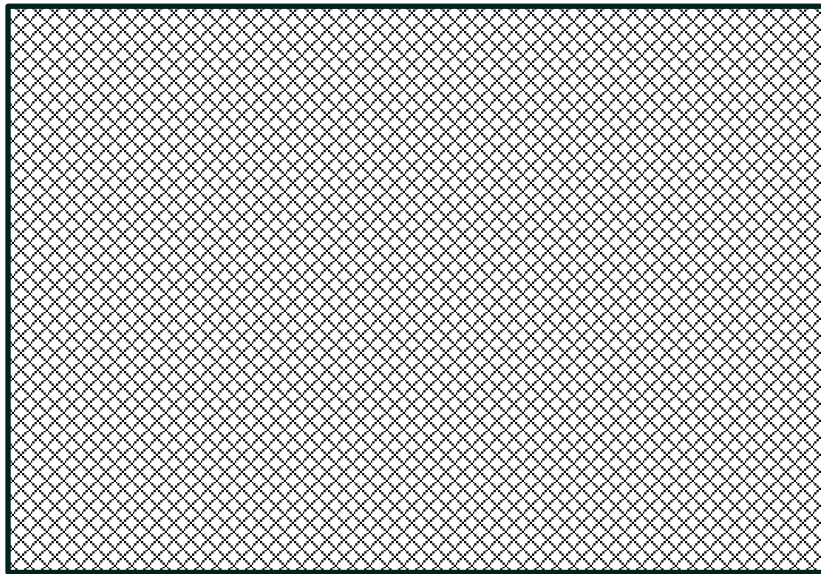
Studie	Behandlingsarm	Opfølgningstid	Hændelser	Rate	Median (måneder)	HR (95 % CI)
CM8HW	Nivo+ipi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Kemo		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Nivolumab, mono	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KN177	Pembro	73,3 mdr.	72/153 (47 %)	v. 5 år: 54,8 %	77,5 (49,2; NR)	0,73 (0,53; 0,99)
	Kemo		90/154 (58 %)	v. 5 år: 44,2 %	36,7 (27,6; 65,3)	



Figur 8. OS-kurver fra CM-8HW (median opfølgningstid: XXXXXXXXXX)



Figur 9. OS-kurver fra KN177 (median opfølgningstid: 73 mdr.)



Figur 10. OS-kurver for CM8HW sammenlignet med nivolumab som monobehandling (median opfølgningstid: [redacted].)

Medicinrådets vurdering af OS

Resultaterne fra Checkmate 8HW viser, at nivolumab i komb. med ipilimumab forlænger overlevelsen sammenlignet med kemoterapi.

På baggrund af den naive sammenligning, indikerer data, at nivolumab i komb. med ipilimumab kan forlænge overlevelsen sammenlignet med immunterapi som monobehandling med enten pembrolizumab og nivolumab. Vurderingen bygger alene på en naiv sammenligning og med kort opfølgningstid taget patienternes prognose i betragtning og er derfor forbundet med væsentlig usikkerhed.

2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet

I både CM8HW og KN177 blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) vurderet ved hjælp af de validerede spørgeskemaer: EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L. Disse spørgeskemaer blev anvendt til at måle udviklingen i patienternes oplevede livskvalitet og helbredstilstand over tid. Resultaterne blev analyseret som ændringer fra baseline ved hjælp af mixed model for repeated measures (MMRM), og resultaterne blev rapporteret som least squares mean (LSM) forskelle med 95 % konfidensintervaller. Vurderingen af helbredsrelateret livskvalitet bygger på en naiv sammenligning af data fra CM8HW og KN177.

Nivolumab i komb. med ipilimumab

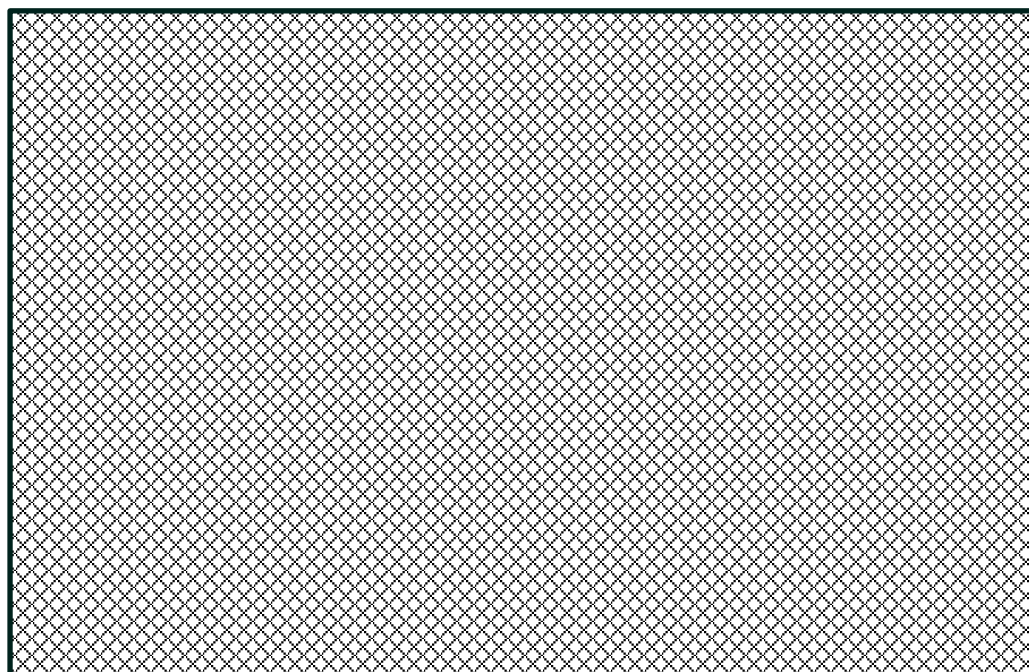
Besvarelserne blev indsamlet før dag 1 af hver behandlingscyklus i cyklus 1 til 3 (cyklus 1 + 2 = 6 uger og cyklus 3 = 4 uger) og herefter hver anden cyklus (hver 8. uge), samt ved *follow-up* besøg 1 og 2 og efterfølgende hver 3. måned ifm. overlevelses *follow-up*. De rapporterede resultater er baseret på en databaselås fra november 2023, hvor median opfølgningstid var 31,5 måneder.



I CM8HW blev HRQoL-data indsamlet ved uge 21 blandt patienter som modtog 1. linjebehandling (n = 255). Nivolumab i komb. med ipilimumab viste en signifikant forbedring i global helbredsstatus/livskvalitet (GHS/QoL) sammenlignet med kemoterapi (LSM-forskel: 10,6; 95 % CI: 4,8-16,4; p < 0,001). Der blev også observeret forbedringer i EQ-5D-3L VAS (6,8 point; p = 0,021), mens forskellen i utility-indeks (0,055; p = 0,094) ikke nåede statistisk signifikans.

Tabel 6. LSM fra baseline til uge 21 i helbredsrelateret livskvalitet for nivolumab i komb. med ipilimumab.

	Nivolumab i komb. ipilimumab		Kemoterapi		Forskel	
	N	LSM (95 % CI)	N	LSM (95 % CI)	LSM (95 % CI)	p-værdi
GHS/QoL	120	9,0	30	−1,6	10,6	< 0,001
EQ-5D-3L VAS	117	■	■	2,4	6,8	0,021
EQ-5D-3L utility index	118	■	■	0,43	0,055	0,094



Figur 11. EQ-5D-3L VAS for nivolumab i komb. med ipilimumab.



Pembrolizumab

I KN177 blev HRQoL målt ved uge 18. Pembrolizumab viste en forbedring i GHS/QoL med en LSM-forskel på 8,96 point (95 % CI: 4,24-13,69; $p = 0,0002$) sammenlignet med kemoterapi. For EQ-5D-3L VAS og utility-indeks blev der også observeret statistisk signifikante forbedringer (VAS: 7,38 point; $p = 0,0016$ og utility-indeks: 0,05; $p = 0,031$)

Tabel 7. LSM fra baseline til uge 18 i helbredsrelateret livskvalitet for pembrolizumab

Pembrolizumab			Kemoterapi		Forskel	
	N	LSM (95 % CI)	N	LSM (95 % CI)	LSM (95 % CI)	p-værdi
GHS/QoL	151	3,33	141	-5,63	8,96	0,0002
EQ-5D-3L VAS	151	4,5	141	-2,88	7,38 (2,82; 11,93)	0,0016
EQ-5D-3L utility index	151	0,04	141	-0,01	0,05 (0,00; 0,10)	0,031

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Selvom en direkte sammenligning mellem behandlingerne ikke er mulig på grund af forskelle i studiedesign og måletidspunkter, viser begge studier, at immunterapi med enten nivolumab i komb. med ipilimumab eller pembrolizumab er forbundet med en klinisk relevante forbedringer i patienternes livskvalitet sammenlignet med kemoterapi. Medicinerådet vurderer, at livskvaliteten mellem nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab er sammenlignelig.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Vurderingen af sikkerhed er baseret på en naiv sammenligning mellem CM8HW og KN177. Median opfølgningstid er hhv. 31,5 måneder i CM8HW og 44,5 måneder i KN177.

Sikkerhedsparameter	Pembrolizumab (n=152)	Kemo (n=143)	Nivolumab i komb. med ipilimumab (n=200)	Kemoterapi (n=88)
TRAEs (alle grader)	80 %	99 %	80 %	94 %
TRAEs grad ≥ 3	22 %	66 %	23 %	48 %
Behandlingsophør pga. TRAEs	10 %	32 %	16 %	7 %
Behandlingsrelaterede dødsfald	0 %	1 %	1 %	0 %



Nivolumab i komb. med ipilimumab

Behandlingsrelaterede bivirkninger (TRAEs) af grad 3–4 forekom mindre hyppigt blandt patienter som modtog nivolumab i komb. med ipilimumab sammenlignet med kemoterapi (48 %). Desuden var der færre behandlingsophør pga. bivirkninger (16 % versus 7 %). To behandlingsrelaterede dødsfald (1 %) blev rapporteret i interventionsgruppen (myokarditis og pneumonitis).

Typen af bivirkninger varierer hvor immunrelaterede bivirkninger som hypothyreose og binyrebarkinsufficiens kun forekom i nivolumab i komb. med ipilimumab-gruppen. Gastrointestinale bivirkninger (som diarré, kvalme, nedsat appetit) var mere udtalte ved kemoterapi. Træthed og asteni var hyppige i begge grupper, men også mest udtalt ved kemoterapi.

Samlet set var sikkerhedsprofilen for nivolumab i komb. med ipilimumab håndterbar og konsistent med tidligere kliniske erfaringer.

Pembrolizumab

Behandlingsrelaterede bivirkninger (TRAEs) af grad 3–4 forekom mindre hyppigt blandt patienter som modtog pembrolizumab (22 %) end blandt patienter som modtog kemoterapi (66 %). Desuden var der færre behandlingsophør pga. bivirkninger (10 % versus 32 %). Grad ≥ 3 immunrelaterede bivirkninger forekom blandt 9 % af patienter i pembrolizumab-armen.

Forekomsten af immunrelaterede bivirkninger er dog sammenlignelig med andre studier, og der er ikke observeret nye typer i KN-177.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

For både nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab er der risiko for udvikling af immunrelaterede bivirkninger, bl.a. colitis, hepatitis og stofskifteproblemer, der kan være irreversible. Behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab er forbundet med flere immunrelaterede bivirkninger og lidt højere frekvens af behandlingsophør sammenlignet med behandling med pembrolizumab. Forekomsten af immunrelaterede bivirkninger er dog sammenlignelig med andre studier, og der er ikke observeret nye typer af bivirkninger.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den primære kilde til usikkerhed vedr. den kliniske effekt er umodne data for PFS og OS, da patienterne i CM8HW ikke er fulgt længe nok taget deres prognose i betragtning.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab sammenlignet med pembrolizumab.

Analysen er baseret på data for tid til progression (TTP), helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed fra CM8HW samt en tidsvarierende hazard ratio baseret på PFS-data fra de to studier CM 8HW og KN-177. Derudover anvendes data for død før progression og post-progressionsoverlevelse (PPS) fra CM142. Der benyttes ikke data for samlet overlevelse (OS) fra de to studier og både PFS og OS modelleres indirekte i modellen. Kaplan-Meier-kurver for PFS- og OS-data er beskrevet i hhv. afsnit 2.4.2 og 2.4.3, mens Kaplan-Meier-kurver for TTP og PPS fremgår af Figur 19 i bilag 8.1.1 og Figur 29 i bilag 8.1.2.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udført med et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger og effekter er diskonteret med en årlig rate på 3,5 % efter det første år.

Ansøger antager, at patienterne i gennemsnit er 60,9 år, når de opstarter behandlingen, hvilket svarer til den gennemsnitlige alder ved studiestart i CM8HW-studiet og anvender en tidshorisont på 40 år.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Som beskrevet i afsnit 2.3.1 vurderer Medicinerådet, at danske patienter med dMMR/MSI-H mCRC i gennemsnit er omkring 70 år ved behandlingsstart.

Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrunds dødelighed i de estimerede kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere alder. Effektestimater som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er primært estimeret på baggrund af data fra CM8HW, hvor patienterne i gennemsnit var 60,9 år ved studiestart. Som det fremgår af afsnit 2.3.1, forventer Medicinerådet ikke, at den højere alder vil påvirke overførbareheden af effektdata fra CM8HW-studiet til dansk klinisk praksis.

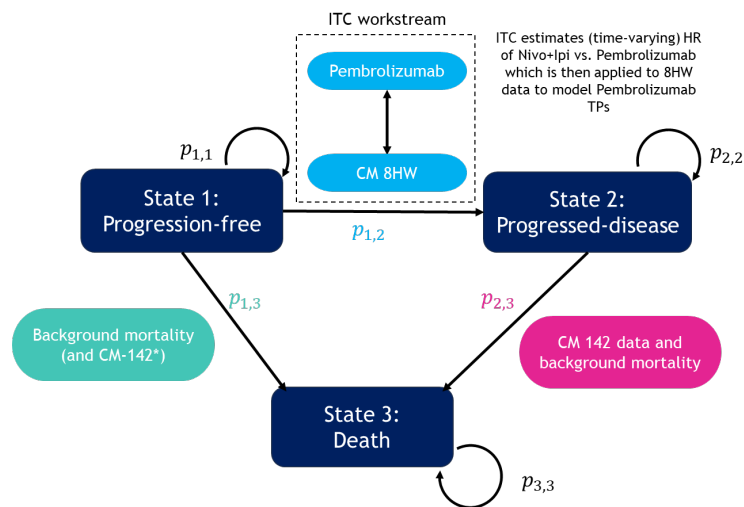
Medicinerådet ændrer tidshorisonten til 30 år, men anvender ansøgers øvrige antagelser om analyseperspektiv.

3.2 Model

Ansøger har anvendt en semi-Markov model til at estimere effekten og omkostningerne forbundet med behandling med hhv. nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab. En semi-Markov model tillader, i modsætning til en traditionel Markov-model, at sandsynligheden for at bevæge sig mellem stadierne i modellen kan variere over tid. Modellen har en cykluslængde på 28 dage, og ansøger benytter halvcykluskorrektion (*half-cycle correction*).



Strukturen i den sundhedsøkonomiske model er illustreret i Figur 12.



Figur 12. Modelstruktur i ansøgers sundhedsøkonomiske model med de tre helbredsstadier: progressionsfri sygdom (PF), progredieret sygdom (PD) og død

Der indgår i alt tre helbredsstadier i modellen. Disse er:

- **Progressionsfri sygdom (PF):** Patienterne er ikke progredieret. Alle patienter starter i PF-stadiet, hvor de initialt modtager behandling med enten nivolumab i komb. med ipilimumab eller pembrolizumab. I hver af modellens cyklusser kan patienterne enten forblive i PF-stadiet, opleve progression eller død.
- **Progredieret sygdom (PD):** Progression er identificeret hos patienterne og anden linjebehandling påbegyndes hos en andel af patienterne.
- **Død.**

Som det fremgår af Figur 12 starter alle patienter i PF-stadiet og bevæger sig over tid til helbredsstadiet PD og/eller det absorberende stadie død. Patienternes bevægelser mellem de forskellige helbredstilstande modelleres ud fra transitionssandsynligheder pba. ekstrapolerede forløbsdata, se Tabel 8. Ansøger antager, at transitionssandsynlighederne afhænger af, hvor længe patienterne har tilbragt i et stadie (*sojourn time*) og ikke patienternes samlede tid tilbragt i modellen. Da alle patienter starter i PF-stadiet, vil patienternes samlede tid tilbragt i modellen være lig deres *sojourn time* i PF-stadiet. Det betyder at antagelsen kun har betydning for transitionssandsynlighederne i PD-stadiet, se afsnit 3.2.1.4. Bevægelserne og det bagvedliggende datagrundlag gennemgås mere detaljeret i afsnit 3.2.1.



Tabel 8. Bevægelser og datagrundlaget som anvendes i den sundhedsøkonomiske model

Bevægelse	Datagrundlag
PF → PD [$p_{1,2}$]	<i>Nivolumab i komb. med ipilimumab-armen:</i> Transitionssandsynligheden for at patienterne bevæger sig fra PF- til PD-stadiet er estimeret på baggrund af TTP-data fra CM8HW-studiet. <i>Pembrolizumab-armen:</i> Transitionssandsynligheden for at patienten bevæger sig fra PF- til PD-stadiet er estimeret på baggrund af den valgte ekstrapolationsmodel for nivolumab i komb. med ipilimumab-armen og en tidsvarierende HR baseret på PFS-data fra de to studier CM8HW [6] og KN177 [3].
PF → Død [$p_{1,3}$]	<i>Begge behandlingsarme:</i> Transitionssandsynligheden for at patienterne bevæger sig fra PF-stadiet til død er i Medicinrådets hovedanalyse baseret på data for død før progression fra CM142-studiet [7] som korrigeres for baggrunds dødelighed i den danske befolkning.
PF → PF [$p_{1,1}$]	<i>Begge behandlingsarme:</i> Andelen som hverken er progredieret eller døde i en given cyklus ($1 - p_{1,2} - p_{1,3}$)
PD → Død [$p_{2,3}$]	<i>Begge behandlingsarme:</i> Transitionssandsynligheden for at patienten bevæger sig fra PD-stadiet til død antages at være den samme for de to arme og er estimeret på baggrund af post-progressionsoverlevelse (PPS)-data fra CM142-studiet [7], som korrigeres for baggrunds dødelighed i den danske befolkning.
PD → PD [$p_{2,2}$]	<i>Begge behandlingsarme:</i> Andel af de progredierede, som ikke dør i en given cyklus ($1 - p_{2,3}$)
Død [$p_{3,3}$]	Det absorberende stadie død ($p_{3,3} = 1$)

Ansøgers overvejelser om modelvalg og modelstruktur

Ansøger argumenterer for, at det er relevant at anvende en semi-Markov-model end en *partitioned survival* model, når OS-data ikke er tilgængeligt (eller er umodent) og der anvendes eksternt data til at modellere post-progressionsoverlevelse.

Herudover argumenterer ansøger for, at PFS kan bruges som surrogat for OS hos patienter med MSI-H/dMMR mCRC, som har modtaget immunterapi, da der i en post-hoc analyse i CM142-studiet blev vist en korrelation mellem PFS og OS (Spearman's rho på mellem 0,83 og 0,92 afhængig af kohorte) [9].

Medicinrådets vurdering af modelvalg og modelstruktur

Medicinrådet vurderer overordnet, at ansøgers model og datagrundlag kan danne grundlag for vurderingen, men bemærker, at der er grundlæggende strukturelle usikkerheder ved ansøgers model og modelstruktur.



Den grundlæggende strukturelle usikkerhed der relaterer sig til ansøgers modelvalg, er at OS-data fra CM8HW- eller KN117-studiet ikke anvendes direkte i modellen. I stedet modelleres OS indirekte på baggrund af de øvrige bevægelser i modellen og på baggrund af eksternt data. Herved antages der i modellen at være en sammenhæng mellem effektmålene, så en TTP-gevinst overføres til OS-gevinst. Ansøger har ikke vist, at der er en korrelationen mellem TTP og OS. Ansøger har udført et mindre post-hoc studie, som har undersøgt korrelationen mellem PFS og OS i en sammenlignelig patientpopulation, som har modtaget sammenlignelig behandling (se ovenfor), hvilket indikerer, at der er en sammenhæng mellem PFS og OS i patientpopulationen. Desuden har virksomheden forelagt Medicinrådet OS-data fra CM8HW, se afsnit 2.4.3.

Den grundlæggende strukturelle usikkerhed der relaterer sig til modelstrukturen, er at transitionssandsynligheden fra PF til PF ($p_{1,1}$) ikke estimeres direkte på baggrund af ekstrapoleret PFS-data fra hhv. CM8HW- eller KN117-studiet. Ved at anvende PFS direkte kunne omfanget af antagelser, som transitionssandsynligheden fra PF til PD ($p_{1,2}$) bygger på mindskes og fx kunne antagelserne vedr. PFS-justeringen med baggrunds dødeligheden i UK og tidvarierende HR'er undværes. Det er Medicinrådets vurdering, at en sådan modelstruktur ville have reduceret den strukturelle usikkerhed i modellen og ville have givet en mere simpel modelstruktur.

3.2.1 Bevægelser i modellen

I det følgende gennemgås hver enkelt bevægelse i modellen, samt Medicinrådets vurdering af disse. Som beskrevet tidligere, modelleres hverken PFS eller OS direkte i modellen, men modelleres pba. en række antagelserne, som er beskrevet i de følgende afsnit. De modellerede PFS- og OS-kurver, samt de gennemsnitlige tider i de enkelte helbredsstadier fremgår af afsnit 3.2.2. I samme afsnit beskrives også Medicinrådets vurdering af disse outputs.

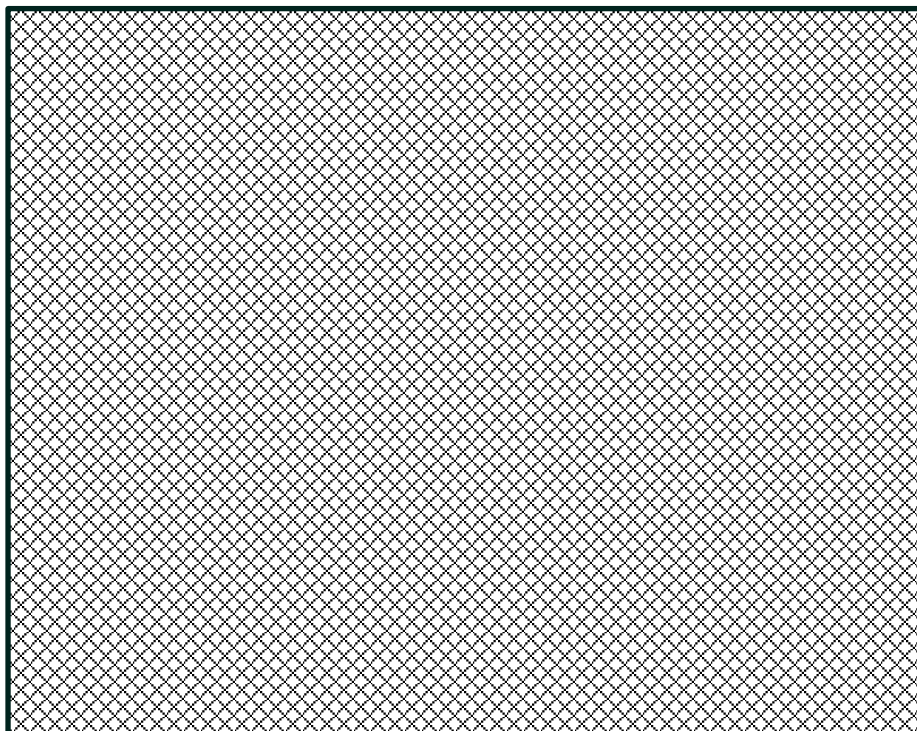
3.2.1.1 PF til PD: Nivolumab i komb. med ipilimumab

Til at estimere bevægelsen fra PF til PD for nivolumab i komb. med ipilimumab ekstrapolerer ansøger det observerede TTP-data fra nivolumab i komb. med ipilimumab-armen i CM8HW-studiet. TTP-data fra dette studie fremgår af Figur 19 og i bilag 8.1.1. TTP er defineret som tiden til sygdomsprogression, hvor dødsfald ikke betragtes som en hændelse. Det betyder, at patienter, der dør før progression, censureres ved død og dermed ikke tælles med.

Til at ekstrapolere det observerede TTP-data fra CM8HW for nivolumab i komb. med ipilimumab har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger og vælger på



baggrund af statistisk og visuelt fit at anvende den generaliserede gamma-fordeling, se Figur 13.



Figur 13. Den observerede TTP-kurver fra CM8HW, samt de ekstrapolerede TTP-kurver for nivolumab i komb. med ipilimumab

Medicinrådets vurdering af overgangen fra PF til PD: Nivolumab i komb. med ipilimumab

Medicinrådet anvender, som ansøger den generaliserede gamma-fordeling til at ekstrapolere TTP-data for nivolumab i komb. med ipilimumab. Dettens skyldes, at Medicinrådet, på baggrund af KM-data for PFS i pembrolizumab-armen i KN-177, vurderer, at det er klinisk plausibelt og forventningen til PFS-effekten af nivolumab i komb. med ipilimumab, at PFS-kurven vil danne en form for plateau fra omkring år 4 og at patienterne herefter vil progredierte langsommere end i de første år. Da de fleste hændelser i PFS var progression i CM142 (kohorte 2+3), vurderer Medicinrådet at det er rimeligt at antage, at man vil se samme tendens for TTP-kurven, se Figur 20 og bilag 8.1.1.

Der er dog usikkert, om plateauet vil ligge lavere, da data er relativt umodent, og der udføres derfor en følsomhedsanalyse med en log-normalfordeling, der giver et lavere plateau, se Figur 13.

3.2.1.2 PF til PD: Pembrolizumab-armen

Da der ikke er TTP-data tilgængelig fra KN117 modellerer ansøger TTP-kurven for pembrolizumab-armen på baggrund af en tidsvarierende HR mellem PFS-kurverne for nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab og den valgte



ekstrapolationsmodel for TTP for nivolumab i komb. med ipilimumab-armen. Ansøger anvender en tidsvarierende HR, da det ikke vurderes, at der er proportionale hazards mellem PFS-kurverne for nivolumab i komb. med ipilimumab- og pembrolizumab-amen i hhv. i CM8HW og KN177 og antager på denne baggrund at der heller ikke vil være proportionale hazards mellem TTP.

Til at estimere den tidsvarierende HR, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, anvender ansøger PFS-kurverne fra den uforankrede MAIC-analyse, hvori der er anvendt data fra hhv. CM8HW og KN177. For at tage højde for, at transitionssandsynligheden fra PF til PD kun skal indeholde sandsynligheden for at en patient oplever progression, justeres PFS-kurverne fra MAIC-analysen yderligere for baggrunds dødeligheden i UK vha. *additive hazards/relative survival* metoden og standsurv-pakken i R [10].

Ansøger antager, at de ekstrapolerede PFS-kurver fra MAIC-analysen, som er justeret for baggrunds dødeligheden i UK, vil have et tilsvarende forløb, som de ekstrapolerede PFS-kurver fra MAIC-analysen, der ikke er justeret for baggrunds dødeligheden og der anvendes derfor de samme parametriske fordelinger dvs. en generaliseret gamma-fordeling i begge behandlingsarme.

Kurverne, som anvendes til at estimere den tidsvarierende HR og indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, fremgår af Figur 23 i bilag 8.1.1. Ansøger antager, at den tidsvarierende HR for PFS, justeret for baggrunds dødeligheden i UK, vil være den samme, som den tidsvarierende HR for TTP. De forskellige mulige tidsvarierende HR'er for PFS, justeret for baggrunds dødeligheden i UK, mellem nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab fremgår af Figur 24 i bilag 8.1.1. Idet ansøger anvender den generaliserede gamma-fordelingen i begge behandlingsarme, antager ansøger, at HR'en vil falde monotont fra 1 i første cyklus i modellen frem til ca. år 1, hvorefter HR'en vil ligge på ca. 0,5 i resten af modellens tidshorisont. Denne HR for TTP medfører en HR for den modellerede PFS på ca. 0,7 efter 10 år i ansøgers hovedanalyse.

For at estimere hazardraten for at patienter i pembrolizumab-armen bevæger sig fra PF til PD ganges hazardraten for nivolumab i komb. med ipilimumab-armen med den tidsvarierende HR for nivolumab i komb. med ipilimumab vs. pembrolizumab. Herefter konverteres hazardraten for pembrolizumab til en 28-dages transitionssandsynlighed.

Medicinrådets vurdering af overgangen fra PF til PD: Pembrolizumab

Ansøgers tilgang til justering for død i PFS-kurverne indeholder en antagelse om, at mortaliteten for død før progression svarer til baggrundsbefolkningens mortalitet i UK. Da Medicinrådet ikke vurderer at dette er klinisk plausibelt, vil denne justering medfører bias af estimerterne. Det er ikke muligt at bestemme retningen på denne bias, men forventes ikke at være en væsentlig usikkerhed ift. resultatet af analysen.

Det har ikke været muligt for Medicinrådet at validere om PFS-kurverne fra MAIC-analysen efter justeringen for baggrunds dødeligheden i UK vil have samme parametriske fordeling som de ujusterede PFS-kurver. Det har herudover ikke været muligt at vurdere om den tidsvarierende HR, som estimeres pba. de korrigerede PFS-kurver, vil være sammenlignelige med den, som der vil være mellem TTP-kurverne i hhv. CM8HW og KN177.



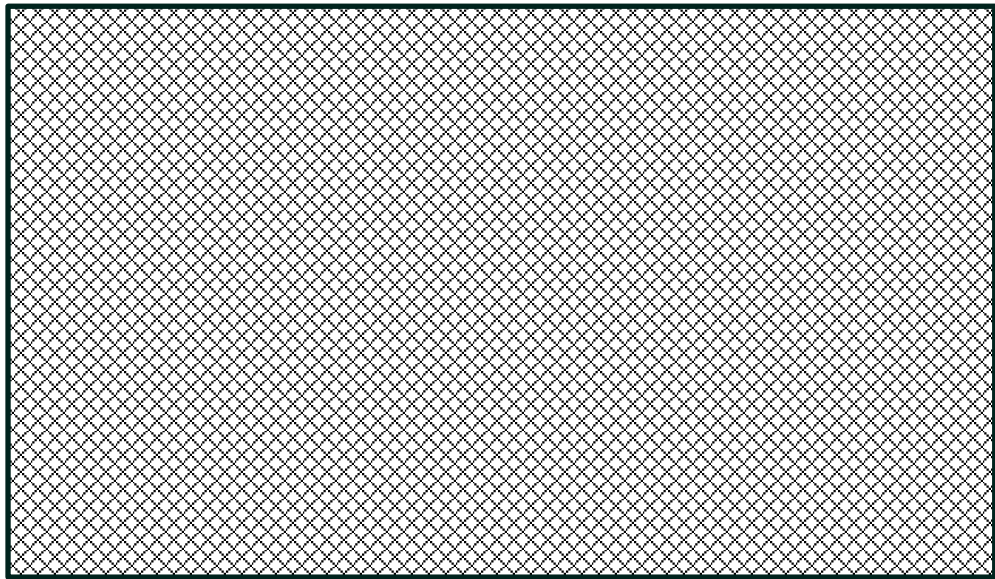
Medicinrådet kan ikke ændre på disse strukturelle usikkerheder og anvender, som ansøger, den generaliserede gamma-fordeling til at estimere den tidsvarierende HR for PFS justeret for baggrunds dødelighed i UK (og hermed TTP) i de første år af modellen. Medicinrådet vurderer dog ikke, at det er klinisk plausibelt, at behandlingseffekten af nivolumab i komb. med ipilimumab vil medføre, at hazarden for at progrediere på et givent tidspunkt vil være halveret fra ca. år 1 og frem, for de patienter, som har modtaget behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab sammenlignet med pembrolizumab. I stedet er det Medicinrådets forventning, at der ikke vil være forskel i patienternes hazard for at progrediere i mere end 5 år. Medicinrådet ændrer derfor HR'en til 1 fra år 5 og frem. Da der er usikkerhed forbundet med denne antagelse, er der udført en følsomhedsanalyse, hvor den log-logistisk fordeling anvendes til at ekstrapolere PFS-kurverne, stadig justeret for baggrunds dødelighed i UK, men uden at ændre HR'en til 1 efter 5 år. Denne ekstrapolering er valgt, da det er den fordeling, hvor HR'en for TTD hurtigst konvergerer mod 1, se Figur 24 i bilag 8.1.1. I denne følsomhedsanalyse er HR for den modellerede PFS ca. 0,9 efter 10 år.

3.2.1.3 PF til død

Ansøger vurderer, at det er klinisk plausibelt, at patienter med dMMR/MSI-H mCRC, som ikke er progredieret under 1. linjebehandling, har samme risiko for at dø i de to behandlingsarme og at risikoen er lig mortaliteten i baggrundsbefolkningen. Ansøger estimerer derfor transitionssandsynligheden fra PF til død på baggrund af den danske baggrunds dødelighed i både nivolumab i komb. med ipilimumab- og pembrolizumab-armen. Ansøger har valgt denne tilgang, da det vurderes, at data for død før progression fra CM142 i kohorte 2 + 3, er for umoden, da der inden for opfølgningstiden blot var 16 hændelser blandt de 164 patienter.

I modellen har ansøger dog inkluderet en mulighed for at transitionssandsynlighed fra PF til død kan estimeres pba. data for død uden progression fra CM142 (kohorte 2 + 3), se Figur 25 i bilag 8.1.2. Data afspejler kun progressionsfri død, hvor patienter med progression censureres ved progression. Ved anvendelse af denne tilgang korrigeres transitionssandsynligheden yderligere for baggrunds dødelighed i den danske befolkning, således at den estimerede transitionssandsynlighed aldrig kan være lavere end baggrundsbefolkningens mortalitet.

Transitionssandsynligheden for PF til død for baggrunds dødeligheden, samt de observerede og ekstrapolerede kurver for CM142 (kohorte 2 + 3) korrigeret for den danske baggrunds dødelighed, fremgår af Figur 14.



Figur 14. Observeret og ekstrapoleret data for død uden progression (PF til død) for den danske baggrunds dødelighed, samt CM-142 kohorte 2 + 3, korrigeret for den danske baggrunds dødelighed.

Medicinerådets vurdering af overgangen fra PF til død

Medicinerådet vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at det er rimeligt at antage, at mortaliteten i det progressionsfrie stadie vil være ens, uanset om patienten har modtaget nivolumab i komb. med ipilimumab eller pembrolizumab.

Medicinerådet vurderer dog ikke, at det er klinisk plausibelt, at mortaliteten blandt danske patienter med dMMR/MSI-H mCRC under behandling med immunterapi vil være sammenlignelig med baggrundsbefolkningen bl.a. på grund af deres metastatiske sygdom og bivirkninger. Medicinerådet anvender derfor den lognormale-fordelingen til at ekstrapolerede data fra CM-142 kohorte 2 + 3 i hovedanalysen. Denne fordeling er valgt på baggrund af statistisk og visuelt fit.

Medicinerådet vurderer, at der er strukturel usikkerhed forbundet med, at der anvendes data fra CM142 til at estimere denne bevægelse. Dette er uddybet yderligere i det følgende afsnit (se afsnit 3.2.1.4). Endelig bygger modelleringen på relativt få hændelser inden for opfølgningstiden (ca. 15 %). Der er derfor usikkerhed om ekstrapoleringerne og der udføres derfor en følsomhedsanalyse, hvor den danske baggrunds dødelighed anvendes til at modellere denne bevægelse. Det er Medicinerådets vurdering, at denne tilgang sandsynligvis vil underestimere andelen der dør før progression i begge arme. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 17.



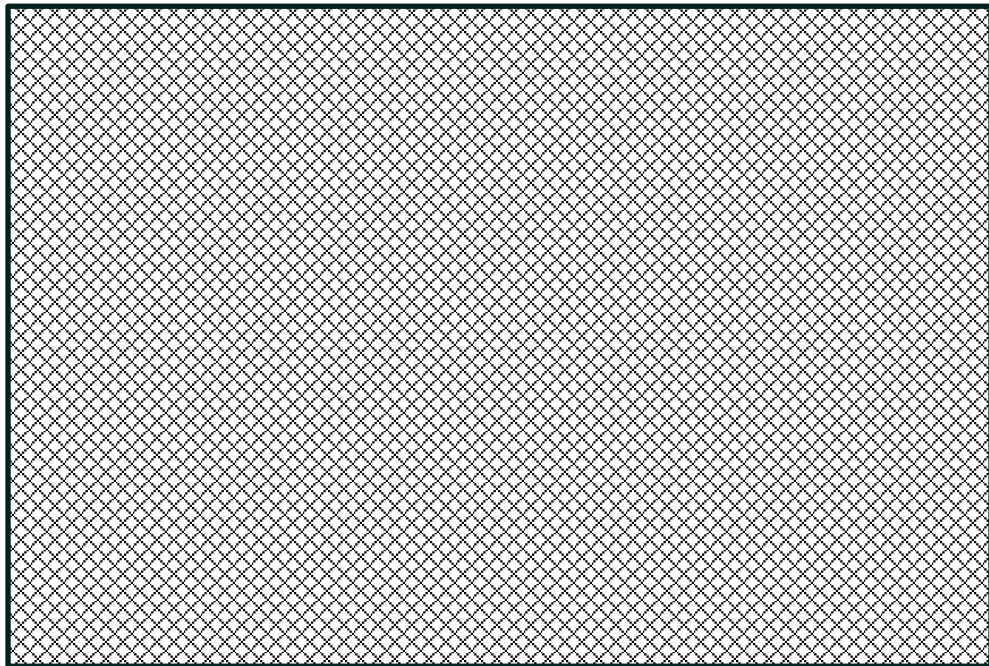
3.2.1.4 PD til død

Da OS-data efter progression ikke er tilgængeligt fra CM8HW, estimerer ansøger transitionssandsynligheden for at patienterne bevæger sig fra PD til død på baggrund af PPS-data fra CM142 (kohorte 2 + 3). Ansøger har pga. forskelligheder i studiedesign og dosis i hhv. CM142 og CM8HW, forsøgt at matche data fra CM142 til CM8HW, men idet den effektive stikprøvestørrelse (ESS) i den matchede analyse faldt til 17 fra 57 (patientantallet i den umatched population i CM142 (kohorte 2 + 3)), vurderede ansøger, at det var mindre usikkert at anvende de umatched data til at ekstrapolere PPS-kurven i modellen. Dette valg underbygger ansøger med, at den mediane overlevelse mellem den matchede og umatched population var ens (begge ca. 15,9 måneder), samt at KM-kurvene lå tæt, se Figur 26 i bilag 8.1.3. Herudover argumenterer ansøger for, at overlevelses effekterne vil være ens i hhv. CM8HW og CM142 (kohorte 2 + 3), til trods for at patienterne i CM142 kohorte 2 først modtog nivolumab i komb. med ipilimumab i 2L, da KM-kurvene for hhv. PFS og TTP ligger tæt, se Figur 24 og Figur 25 i bilag 8.1.3. I det umatched data er der inkluderet de 57 patienter fra kohorte 2 + 3 fra CM142, se Figur 29 i bilag 8.1.3.

Ansøger vælger derfor at estimere transitionssandsynligheden for at patienterne bevæger sig fra PD til død på baggrund af ujusteret PPS-data fra CM142 (kohorte 2 + 3) i begge behandlingsarme. Det antages herved at overlevelsen efter progression for patienterne i hhv. nivolumab i komb. med ipilimumab- og pembrolizumab-armen er ens.

Ansøger antager herudover at sandsynligheden for at patienten forbliver i PD-stadiet eller bevæger sig fra PD til død, afhænger af den tid, patienten har tilbragt i PD-stadiet (*sojourn time*) og ikke den samlede tid siden patienten opstartede den initiale behandling med hhv. nivolumab i komb. med ipilimumab eller pembrolizumab. Dette betyder, at tidsskalaen for patienterne for denne transition er tid siden progression i stedet for tid siden opstart af initial behandling. Derudover, så er det under en antagelse om, at risikoen for død efter progression ikke afhænger af, hvornår patienterne progredierer.

Til at ekstrapolere det observerede PPS-data fra CM 142 har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger og vælger på baggrund af statistisk og visuelt fit at anvende den log-logistiske fordeling, se Figur 15. De estimerede PPS-rater ved udvalgte tidspunkter for begge behandlingsarme ved anvendelse af forskellige parametriske modeller fremgår af Tabel 20 i bilag 8.1.3.



Figur 15. Observeret og ekstrapoleret PPS-data fra CM 142 kohorte 2 + 3

Medicinerådets vurdering af bevægelsen PD til død:

Medicinerådet vurderer, på baggrund af klinisk erfaring, at det er rimeligt at antage, at mortaliteten er ens i de to behandlingsarme efter progression, uanset om patienten har modtaget nivolumab i komb. med ipilimumab eller pembrolizumab før progression.

Medicinerådet vurderer ikke, at det er klinisk plausibelt at anvende en Gompertz-, lognormal eller log-logistisk fordeling til at ekstrapolere PPS-data fra CM 142. Dette skyldes, at Medicinerådet vurderer, at der vil være under 10 % af patienterne i live 10 år efter progression og meget få patienter vil være i live efter 20 år, se Tabel 20 i bilag 8.1.3. Medicinerådet kan ikke vurdere, hvilken af de øvrige kurver, som vil være klinisk mest plausible, men vælger at ekstrapolere PPS-data med en generaliseret gamma-fordeling og udfører en følsomhedsanalyse, hvor en eksponentiel-fordeling anvendes, for at belyse usikkerheden omkring valg af ekstrapoleringsmodel fra PD til død.

Medicinerådet vurderer, at der er strukturel usikkerhed forbundet med, at der anvendes data fra CM142 til at estimere denne bevægelse (og PF til død). Dette skyldes primært, at data kommer fra et fase 2 studie, hvori patienterne i kohorte 2 først modtog nivolumab i komb. med ipilimumab i 2.+ behandlingslinje. Endelig bygger modelleringen på en mindre stikprøvestørrelse, hvilket potentielt introducerer en parametre usikkerhed. Det vurderes dog, at denne usikkerhed er af mindre betydning af resultatet af analysen, da data anvendes i begge arme.

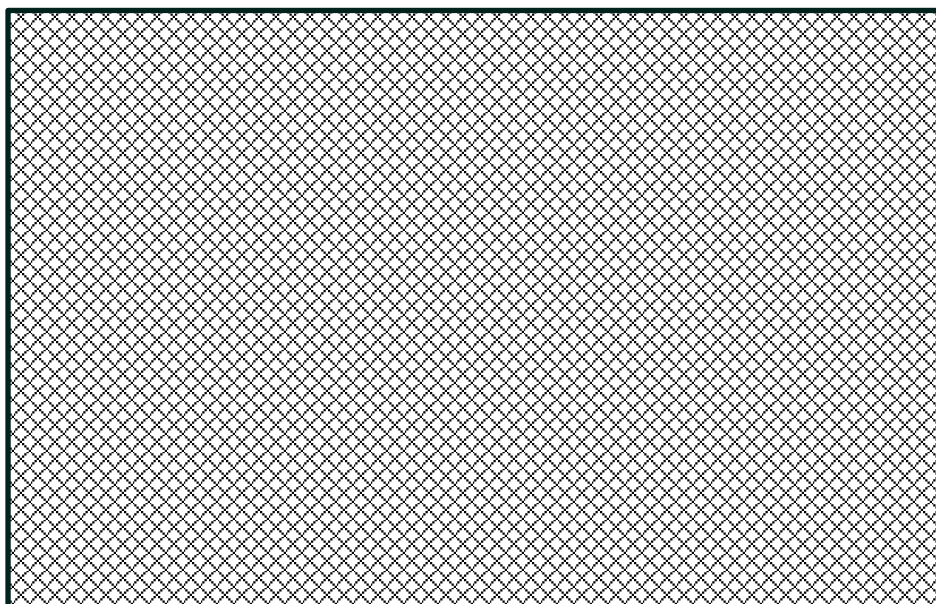
Medicinerådet bemærker herudover, at det er usikkert om ansøgers antagelse om, at sandsynligheden for at patienten bevæger sig fra PD til død, ikke afhænger af tid til



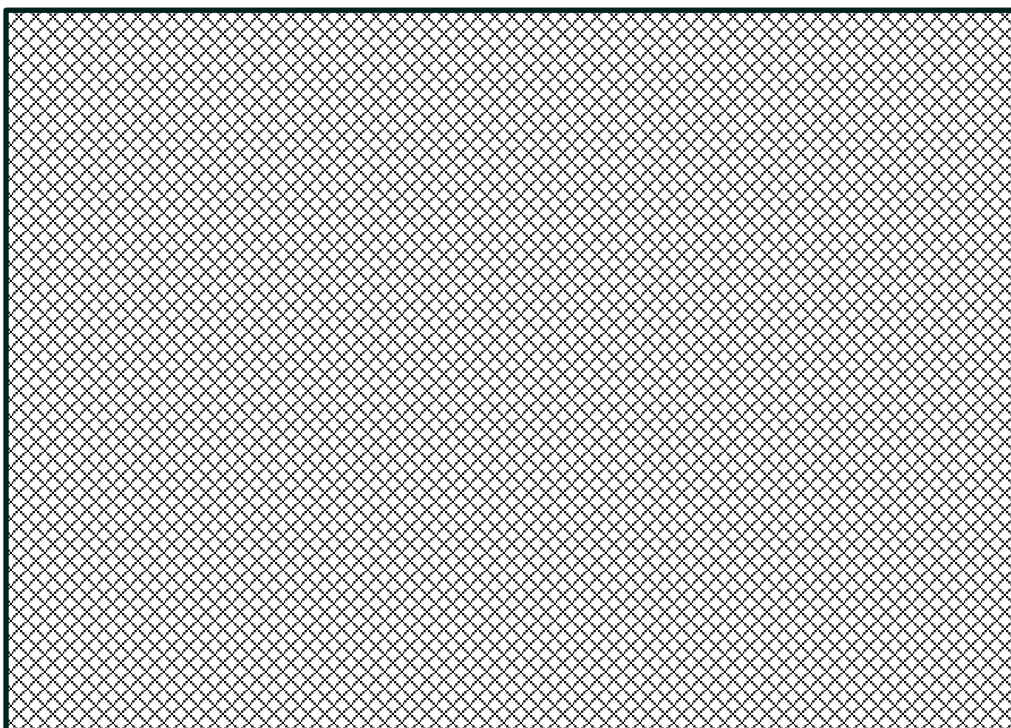
progression, men alene den tid, patienten har tilbragt i PD-stadiet, er klinisk plausibel, da patienterne i gennemsnit progredierer senere i interventionsarmen i modellen, og dermed vil være ældre. Dette forventes dog ikke at have væsentlig betydning for resultaterne i den sundhedsøkonomiske analyse.

3.2.2 Estimeret PFS- og OS-kurver, samt tid per helbredsstadie i Medicinrådets hovedanalyse

Som beskrevet i afsnit 3.2, modelleres PFS og OS ikke direkte i den model, som er indsendt af ansøger. De kurver som estimeres i Medicinrådets hovedanalyse pba. af de antagelser og valg som er præsenteret i afsnit 3.2.1 fremgår af Figur 16 og Figur 17. Tabel 9 præsenterer den gennemsnitlige tid patienterne befinder sig i de forskellige helbredsstadier. De estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder fremgår af afsnit 3.3.



Figur 16. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver i Medicinrådets analyse for hhv. nivolumab i komb. med ipilimumab- og pembrolizumab-armen. KM-data for nivolumab i komb. med ipilimumab stammer fra CM-8HW. KM-data for pembrolizumab stammer fra KN-177.



Figur 17. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver i Medicinrådets analyse for hhv. nivolumab i komb. med ipilimumab- og pembrolizumab-armen. KM-data for nivolumab i komb. med ipilimumab stammer fra CM 142 (kohorte 3). KM-data for pembrolizumab stammer fra KN-177.

Tabel 9. Gennemsnitlig tid patienterne estimeres til at være i de forskellige helbredsstadier i Medicinrådet hovedanalyse, år, ikke diskonteret tal

Helbredsstadie	Nivolumab i komb. med ipilimumab	Pembrolizumab	Forskel
PF	■	■	■
PD	■	■	■
Total	■	■	■

Medicinrådet vurdering af de estimeret PFS- og OS-kurver, samt tid per helbredsstadie

Ud fra en visuel inspektion af kurverne i Figur 16, hvor de modellerede PFS-kurver er sammenholdt med KM-kurverne fra CM8HW og KN177 vurderes det, at de modellerede PFS-data følger det observeret data relativt godt inden for opfølgningstiden. Grundet de relativt umodent data, især i interventionsarmen, er der dog både strukturel og parametrisk usikkerhed forbundet med langtidsekstrapoleringen af disse data.

De modellerede OS-kurver, som fremgår af Figur 17 ser ud til at overestimere OS i begge arme frem til ca. år 3, hvorefter det modellerede data ligger under det observerede. Det er ikke muligt, på baggrund af klinisk plausible antagelser, at modellere kurver med et markant anderledes forløb i ansøgers model. Grundet de relativt umodent data og



modelopbygningen, er der derfor både strukturel og parametrisk usikkerhed forbundet med langtidssekstrapoleringen af disse data og hermed størrelsen af overlevelsesgevinsten. Ud fra en visuel inspektion af KM OS-kurverne i Figur 17 fra CM142 (kohorte 3) og KN177 samt KM OS-kurverne fra CM8HW som er vist i Figur 10 i afsnit 2.4.3, er det dog Medicinrådets vurdering, at KM-OS-data fra hhv. CM142 og CM8HW er relativt sammenlignelige og at der vil være en klinisk relevant overlevelsesgevinst af nivolumab i komb. med ipilimumab sammenlignet med pembrolizumab.

3.3 Behandlingsvarigheder

Ansøger anvender det gennemsnitlige antal doser fra CM 8HW for kombinationsbehandlingen med nivolumab og ipilimumab ([REDACTED]), samt den efterfølgende behandling med nivolumab monoterapi ([REDACTED]), som grundlag for beregningen af behandlingsvarigheden for nivolumab i komb. med ipilimumab-armen. For pembrolizumab antager ansøger, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed er lig det mediane antal dage, patienterne var i behandling med pembrolizumab i KN-177. På baggrund af dette beregner ansøger det gennemsnitlige antal doser og estimerer, at patienterne i gennemsnit vil modtage 16,09 doser af pembrolizumab. Denne tilgang er valgt, da ansøger ikke har haft adgang til *time-on-treatment* (TTD)-data for pembrolizumab fra KN-177.

Ansøger har inkluderet en mulighed for at anvende TTD KM-data fra CM 8HW til at modellere behandlingsvarigheden for nivolumab i komb. med ipilimumab-armen. Når denne tilgang vælges, anvendes TTD-data for nivolumab monoterapi-armen fra CM8HW som proxy for behandlingsvarigheden for pembrolizumab.

Medicinrådets vurdering af behandlingsvarigheder

Medicinrådet bemærker, at ansøger beregner de gennemsnitlige antal doser for pembrolizumab på baggrund af medianen og ikke gennemsnittet. Derudover inkluderer beregningen ikke eventuelle pauseringer i behandlingen med pembrolizumab, hvilket kan medføre en risiko for overestimering af lægemiddelomkostningerne. Endelig, gælder det for begge arme, at beregningen ikke tager højde for andelen af patienter, der er i behandling i hver cyklus, hvilket er nødvendigt for at sikre korrekt diskontering. Medicinrådet vælger på denne baggrund og fordi det vurderes klinisk plausibelt, at behandlingsvarighed for nivolumab monoterapi vil svare til behandlingsvarigheden for behandling med pembrolizumab at anvende TTD-kurverne for nivolumab i komb. med ipilimumab- og nivolumab-armen fra CM 8HW til at estimere behandlingsvarigheden for hhv. nivolumab i komb. med ipilimumab- og pembrolizumab-armen. Medicinrådet vurderer denne tilgang er behæftet med mindre usikkerhed, da behandlingen stoppes efter 2 år og opfølgningstiden i studiet var længere end dette.

De gennemsnitlige behandlingsvarigheder som estimeres i modellen, fremgår af Tabel 10.



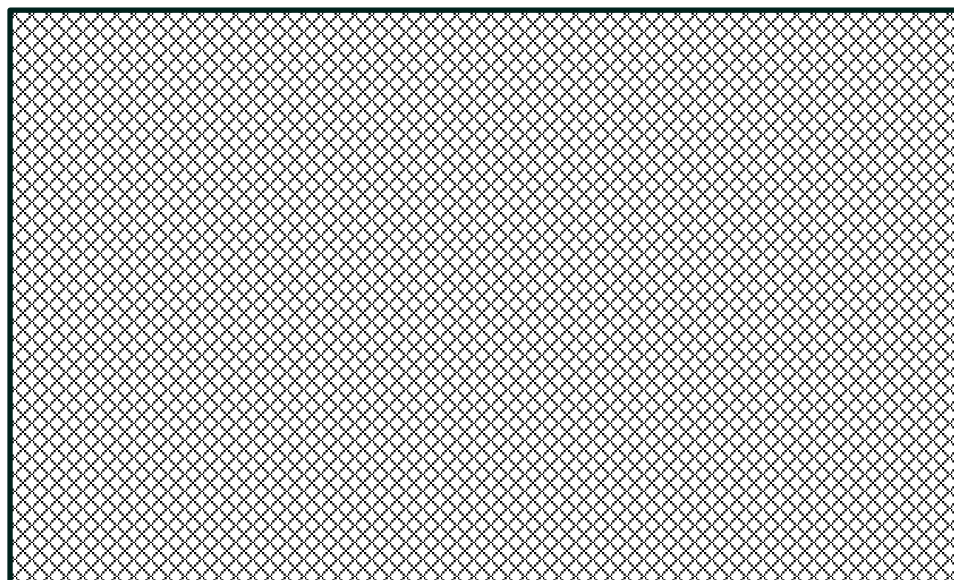
Tabel 10. Gennemsnitlige behandlingsvarigheder som anvendes i Medicinrådets hovedanalyse, ikke diskonteret tal

	Nivolumab i komb. med ipilimumab	Pembrolizumab
Behandlingsvarighed	■	■

Medicinrådet bemærker, at ansøger har halvcykluskorrigeret TTD-kurven. Medicinrådet halvcykluskorrigerer ikke TTD-kurven, da omkostningerne til lægemidlerne vil falde i starten af hver cyklus.

Medicinrådet har mulighed for at benytte ujusteret KM-data for TTD fra KN177 for pembrolizumab-armen. Dette bliver anvendt i en følsomhedsanalyse, da Medicinrådet vægter højere, at data kommer fra samme studie.

De anvendte TTD-kurver i Medicinrådets hovedanalyse og følsomhedsanalysen fremgår af Figur 18.



Figur 18. TTD-kurver i CM8HW og KN177 anvendt i Medicinrådets analyser

3.4 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger anvender data for helbredsrelateret livskvalitet fra CM8HW til at bestemme nytteværdierne for begge behandlingsarme i den sundhedsøkonomiske model. I CM8HW blev data for helbredsrelateret livskvalitet, som beskrevet i afsnit 3.4, indsamlet ved hjælp af spørgeskemaerne EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L. Data fra det generiske måleinstrument EQ-5D-3L anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger konverterer de indsamlede EQ-5D-3L-data til EQ-5D-5L via en *ordered logistic regression*-tilgang med algoritmen fra van Hout og Shaw [11], som herefter kobles til danske præferencevægte [12]. Nytteværdierne er aldersjusterede ift. den danske befolkning, jf. Medicinrådets metodevejledning [13].



Besvarelsene er indsamlet før dag 1 af hver behandlingscyklus i cyklus 1 til 3 (cyklus 1 + 2 = 6 uger og cyklus 3 = 4 uger) og herefter hver anden cyklus (hver 8. uge), samt ved *follow-up* besøg 1 og 2 og efterfølgende hver 3 måned ifm. overlevelses *follow-up*.

Der blev i alt indsamlet 2.116 EQ-5D-3L-besvarelser fra 288 patienter, som var progressionsfrie og 321 besvarelser fra 83 patienter, som var progredieret i CM8HW. Disse besvarelser kom både fra patienter i nivolumab i komb. med ipilimumab- og kemoterapi-armen. Ansøger definerer besvarelsesandelen (*completion*) ved forskellige opfølgningstidspunkter som andelen af patienter, der besvarede et spørgeskema, ud af andelen der forventedes at besvare et spørgeskema. Andelen af besvarelser ved forskellige tidspunkter fremgår af Tabel 21 i bilag 8.2.

Ansøger har på baggrund af EQ-5D-3L-besvarelsene estimeret stadiespecifikke nytteværdier for hhv. progressionsfri sygdom og progredieret sygdom, samt fald i nytteværdier forbundet med uønskede hændelser. Regressionsmodellen er en *mixed linear effects model for repeated measures*, hvor der tages højde for, at patienterne besvarer spørgeskemaet flere gange. Der er ikke foretaget statistiske analyser til at korrigere for missing data, men modellen giver unbiased resultater, hvis data er *missing at random*. Ansøger anvender besvarelser fra CM8HW for både nivolumab i komb. med ipilimumab- og kemoterapi-armen til at udregne stadiespecifikke nytteværdier, som anvendes for både nivolumab i komb. med ipilimumab- og pembrolizumab-armen.

Ansøger inkluderer reduktion i patientens livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser for at reflektere det midlertidige fald i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med en uønsket hændelse. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for de uønskede hændelser fra CM8HW og KN177, som er præsenteret i afsnit 3.5.4. Ansøger anvender en række eksterne kilder, til at estimere faldet i nytteværdier relateret til uønskede hændelser for hver behandlingsarm og ganger det med det antaget antal uge den uønskede hændelse varer, se ansøgers ansøgning. Ansøger estimerer faldet til [REDACTED] for nivolumab i komb. med ipilimumab og [REDACTED] for pembrolizumab. Faldet tilskrives som et engangsfald i modellens første cyklus.

Tabel 11. Ansøgers estimerede nytteværdier

Helbreds-stadie	Nytteværdier [95 % CI]	Antal besvarelser (patienter)	Instrument	Præferencevægte
PFS	[REDACTED]	2.116 (228)	EQ-5D-3L konverteret til EQ-5D-5L	Danske vægte [12]
PD	[REDACTED]	321 (83)	EQ-5D-3L konverteret til EQ-5D-5L	Danske vægte [12]

Ansøger har inkluderet muligheden for at anvende nytteværdierne fra pembrolizumab-armen i KN-177 i begge arme (PFS: 0,85 (SE: 0,008) og PD: 0,73 (SE 0,016)).



Nytteværdierne stammer fra NICE vurderingen af pembrolizumab til samme indikation og er EQ-5D-3L-data og koblet til UK-præferencevægte [14].

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet anvender ansøgers estimerede stadiespecifikke nytteværdier, men bemærker, at nytteværdierne fra CM8HW er estimeret på baggrund af *pooled* data fra hhv. nivolumab i komb. med ipilimumab- og kemoterapi-armen i CM8HW. Medicinrådet vurderer, at det ville have været mere relevant at anvendes *pooled* data fra hhv. nivolumab i komb. med ipilimumab- og nivolumab monoterapi-armen, da det er den kliniske forventning, at livskvaliteten ved behandling med hhv. nivolumab monoterapi og pembrolizumab-armen ville være mere sammenlignelig, end hvis patienten modtog behandling med hhv. pembrolizumab eller kemoterapi. Det bemærkes herudover, at der indgår få besvarelser i estimeringen af nytteværdierne ved progression relativt til før progression og at der ikke ses et større stort fald ifm. progression, hvilket ellers, pba. klinisk erfaring ville være forventningen.

Det vurderes derfor samlet set, at der er usikkerhed forbundet med de stadiespecifikke nytteværdier. For at teste analysens følsomhed overfor et større fald i livskvalitet ifm. progression anvendes nytteværdierne fra pembrolizumab-armen i NICE vurdering i begge arme i en følsomhedsanalyse. Ved fortolkningen af resultaterne bør det bemærkes, at disse nytteværdier er beregnet ud fra EQ-5D-3L-data og er koblet til UK-præferencevægte. I denne følsomhedsanalyse er nytteværdierne hhv. 0,85 i det progressionsfrie stadier og 0,73 i det progredierede stadie. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 17.

Medicinrådet anvender ansøgers estimerede fald ifm. uønskede hændelser. Dette fald har minimal betydning for resultatet af analysen.

3.5 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser og efterfølgende behandling, samt patient- og transportomkostninger.

Det er særligt omkostninger relateret til behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab, som har betydning for analysens resultat.

3.5.1 Lægemiddelomkostninger

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

Doseringen af nivolumab, ipilimumab og pembrolizumab afhænger i ansøgers analyse af patienternes vægt uden øvre loft for hvornår der bør anvendes fast dosis uanset, hvor



meget patienten vejer, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Ansøger antager på baggrund af gennemsnitsvægten i CM 8HW, at patienterne vejer [REDACTED].

Som beskrevet i afsnit 3.3, anvender ansøger det gennemsnitlige antal doser/mediane behandlingsvarighed fra hhv. CM 8HW og KN-177 til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed for behandlingerne.

Ansøger antager, at hætteglassene kan deles, og medregner derfor ikke lægemiddelspild. Herudover antager ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) på 100 %. Ansøger oplyser, at RDI i CM8HW var på [REDACTED] og [REDACTED] for hhv. nivolumab og ipilimumab i nivolumab i komb. med ipilimumab-armen og [REDACTED] for nivolumab monoterapi-armen.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. gennemsnitsvægt i CM8HW, men ændrer på doseringen, så den følger dansk klinisk praksis jf. afsnit 2.3.2 og 2.3.3, dvs. at nivolumab og pembrolizumab gives vægtbaseret op til hhv. 80 kg og 100 kg, hvorefter lægemidlerne doseres efter fast dosis (for nivolumab første efter de første 4 behandlingsserier med kombinationsbehandlingen). Andelen af patienter, som vejede under 80 kg i CM8HW var [REDACTED] og gennemsnitsvægten blandt disse patienter lå på [REDACTED]. Den gennemsnitlige dosis anvendt i Medicinerådets analyse for nivolumab efter de første 4 behandlingsserier med kombinationsbehandlingen ændres derfor til [REDACTED] ([REDACTED]). Ansøger har ikke oplysninger fra studiet for patienter tungere end 100 kg. Medicinerådet udregner på baggrund af gennemsnitsvægten [REDACTED] og standardafvigelsen [REDACTED] i CM8HW-studiet, samt en antagelse om, at patienternes vægt er normalfordelt, at [REDACTED] vil veje under 100 kg og at disse patienters gennemsnitsvægt vil være [REDACTED]. Den gennemsnitlige dosis i Medicinerådets analyse for pembrolizumab ændres derfor til [REDACTED]).

Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor dosis udregnes pba. tal fra Sundhedsplatformen for Region Hovedstaden for patienter med kolorektalkræft, som har modtaget behandling med immunterapi. Her var gennemsnitsvægten [REDACTED]. Ved brug af disse data den gennemsnitlig dosis for nivolumab [REDACTED], mens den gennemsnitlig dosis for pembrolizumab bliver [REDACTED].

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. lægemiddelspild. For ipilimumab er det dog muligt, at der i dansk klinisk praksis vil være et mindre spild forbundet med administrationen. Dette skyldes lægemidlets relativt korte holdbarhed efter emballagen er brudt (max. 24 timer [15]), samt det relativt lave forbrug der er af lægemidlet på de forskellige hospitaler. Medicinerådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor administrationen af ipilimumab er forbundet med et spild på 10 %.

Medicinerådet anvender RDI'en fra CM8HW på [REDACTED] og [REDACTED] for hhv. nivolumab og ipilimumab i nivolumab i komb. med ipilimumab-armen, mens RDI'en for nivolumab monoterapi-armen i CM8HW på [REDACTED] anvendes som proxy for RDI'en i pembrolizumab-armen.



Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 23 i bilag 8.3.1.

3.5.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab på hospitalet, da lægemidlerne administreres intravenøst. Frekvensen for administrationerne svarer til det samlede antal administrationer, som er beskrevet i afsnit 3.3. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.561 DKK (DRG 2024: 06MA98) [16].

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

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

3.5.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering og antager, at disse afhænger af patienternes sygedomsstadiet. Ansøger antager, at frekvensen af de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm.

Før progression antages det, at patienterne går regelmæssigt til besøg hos onkolog på hospitalet hver 2. uge mens patienterne er i behandling og hver 4. uge, hvis patienterne ikke er i behandling. Derudover antager ansøger, at patienterne, får udført en leverfunktionstest ca. hver 24. dag og at patienterne CT-skannes hver 3. måned.

Ansøger antager, at alle patienter i det progressionsfri stadie er i behandling indtil den gennemsnitlige behandlingsvarighed, er nået, se afsnit 3.3. Efterfølgende antager ansøger, at alle patienter i det progressionsfrie stadie ikke er i behandling.

Efter progression antager ansøger, at patienterne har et besøg hos onkolog på hospitalet og CT-skannes hver 24 uge.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet ændrer frekvensen af besøg hos en onkolog, så det svarer til ét besøg per behandling og en CT-skanning hver 3. måned, når patienterne er under behandling i 1. og 2. linje. Monitoreringsomkostningerne ifm. 2. linjebehandling estimeres på baggrund af en forventet behandlingsvarighed på 20,16 uger og at der vil være én administration hver anden uge, se afsnit 3.5.5.

Medicinrådet forventer, at progressionsfrie patienter efter en endt behandling vil have et besøg hos onkolog og en CT-skanning hver 3. måned indtil år 5. Der forventes at besøget hos onkolog og CT-skanningen vil ske under samme hospitalsforløb og der tilskrives derfor kun én DRG-takst.



Efter endt 2. linjebehandling vil monitoreringen i dansk klinisk praksis afhænge af, om patienterne modtager 3. linjebehandling eller ej. Medicinrådet antager, at patienterne vil have ét hospitalsbesøg med CT-skanning og konsultation hver 3. måned i modellen.

Ansøger medregner omkostninger til leverfunktionstest, som forventes at være inkluderet i de anvendte DRG-takster. For at undgå dobbelttælling inkluderer Medicinrådet kun DRG-taksterne i hovedanalysen.

Antagelser om monitoreringsomkostninger i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 12.

Tabel 12. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens			Enheds- omkostning, DKK	Kilde
	På 1L- og 2L- behandling	Progressions- fri efter afsluttet 1L- behandling	Efter afsluttet 2L- behandling		
Besøg hos onkolog	1 pr. behandling	-	-	1.561	06MA98: MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
CT- skanning	Hver 3. måned	Hver 3. måned i modellens første 5 år	Hver 3. måned	2.021	30PR07: CT- scanning, ukompliceret, el. osteodensitometri

3.5.4 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser i begge behandlingsarme. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser fra CM 8HW og KN-177 af grad ≥ 3 og inkludere i analysen de uønskede hændelser, som havde en incidens på $\geq 5\%$ i en af behandlingsarmene eller som ansøger mener potentielt vil kunne påvirke de samlede omkostninger. Ansøger anvender 2024 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med behandling af uønskede hændelser [16]. Omkostningerne er inkluderet, som en engangsomkostning i modellens første cyklus, se ansøgers ansøgning for yderligere informationer.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser ang. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser. Dette skyldes at de estimerede omkostninger i ansøgers analyse er relativt sammenlignelige, hvilke stemmer overens med den kliniske forventning om, at sikkerhedsprofilen i de to arme vil være relativt sammenlignelig se afsnit 2.5.



3.5.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandling i 2. linje. Lægemiddelomkostninger er estimeret på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Det antages, at 80 % af de patienter, som progredierer, vil modtage 2. linje behandling, og at 75 % af disse vil modtage FOLFIRI alene, mens 25 % vil modtage FOLFIRI + cetuximab. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed antages at være 20,16 uger uanset behandling. Dette bygger på den gennemsnitlige behandlingstid for 2. linje for kemoterapi-armen i KN 177, da der hverken foreligger data for behandlingsvarigheden i 2. linjebehandlingen for pembrolizumab i KN-177 eller for nivolumab i komb. med ipilimumab i CH 8HW.

For de lægemidler, som doseres efter patientens kropsoverfladeareal (BSA) og antager ansøger pba. af patientdata fra CM 8HW, at en gennemsnitspatient har et kropsfladeareal (BSA) på 1,78 m².

Ansøger antager at hætteglas kan deles ved administration af cetuximab og at der derfor ikke vil være noget spild. For de resterende lægemidler, er der inkluderet spild. Spildet er estimeret på baggrund af, hvilken pakning en gennemsnitspatients vil skulle anvende. Ansøger antager en RDI på 100 % for alle lægemidlerne som indgår i 2. linjebehandlingerne.

Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.561 DKK (DRG 2024: 06MA98).

Omkostningerne til 2. linjebehandling tilskrives i modellen som en engangsomkostning (*lump-sum*) til de patienter, som er ny-progredieret.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 23 i bilag 8.3.1.

Medicinrådet bemærker at der kun er inkluderet omkostninger til 2. linjebehandlingerne i ansøgers analyse. Der vil i dansk klinisk praksis være flere linjer til rådighed, men da disse primært består af kemoterapi og den efterfølgende behandlingsalgoritme vil være ens i de to arme, inkludere Medicinrådet, som ansøger, kun omkostningerne til 2. linjebehandlingerne.

Medicinrådet vurderer at ca. 30 % af de 80 % af patienterne, som forventes at modtaget 2. linjebehandlingerne, vil modtage behandling med encorafenib + cetuximab. Af Tabel 13 fremgår fordelingen til 2. linjebehandlingerne i Medicinrådets hovedanalyse. Doser anvendt i Medicinrådets analyse fremgår af Tabel 24 i bilag 8.3.2.

Medicinrådet anvender herudover ansøgers øvrige antagelser ang. 2. linjebehandlingen.



Tabel 13. Fordeling til 2. linjebehandlingerne i Medicinrådets hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Fordeling
FOLFIRI	45 %
FOLFIRI + cetuximab	25 %
Encorafenib + cetuximab	30 %

3.5.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administration og besøg hos onkolog, som antages at vare hhv. 30 minutter og 4 timer. Det gennemsnitlige antal aktiviteter per cyklus er i modellen sat lig antallet af monitoreringsaktiviteter, dog antager ansøger at alle lægemiddeladministrationer vil ske i forbindelse med besøget hos en onkolog. Der er herudover ikke inkluderet patientomkostninger ifm. CT-scanning.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 149 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ændrer patientomkostningerne, så de svarer til antallet administrations- og monitoreringsbesøg i afsnit 3.5.2 og 3.5.3. I dansk klinisk praksis forventes det, at pembrolizumab og nivolumab monoterapi administreres over 30 minutter og at den samlede administrationstid ved kombinationsbehandlingen med nivolumab i komb. med ipilimumab vil være 1,5 time. Medicinrådet antager herudover at et besøg hos onkolog vil vare 30 minutter, at en CT-skanning vil vare 1 time og at disse besøg ikke sker ifm. administrationsbesøget. Ved et hospitalsbesøg antages det, at patienterne samlet bruge 1,5 på transport. Medicinrådet inkluderer ikke patientomkostninger ifm. 2.-linjebehandling.

3.6 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 14.

**Tabel 14. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Patienternes startalder i modellen	60,9 år	70 år	Afsnit 3.1
Tidshorisont	40 år	30 år	Afsnit 3.1
PF til PD – pembrolizumab-armen	Tidsvarierende HR i hele modellens tidshorisont	HR = 1 efter år 5	Afsnit 3.2.1.2
PF til død	Baggrunds dødelighed i Danmark	Data fra CM 142	Afsnit 3.2.1.3 3.2.1.4
PD til død	Log logistisk	Generaliseret gamma	Afsnit 3.2.1.3.2.1.4
Behandlingsvarighed	På baggrund af gennemsnitlig antal doser	På baggrund af TTD-data fra CM 8HW	Afsnit 3.3
Halvcykluskorrektion	Alle bevægelser	Ingen halvcykluskorrektion af TTD-kurven	Afsnit 3.3
Dosering af nivolumab og pembrolizumab	Vægtbaseret uanset vægt	Vægtbaseret op til hhv. 80 og 100 kg	Afsnit 3.5.1
RDI	100 % uanset behandling	RDI på baggrund af data fra CM 8HW	Afsnit 3.5.1
Monitoreringsomkostninger	Se ansøgers ansøgning	Se Tabel 12	Afsnit 3.5.3
Fordeling til 2. linjebehandlinger	FOLFIRI: 75 % FOLFIRI + cetuximab: 25 %	FOLFIRI: 45 % FOLFIRI + cetuximab: 25 % Encorafenib + cetuximab: 30 %	Afsnit 3.5.5
Patientomkostninger	Se afsnit 3.5.6	Se afsnit 3.5.6	Afsnit 3.5.6

3.7 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 15 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 3.8.2.



Tabel 15. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ OS-effekt [Afsnit 3.2.1 og 3.2.2]	I modellen antages at være en sammenhæng mellem TTP og OS, som ikke er dokumenteret. Denne tilgang anvendes, da der ikke var OS-data tilgængelig fra CM8HW, da ansøger udarbejdede den sundhedsøkonomiske model og ansøgte hos Medicinrådet. Der er usikkerhed om størrelsen på de estimerede OS-effekter for de to behandlinger, da de estimerede OS-kurver fitter KM-data fra hhv. CM142, KN177 og nye OS-data fra CM8HW relativt dårligt.	Der er på baggrund af modelstrukturen og de tilgængelige datakilder relativt begrænsede muligheder for at modellere markant anderledes OS-kurver under klinisk plausible antagelser. Det er ikke muligt at vurdere om den modellerede OS-gevinst ved behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab er over- eller underestimeret, når man ser på et helt behandlingsforløb.
Transitionssandsynlighederne for overgangen fra PF-stadiet til død og PD-stadiet til død bygger på eksterne data fra CM142 [Afsnit 3.2.1.4]	Det er usikkert hvor repræsentativt disse data er for den relevante patientpopulation og ekstrapoleringerne på lang sigt.	Der er lavet to deterministiske (envejs-) følsomhedsanalyser, hvor disse transitionssandsynligheder varieres. I følsomhedsanalyserne stiger QALY-gevinsten til hhv. 1,28 og 1,29. Disse følsomhedsanalyserne afspejler ikke den fulde strukturelle usikkerhed, da ændringerne påvirker begge arme, hvorfor den relative effekt ikke ændres markant.
Parameter		
Brug af tidsvarierende HR til at estimere relativ TTP [Afsnit 2.4.2 og 3.2.1.3]	Konfidensintervallet for de tidsvarierende HR mellem PFS-kurverne, som ligger til grund for udregningen af transitionssandsynligheden fra PF-stadiet til PD-stadiet for pembrolizumab-armen, er bredt.	Det er ikke muligt at anvende det udregnede konfidensinterval direkte, da disse ikke er opgjort for PFS-data justeret for baggrunds dødeligheden i UK, som er de data der anvendes til at estimere de tidsvarierende HR'er i den sundhedsøkonomiske model.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
		Der er lavet en deterministiske følsomhedsanalyse, hvori antagelsen om ens HR efter år 5 fjernes og der anvendes andre ekstrapoleringer til at estimere hazard raterne, som medfører lavere tidsvarierende HR.
		I analysen falder QALY-gevinsten fra 1,22 til 1,12.
		Effekten på QALY-gevinsten er ikke undersøgt i en PSA, da de strukturelle usikkerheder i modellen gør, at en PSA ikke er meningsfuld.

3.8 Resultater

3.8.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,22 QALY (1,56 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 35.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 29.000 DKK.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16. De inkrementelle omkostninger er primær drevet af omkostningerne til nivolumab og ipilimumab sammenlignet med pembrolizumab. Her udgør lægemiddelomkostningerne til ipilimumab ca. [REDACTED]. QALY-gevinsten drives primært af, at den gennemsnitlige levetid forlænges ved behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab sammenlignet med pembrolizumab.

Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab i komb. med ipilimumab	Pembrolizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	DKK 27.247	DKK 16.048	DKK 11.199
Monitoreringsomkostninger	DKK 68.543	DKK 59.059	DKK 9.484



	Nivolumab i komb. med ipilimumab	Pembrolizumab	Forskel
Bivirkningsomkostninger	DKK 1.296	DKK 1.783	-DKK 487
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	DKK 31.138	DKK 21.721	DKK 9.416
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	7,95	6,39	1,56
Totale QALY	6,25	5,02	1,22
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: DKK 22.743	
		Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: DKK 29.010	
		Beregnet med SAIP: ■	

3.8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor transitionssandsynlighederne mellem de forskellige stadier i modellen ændres. Den grundlæggende strukturelle usikkerhed med, at modellen ikke bygger direkte på overlevelsesdata fra CM8HW, men bygger på intermediære effektmål og eksterne data, er ikke afdækket.

Medicinrådet udfører også følsomhedsanalyser, som relaterer sig til usikkerheder vedr. lægemiddelomkostningerne. Her udføres følsomhedsanalyser vedr. spild, patienternes vægt og behandlingsvarigheden. Følsomhedsanalyserne forventes at afdække størstedelen af usikkerheden vedr. de inkrementelle omkostninger, da studierne opfølgningstid er længere end forventet behandlingsvarighed i dansk klinisk praksis for begge behandlingsarme.

Resultaterne i modellen er robuste over for ændringer af nytteværdierne, og antagelser som påvirker lægemiddelomkostningerne. Anvendes TTD-kurven for pembrolizumab-armen til TTD-kurven fra

KN177

■



Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			1,22	■	■
Transitionssandsynlighederne PF til død – begge behandlingsarme	Mortaliteten fra den danske baggrundsbefolkning anvendes	Usikkerhed om data fra CM142 kan anvendes og om data er retvisende	1,29	■	■
Transitionssandsynlighederne PF til PD – nivolumab i komb. med ipilimumab	TTP-kurven ekstrapoleres med lognormalfordelingen	Usikkerhed om plateauet for transitionssandsynligheden	1,20	■	■
Transitionssandsynlighederne PF til PD – pembrolizumab	Der anvendes den loglogistiske fordeling, til at ekstrapoleres PFS-data som bruges til at estimere den tidvarierende HR mellem TTP for nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab. Antagelsen om ens hazardrater efter 5 år fjernes	Usikkerhed om den tidsvarierende HR efter studierne opfølgningstid	1,12	■	■
Transitionssandsynlighederne PD til død – begge behandlingsarme	PPS- kurven ekstrapoleres med eksponentielfordelingen	Usikkerhed om niveauet for transitionssandsynligheden	1,28	■	■
Nytteværdier	Nytteværdierne for pembrolizumab-armen fra KN-177 anvendes	Usikkerhed om faldet i nytteværdierne på baggrund af progression	1,33	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Behandlingsvarigheden for pembrolizumab	TTD-kurven fra KN177 anvendes	Usikkerhed om, om TTD-kurven for nivolumab monoterapi-armen fra CM8HW er repræsentativ for pembrolizumab	1,22	■	■
Patienternes gennemsnitsvægt	Gennemsnitsvægt ændres pga. tal fra Sundhedsplatformen for Region Hovedstaden	Usikkerhed om patienternes gennemsnitlige vægt	1,22	■	■
Lægemiddelspild ifm. ipilimumab	Der inkluderes 10 % spild af ipilimumab	Usikkerhed ang. hvor meget spild der vil være i dansk klinisk praksis	1,22	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse jf. Tabel 15 i afsnit 3.7. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab til behandling af patienter med defekt mismatch repair system eller høj mikrosatellitinstabilitet tyk og endetarmskræft.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 90 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab.

Ved en anbefaling antager ansøger, at nivolumab i komb. med ipilimumab vil have et markedsoptag på 90 % i år 1-5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 80 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med nivolumab i komb. med ipilimumab til den pågældende indikation.

Tabel 18. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Nivolumab i komb. med ipilimumab	80	80	80	80	80
Pembrolizumab	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Nivolumab i komb. med ipilimumab	0	0	0	0	0
Pembrolizumab	80	80	80	80	80

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af nivolumab i komb. med ipilimumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 19.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 2 mio. DKK i år 5.



Tabel 19. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



5. Referencer

1. Danish Colorectal Cancer Group. Danish Colorectal Cancer Group. National årsrapport 2022. 2023. 2023;
2. Wensink GE, Elferink MAG, May AM, Mol L, Hamers PAH, Bakker SD, et al. Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *Br J Cancer*. 2021;124(2):399–406.
3. Diaz LA, Shiu K-K, Kim T-W, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2022;23(5):659–70.
4. Dansk Colorektal Cancer gruppe. Kliniske retningslinjer - Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cance. 2023;
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft. 2021; Tilgængelig fra: Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft
6. André T, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(21):2014–26.
7. Lenz H-J, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *JCO*. 2022;40(2):161–70.
8. Shiu KK, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomised phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol*. 2023;34:S1271-72.9 – Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO); 20-24 October 2023.44. 2023;
9. Roodhart JML, Sharpe DJ, Tate AE, Bertwistle D, Dixon M, Chen H-H, et al. 57P Evaluating the patient-level association between progression-free survival and overall survival in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (MSI-H/dMMR mCRC) treated with immune checkpoint inhibitors. *Annals of Oncology*. 2024;35:S27.
10. Sweating M. Calculating standardized survival measures in flexsurv [internet]. Tilgængelig fra: <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurv/vignettes/standsurv.html#fn1>
11. Van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value in Health*. 2021;24(9):1285–93.
12. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2023;51(2):241–9.



13. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2023. Tilgængelig fra:
<https://filer.medicinraadet.dk/media/gleh0mfq/medicnr%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-3.pdf>
14. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [TA709] [internet]. 2021 jun. Tilgængelig fra:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta709>
15. Yervoy® - information til sundhedsfaglige - Medicin.dk.
16. Sundhedsdatastyrelsen. DRG 2024 [internet]. 2024. Tilgængelig fra:
<https://sundhedsdatastyrelsen.dk/drg>
17. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(5):1091–6.
18. Freeman K, Connock M, Cummins E, Gurung T, Taylor-Phillips S, Court R, et al. Fluorouracil plasma monitoring: systematic review and economic evaluation of the My5-FU assay for guiding dose adjustment in patients receiving fluorouracil chemotherapy by continuous infusion. *Health Technol Assess*. 2015;19(91):1–322.
19. Shabaruddin FH, Chen L-C, Elliott RA, Payne K. A Systematic Review of Utility Values for Chemotherapy-Related Adverse Events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):277–88.
20. Mai K, Fassnacht M, Führer-Sakel D, Honegger JB, Weber MM, Kroiss M. The Diagnosis and Management of Endocrine Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(Forthcoming):389–96.
21. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374–80.
22. VEG105192 clinical study report. [internet]. 2010 apr. Tilgængelig fra:
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-submission2>
23. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ*. 2013;14(5):749–59.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft	
Formand	Indstillet af
Jakob Hagen Vasehus Schou <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
René Krøjgaard Olesen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anders Kindberg Boysen <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Torben Frøstrup Hansen <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Joanna Szpejewska <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lone Nørgård Petersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
David Peick Sonne <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Line Schmidt Tarpgaard <i>Afdelingslæge</i>	Danish Colorectal Cancer Group (DCCG)
Anita Grant <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Nete Franklin Sørensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

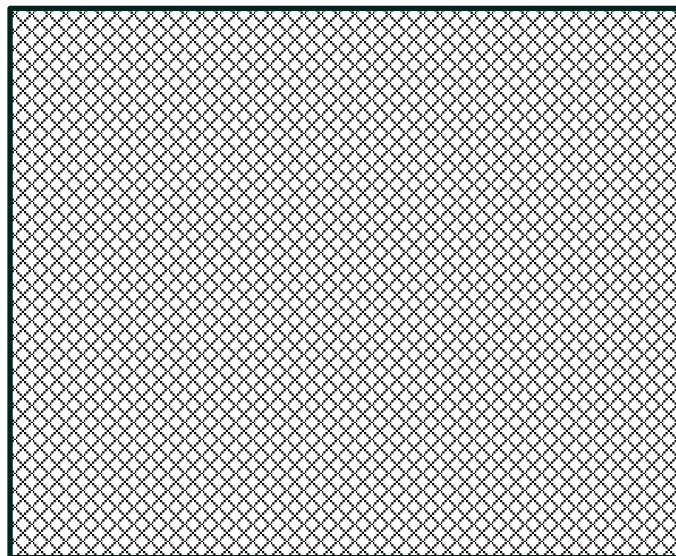
Version	Dato	Ændring
1.0	24. september 2025	Godkendt af Medicinrådet.



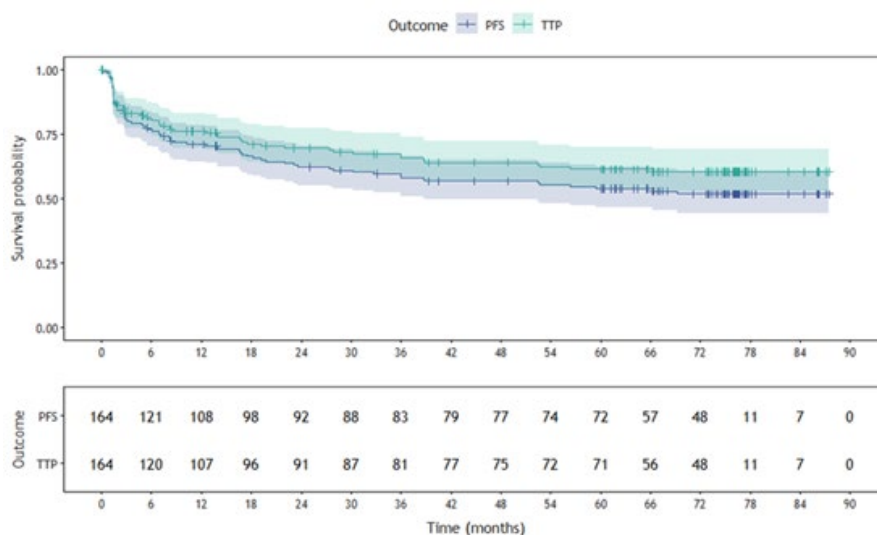
8. Bilag

8.1 Ekstrapoleringer anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

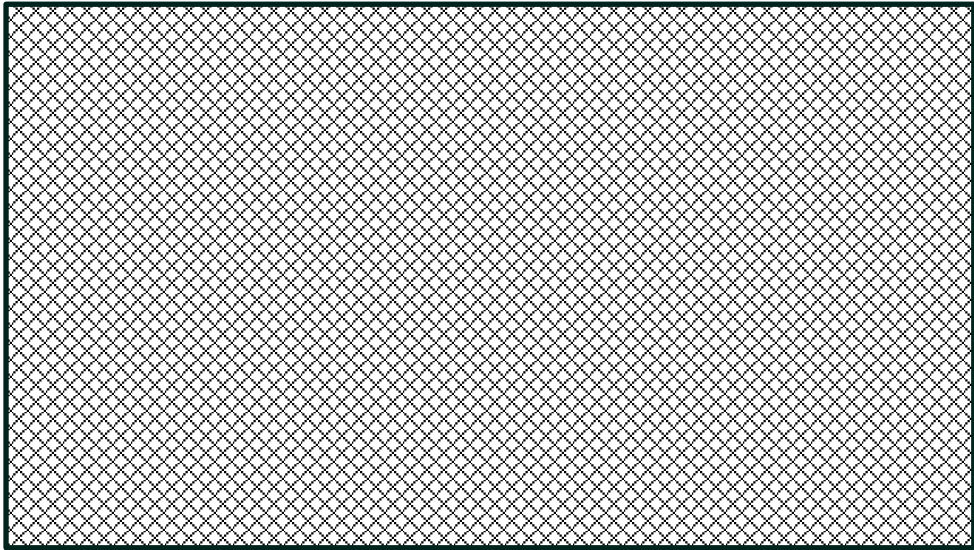
8.1.1 Bevægelsen PF til PD



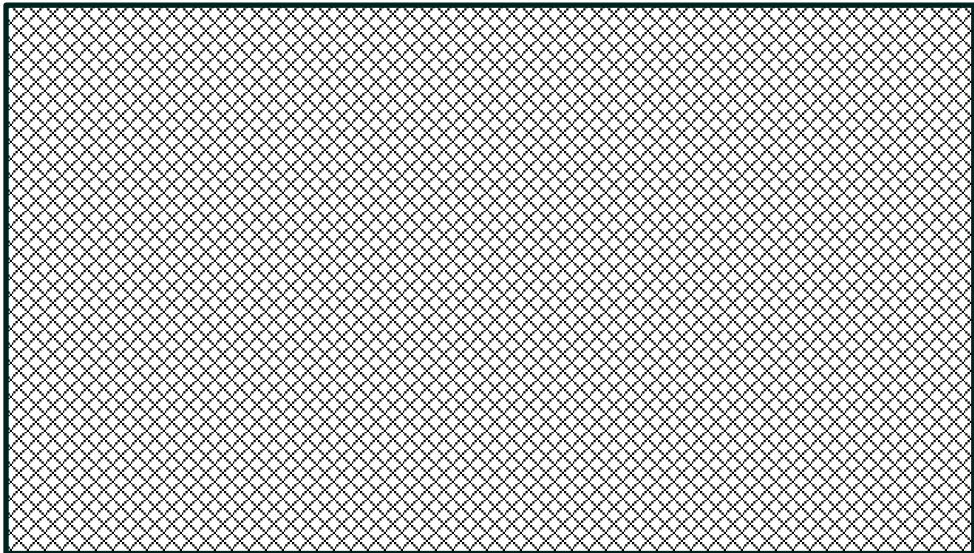
Figur 19. KM-plot for TTP-data for nivolumab i komb. med ipilimumab og kemoterapi i CM-8HW-studiet



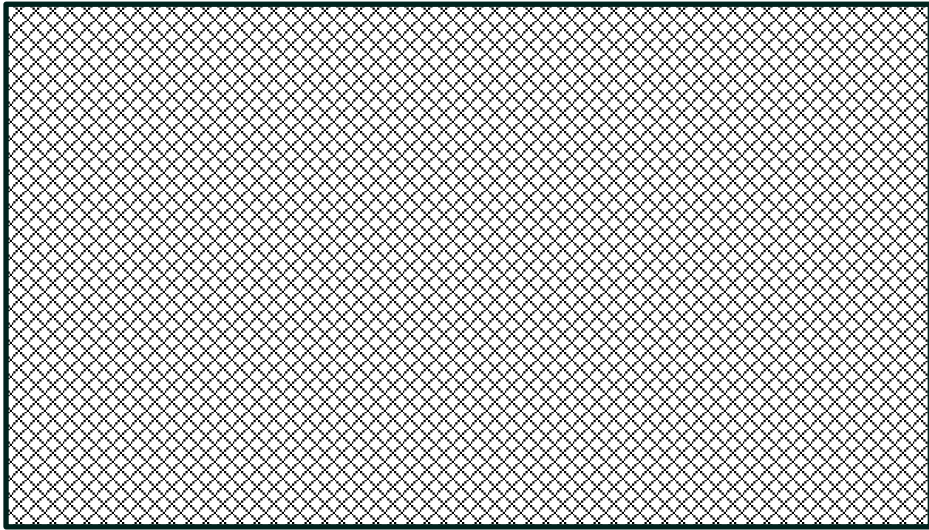
Figur 20. PFS og TTP for kohorte 2 + 3 i CM142



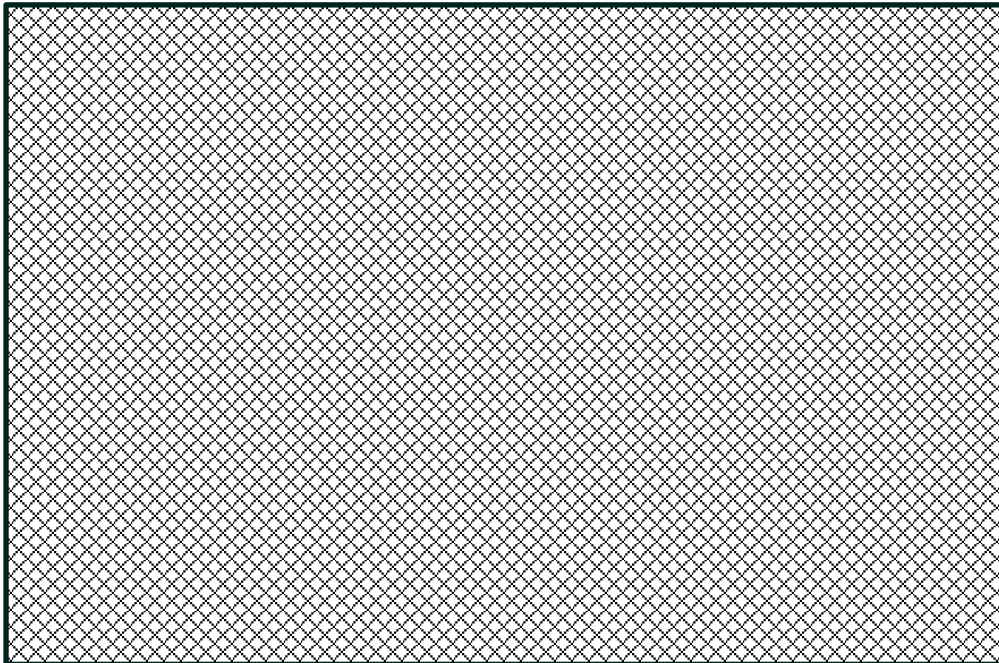
Figur 21. Den observerede PFS-kurver fra CM-8HW, samt de ekstrapolerede PFS-kurver for den vægtet nivolumab i komb. med ipilimumab-armen



Figur 22. Den observerede PFS-kurver fra KN-177, samt de ekstrapolerede PFS-kurver for den pembrolizumab-armen



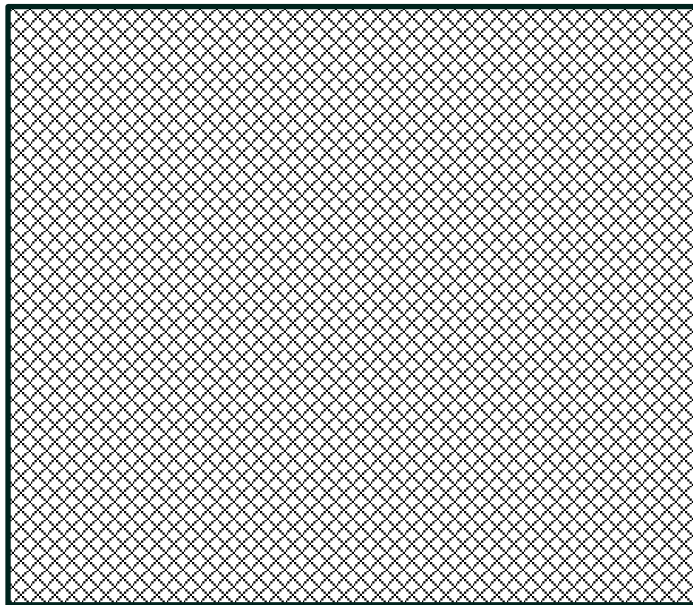
Figur 23. Ansøgers PFS-kurver fra den uforankret MACI-analyse, justeret for UK baggrunds dødeligheden, som ansøger anvender til at estimere de tidsvarierende HR'er, som bruges til at estimere transitionssandsynligheden for pembrolizumab-armen fra PF til PD (generaliseret gamma)



Figur 24. Modelleret tidvarierende HR'er for TTP mellem nivolumab i komb. med ipilimumab og pembrolizumab ved forskellige ekstrapoleringsmodeller af PFS-data

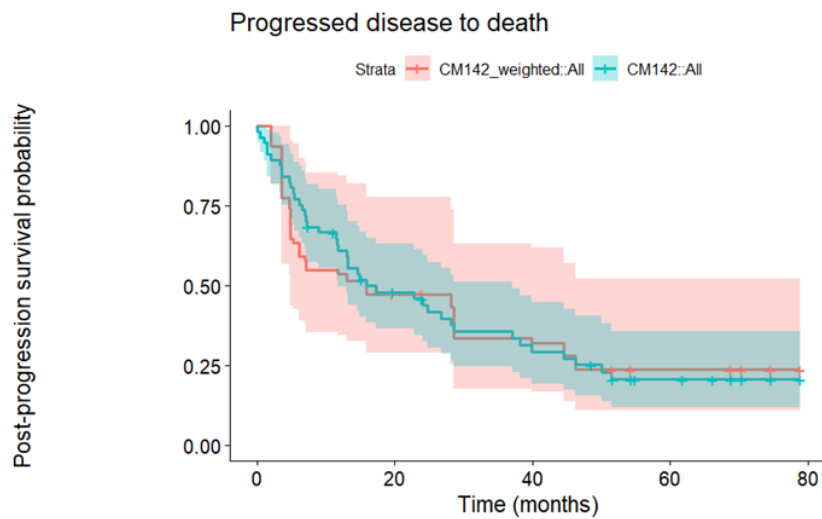


8.1.2 Bevægelsen PF til død

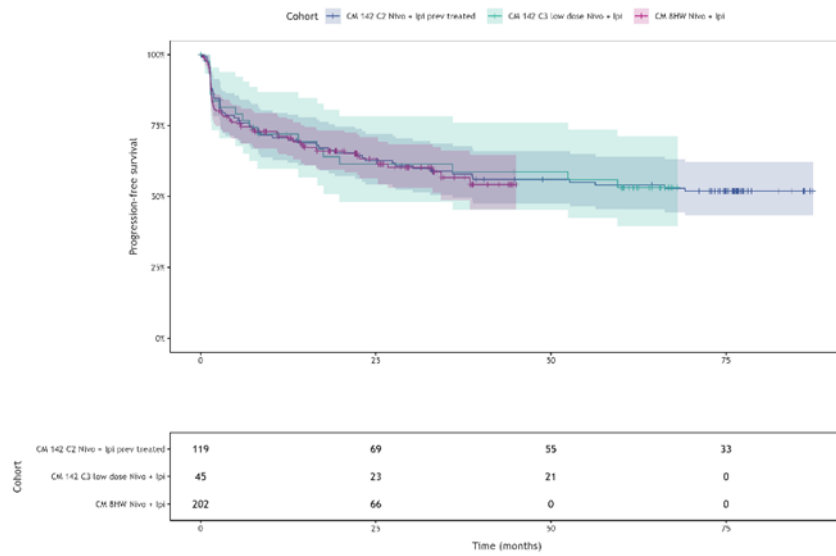


Figur 25. KM-kurver for død uden progression (PF til død) CM 142 kohorte 2 + 3

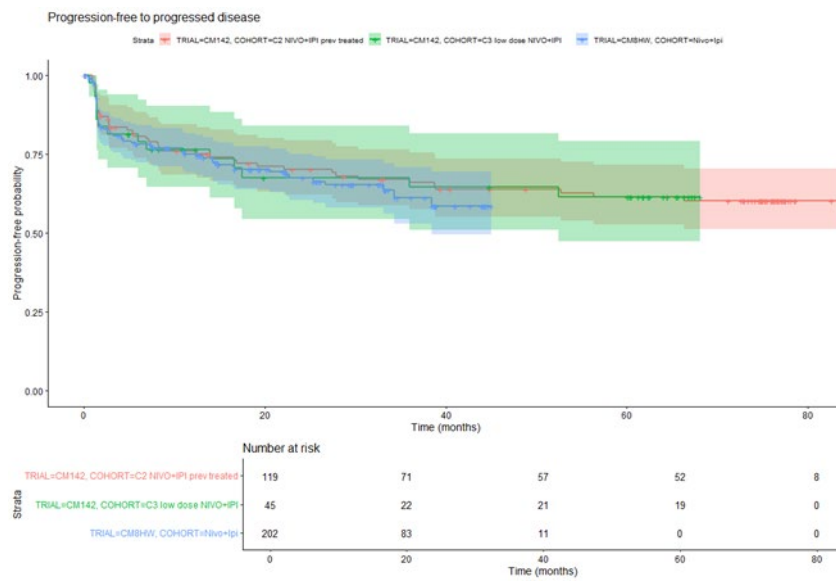
8.1.3 Bevægelsen PD til død



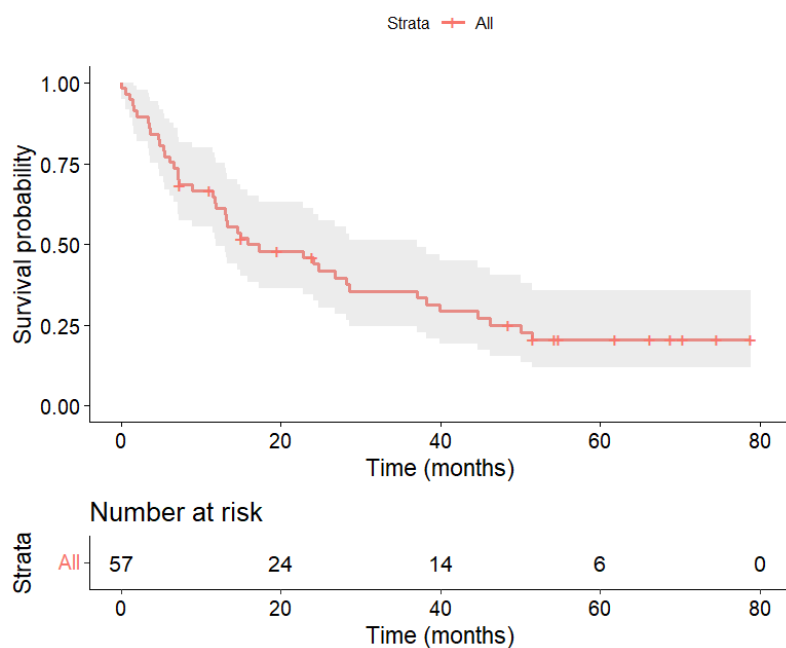
Figur 26. KM-kurver for post-progression overlevelse (PPS) machet og vægtet data vs. umachet data fra CM 142 kohorte 2+3



Figur 27. Sammenligning af KM-kurver for PFS for CM8HW og CM 142 kohorte 2 + 3



Figur 28. Sammenligning af KM-kurver for TTP for CM 8HW og CM 142 kohorte 2 + 3



Figur 29. KM-plot for PPS-data for nivolumab i komb. med ipilimumab i CM 142-studiet (kohorte 2+3)

Tabel 20. Estimerede PPS-rater ved udvalgte tidspunkter for begge behandlingsarme ved anvendelse af forskellige parametriske modeller

	1 år	5 år	10 år	20 år	30 år
Ekspontiel	68 %	16 %	3 %	0 %	0 %
Gamma	63 %	19 %	5 %	0 %	0 %
Gen. gamma	60 %	21 %	8 %	2 %	1 %
Gompertz	59 %	21 %	15 %	11 %	4 %
Log logistisk	59 %	22 %	12 %	6 %	2 %
Log normal	57 %	24 %	14 %	7 %	3 %
Weibull	61 %	20 %	6 %	1 %	0 %



8.2 Helbredsrelateret livskvalitet

Tabel 21. Pattern of missing data and completion for EQ-5D-3L, randomly assigned first-line population with locally confirmed dMMR/MSI-H status

Time point	NIVO+IPI				Chemotherapy			
	HRQoL population, N	Missing, N (%)	Expected to complete, N	Completion, N (%)	HRQoL population, N	Missing, N (%)	Expected to complete, N	Completion, N (%)
	No. at randomisation	No. for whom data are missing (% of no. at randomisation)	No. "at risk" at timepoint X	No. who completed (% of no. expected to complete)	No. at randomisation	No. for whom data are missing (% of no. at randomisation)	No. "at risk" at timepoint X	No. who completed (% of no. expected to complete)
Baseline	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 7	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 13	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 21	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 29	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 37	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 45	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 53	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 61	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 69	■	■	■	■	■	■	■	■
Week 77	■	■	■	■	■	■	■	■



Time point	NIVO+IPI				Chemotherapy			
	HRQoL population, N	Missing, N (%)	Expected to complete, N	Completion, N (%)	HRQoL population, N	Missing, N (%)	Expected to complete, N	Completion, N (%)
	No. at randomisation	No. for whom data are missing (% of no. at randomisation)	No. "at risk" at timepoint X	No. who completed (% of no. expected to complete)	No. at randomisation	No. for whom data are missing (% of no. at randomisation)	No. "at risk" at timepoint X	No. who completed (% of no. expected to complete)
Week 85								
Week 93								
Week 101								
Week 109								
Week 117								
Week 125								
Week 133								
Week 141								
Week 149								
Week 157								
Week 165								
Week 173								



Time point	NIVO+IPI				Chemotherapy			
	HRQoL population, N	Missing, N (%)	Expected to complete, N	Completion, N (%)	HRQoL population, N	Missing, N (%)	Expected to complete, N	Completion, N (%)
	No. at randomisation	No. for whom data are missing (% of no. at randomisation)	No. "at risk" at timepoint X	No. who completed (% of no. expected to complete)	No. at randomisation	No. for whom data are missing (% of no. at randomisation)	No. "at risk" at timepoint X	No. who completed (% of no. expected to complete)
Week 181	■	■	■	■	■	■	■	■
Follow-up 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Follow-up 2	■	■	■	■	■	■	■	■
Survival follow-up 1	■	■	■	■	■	■	■	■
Survival follow-up 2	■	■	■	■	■	■	■	■
Survival follow-up 3	■	■	■	■	■	■	■	■
Survival follow-up 4	■	■	■	■	■	■	■	■
Survival follow-up	■	■	■	■	■	■	■	■



Time point	NIVO+IPI				Chemotherapy			
	HRQoL population, N	Missing, N (%)	Expected to complete, N	Completion, N (%)	HRQoL population, N	Missing, N (%)	Expected to complete, N	Completion, N (%)
	No. at randomisation	No. for whom data are missing (% of no. at randomisation)	No. "at risk" at timepoint X	No. who completed (% of no. expected to complete)	No. at randomisation	No. for whom data are missing (% of no. at randomisation)	No. "at risk" at timepoint X	No. who completed (% of no. expected to complete)
w-up 5								
Survival follow-up 6								
Survival follow-up 7								
Survival follow-up 8								
Survival follow-up 9								
Survival follow-up 10								
Survival follow-up 11								

**Tabel 22. QALY tabt pga. uønskede hændelser**

AE	Incidence of adverse events		QALY loss due to adverse events	Duration (in model cycles)	Sources
	Nivolumab i komb. med ipilimumab	Pembrolizumab			
Hepatitis	■	2,6 %	-0.2	0,25	Assumed equal to hypothyroidism/asthenia; Swinburn, 2010 [17]
Neutropenia	■	0,7 %	-0.0607	0,25	Freeman et al. (2014), SCOT trial data [18]
Rash	■	1,3 %	-0.04	0,25	Assumed equal to stomatitis; Shabaruddin, 2013 [19]
Diarrhoea/colitis	■	3,3 %	-0.09	0,25	Freeman et al. (2014), SCOT trial data [18]
Adrenal insufficiency	■	1,3 %	-0.2	0,25	Assumed equal to hypophysitis based on Mai et al. [20]
Hyperthyroidism	■	0 %	-0.069	3,8575	Assumed equal to hypertension in Doyle et al. (2008) [21]
Hypophysitis	■	0 %	-0.2	3,8575	Assumed equal to hypothyroidism/asthenia; Swinburn, 2010 [17]
Asthenia	■	2,0 %	-0.08	3,8575	Assumed same as fatigue in Freeman et al. (2014), SCOT trial [18]
Decreased neutrophil count	■	0 %	-0.0375	0,25	Freeman et al. (2014), SCOT trial data [18]
Hypertension	■	7,2 %	-0.069	0,25	Doyle et al. (2008) [21]
Increased lipase	■	0 %	-0.08	0,25	Assumed same as anaemia in VEG105192 clinical study (2010) [22]
Pneumonia	■	3,3 %	-0.195	0,25	Tolley et al. (2013) [23]



8.3 Omkostninger

8.3.1 Lægemiddelomkostninger

Tabel 23. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse ([måned, år])

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Nivolumab	40 mg	1 stk.	■	Amgros
Nivolumab	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Nivolumab	240 mg	1 stk.	■	Amgros
Ipilimumab	50 mg	1 stk.	■	Amgros
Ipilimumab	200 mg	1 stk.	■	Amgros
Pembrolizumab	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Fluorouracil	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Fluorouracil	2500 mg	1 stk.	■	Amgros
Fluorouracil	5000 mg	1 stk.	■	Amgros
Calciumfolinat	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Calciumfolinat	350 mg	1 stk.	■	Amgros
Calciumfolinat	1000 mg	1 stk.	■	Amgros
Irinotecan	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Cetuximab	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Encorafenib	50 mg	28 stk.	■	Amgros
Encorafenib	75 mg	42 stk.	■	Amgros



8.3.2 Efterfølgende behandling

Tabel 24. Dosis af 2. linjebehandlingerne i Medicinrådets hovedanalyse

Efterfølgende behandling (administrationsvej)	Dosis pr. administration	Frekvens
FOLFIRI		
Irinotecan (i.v.)	180 mg/m ²	Hver 2. uge
Fluorouracil bolus (i.v.)	400 mg/m ²	Hver 2. uge
Fluorouracil infusion (i.v.)	2,400 mg/m ²	Hver 2. uge
Calcium folinate (i.v.)	400 mg/m ²	Hver 2. uge
Cetuximab (i.v.)	500 mg/m ²	Hver 2. uge
Encorafenib (p.o.)	300 mg	Én gang dagligt

i.v. = intravenøs; p.o. = per oralt

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk