

Bilag til Medicinrådets omkostningsanalyse vedr. lægemidler til metastatisk nyrekræft

*Komparativ analyse af omkostninger til
intermediær/dårlig prognosegruppe*

Tillæg



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. september 2023
------------------	--------------------

Ikrafttrædelsesdato	29. september 2023
---------------------	--------------------

Dokumentnummer	180066
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



1. Baggrund

I [Medicinerådets kliniske sammenligningsgrundlag vedr. lægemidler til metastatisk nyrekræft](#) har Medicinerådet vurderet, at fire behandlinger med en checkpointhæmmer i kombination med en tyrosinkinasehæmmer (IO+TKI) (avelumab/axitinib, pembrolizumab/axitinib, pembrolizumab/lenvatinib og nivolumab/cabozantinib) er lige så effektive og sikre som nuværende standardbehandling bestående af nivolumab/ipilimumab til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe eller sunitinib til patienter i god prognosegruppe. Behandlingerne er blevet vurderet klinisk ligeværdige, da der ikke er dokumenteret en klinisk relevant forskel på overlevelse mellem dem.

Behandling med checkpointhæmmere er maksimalt to år, hvorimod behandling med TKI'er fortsættes frem til progression (eller uacceptabel toksicitet). Data fra de kliniske studier for IO+TKI viser, at patienter er progressionsfri i længere tid end patienter i behandling med nivolumab/ipilimumab eller sunitinib. Da der behandles frem til progression (eller uacceptabel toksicitet) med IO+TKI, er behandlingsvarigheden på tværs af de ligestillede behandlinger forskellig.

Det er kun anbefalede lægemidler, der fremgår af Medicinerådets lægemiddelrekommandationer. Kombinationerne af IO+TKI er for nuværende ikke anbefalet af Medicinerådet pga. for høje omkostninger, som skyldes de nuværende lægemiddelpriiser. Medicinerådet vil i forbindelse med opdateringen af lægemiddelrekommandationen for metastatisk nyrekræft tage stilling til, om IO+TKI-behandlingerne kan anbefales og dermed fremgå af lægemiddelrekommandationen. For at foretage den vurdering finder Medicinerådet, at det er nødvendigt at tage højde for forskelle i behandlingsvarigheder for at sikre, at det bedst mulige estimat for omkostninger forbundet med behandlingerne bliver inddraget i beslutning om anbefaling eller ej.

Medicinerådet vælger på denne baggrund at udføre en komparative analyse, der belyser betydningen af behandlingsvarighed for behandlingernes samlede omkostninger. Denne analyse foretages for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Det er ikke relevant at inddrage forskelle i behandlingsvarighed hos patienter i god prognosegruppen, da behandlingerne her er ligestillede med sunitinib, som er gået af patent. Derudover foreligger der mindre modent observeret data fra de kliniske studier til denne patientpopulation, hvilket medfører større usikkerhed ved estimering af omkostninger på baggrund af forskelle i behandlingsvarighed.

Formålet med den komparative analyse for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er således at vejlede Rådet, når det skal tages stilling til, om de enkelte kombinationer af IO+TKI kan anbefales og dermed indgå i en lægemiddelrekommandation.

For patienter i god prognosegruppe vil Rådet tage stilling på baggrund af totalomkostninger ved behandling i 52 uger jf. det kliniske sammenligningsgrundlag [1] (lægemiddelpriiser og omkostninger forbundet med behandlingen som beskrevet i



Medicinrådets omkostningsanalyse). I tilfælde af, at en eller flere af kombinationerne kan anbefales af Medicinrådet, vil deres indplacering i lægemiddelrekommendationen blive baseret på det kliniske sammenligningsgrundlag [1], totalomkostninger (omkostninger forbundet med behandlingen som estimeret i Medicinrådets omkostningsanalyse) og lægemiddelpris. Det lægemiddel eller den kombination, der er indplaceret i kategorien "anbefal" og har de laveste samlede omkostninger, vil blive anbefalet som 1. valg med en efterlevelseshesprocent på 80 %.

2. Komparativ analyse af omkostninger til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

Medicinrådet vil sammenligne omkostninger for de forskellige behandlinger under hensyntagen til forskelle i behandlingsvarighed. Da der behandles frem til progression, anvendes PFS-kurver som proxy for behandlingsforløb- og varighed for hver af behandlingerne.

For at estimere de forventede omkostninger forbundet med at anvende hver af de fire behandlinger er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede studiedata, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i den komparative analyse (30 år). På baggrund af ekstrapolerede PFS-kurver for hver af behandlingerne estimeres omkostningerne for hver af behandlingerne frem til progression. Omkostninger til efterfølgende behandling (2. linje) inkluderes også i den komparative analyse, således at behandlingsforløbene afspejler dansk klinisk praksis. Her estimeres andelen, som modtager efterfølgende behandling på et givent tidspunkt, som forskellen mellem ekstrapoleret OS-kurve for nuværende standardbehandling (nivolumab/ipilimumab) og de enkelte ekstrapolerede PFS-kurver for hver af behandlingerne.

Medicinrådet er opmærksomt på, at den reelle behandlingsvarighed kan afvige fra tid til progression, og at en anvendelse af PFS som proxy for behandlingsvarighed er behæftet med usikkerhed. For at imødekomme usikkerheder opstilles der otte scenarier på baggrund af Medicinrådets valg af ekstrapoleringsmodeller. Derudover kan Medicinrådet foretage yderligere følsomhedsanalyser, hvis Medicinrådet vurderer, at det er nødvendigt. Et overblik over observeret data og Medicinrådets valg af ekstrapoleringsmodeller fremgår af Tabel 1. Af Bilag 1 – *valg af scenarier for ekstrapoleringsmodeller* fremgår figurer med de otte scenarier samt en gennemgang af, hvilke overvejelser der ligger til grund for Medicinrådets valg af ekstrapoleringsmodeller.

Af Tabel 2 fremgår de antagelser, som benyttes ved estimering af de forventede omkostninger forbundet med at anvende hver af de fire behandlinger.



Tabel 1. Oversigt over observeret data og valg af ekstrapoleringsmodeller

	OS	PFS	PFS	PFS	PFS
	Nivolumab/ ipilimumab	Nivolumab/ ipilimumab	Nivolumab/ cabozantinib	Pembrolizumab/ lenvatinib	Pembrolizumab/ axitinib
Observeret data					
Median	3,9 år [2]	1,0 år [2]	1,4 år [3]	1,8 år [4]	1,2 år [5]
Rater (år)					
1	78 %	49 %	68 %	67 %	56 %
3	53 %	34 %	21 %	35 %	27 %
5	42 %	30 %	Intet data	Intet data	18 %
Ekstrapoleret data					
Valg 1					
Fordeling	Generaliseret gamma	Generaliseret gamma	Log-normal	Gompertz	Gompertz
Rater (år)					
1	79 %	51 %	69 %	68 %	55 %
3	54 %	33 %	22 %	34 %	27 %
5	41 %	27 %	8 %	19 %	18 %
10	24 %	20 %	1 %	6 %	14 %
20	11 %	15 %	0 %	1 %	13 %
Median	3,5 år	1,0 år	1,5 år	1,9 år	1,2 år
Plateau	Ja	Ja	Nej	Nej	Ja
Valg 2					
Fordeling	Gompertz	Spline	-	-	Generaliseret gamma
Rater (år)			-	-	
1	79 %	46 %			55 %
3	54 %	33 %			27 %
5	41 %	30 %			17 %
10	26 %	26 %			8 %
20	19 %	22 %			3 %
Median	3,5 år	0,8 år	-	-	1,2 år
Plateau	Ja	Ja	-	-	Nej

-: Valg 2 bliver ikke lavet for nivolumab/cabozantinib og pembrolizumab/lenvatinib, da der kun vælges en ekstrapolering til scenarieanalyserne.



Tabel 2. Overblik over antagelser i den komparative analyse

Fordeling af 1. linjebehandling*	
Nivolumab/ipilimumab	De første 4 doser er en kombination af nivolumab (3 mg/kg) og ipilimumab (1 mg/kg), der gives som intravenøs infusion hver 3. uge. Herefter gives nivolumab som enkeltstof 6 mg/kg hver 4. uge (maks. 480 mg), maks. 2 år i alt. Patienter, der stadigvæk er progressionsfri efter 2-års behandling med nivolumab, modtager ikke yderligere behandling.
Pembrolizumab/axitinib	Axitinib (5 mg x 2) frem til progression Pembrolizumab (4 mg/kg (maks. 400 mg) hver 6. uge), maks. 2 år
Nivolumab/cabozantinib	Cabozantinib (30 mg) frem til progression Nivolumab (6 mg/kg (maks. 480 mg) hver 4. uge), maks. 2 år
Pembrolizumab/lenvatinib	Lenvatinib (14 mg) frem til progression Pembrolizumab (4 mg/kg (maks. 400 mg) hver 6. uge), maks. 2 år
Andel, der modtager efterfølgende behandling **	75 %
Nivolumab/ipilimumab	Cabozantinib 75 %, axitinib 15 %, sunitinib 10 %
Pembrolizumab/axitinib	Cabozantinib 75 %, sunitinib 25 %
Nivolumab/cabozantinib	Axitinib 75 %, sunitinib 25 %
Pembrolizumab/lenvatinib	Cabozantinib 75 %, axitinib 15 %, sunitinib 10 %
Anvendte behandlingslængder 2. linje	Cabozantinib (30 mg): 33,1 uger (Meteor Clinical Study Report) Axitinib (5 mg x 2): 31,5 uger (Axitinib NICE Technology Appraisal) Sunitinib (37,5 mg én gang dagligt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger): 24,7 uger (Cabozon Clinical Study Report)
Vægt*	80 kg
Andel kvinder**	25 %
Half-cycle korrektion	
Korrektion for baggrunds dødelighed	Ja
Korrektion så $PFS \leq OS$	
3,5 % diskontering	
Alder ved indtræden i model	62 år
Tidshorisont	30 år

* Den gennemsnitlige patientvægt er baseret på det kliniske sammenligningsgrundlag. Den relative dosisintensitet af TKI'er er ligeledes baseret på de doser, der indgik i det kliniske sammenligningsgrundlag [1].

** Disse antagelser baserer sig på Medicinrådets vurdering af [pembrolizumab i komb. med lenvatinib](#) og [nivolumab i komb. med cabozantinib](#).



3. Referencer

2. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* [internet]. 2022;128(11):2085–97. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34180>
3. CheckMate-9ER Update: Survival Better With First-Line Nivolumab/Cabozantinib Versus Sunitinib in Advanced RCC. ASCO Genitourin CANCERS Symp [internet]. 2023; Tilgængelig fra: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/checkmate-9er-update-survival-better-first-line-nivolumab-cabozantinib-versus-sunitinib>
4. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2021;384(14):1289–300. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035716>
5. ASCO 2023: Pembrolizumab + Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy for Advanced Clear Cell RCC: 5-Year Analysis of KEYNOTE-426. Tilgængelig fra: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2023/asco-2023-kidney-cancer/144965-asco-2023-pembrolizumab-axitinib-versus-sunitinib-as-first-line-therapy-for-advanced-clear-cell-rcc-5-year-analysis-of-keynote-426.html>
6. Jackson CH. flexsurv : A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *J Stat Softw.* 2016;70:i08.



4. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. september 2023	Godkendt af Medicinrådet.



5. Bilag 1 – valg af scenarier for ekstrapoleringsmodeller

5.1 Introduktion

På baggrund af observeret data fra de relevante kliniske studier ekstrapoleres PFS-data for hver behandling. For komparator, dvs. nivolumab/ipilimumab, ekstrapoleres ligeledes observeret data for OS. Den ekstrapolerede OS-kurve anvendes for alle behandlinger, da Medicinrådet har vurderet behandlingerne ligeværdige på OS.

De relevante virksomheder har indsendt PFS- og OS-data fra deres respektive studier efter anmodning fra Medicinrådet. Disse er efterfølgende ekstrapoleret med syv standardparametriske fordelinger med separate fits, hvorfor forskellige fordelinger kan anvendes til ekstrapolering af observeret data for de enkelte behandlinger. Medicinrådets valg af ekstrapoleringsmodel er baseret på en vurdering af klinisk plausibilitet og statistisk fit. I bilaget fremgår figurer og tabeller, der angiver de observerede og ekstrapolerede kurvers forløb, modellerede årlige rater, medianer, gennemsnit og statistisk fit. Alle ekstrapolationsmodeller er fittet i R version 4.1.1 med pakken flexsurv [6].

Afsnit 5.2 giver et overblik over observeret data, og hvilke observationer der er af særlig relevans for valg af ekstrapoleringsmodeller. Afsnit 5.3 beskriver Medicinrådets scenarier for valg af ekstrapoleringsmodeller, mens afsnit 5.4 beskriver ekstrapolering af hver enkelt behandling separat.

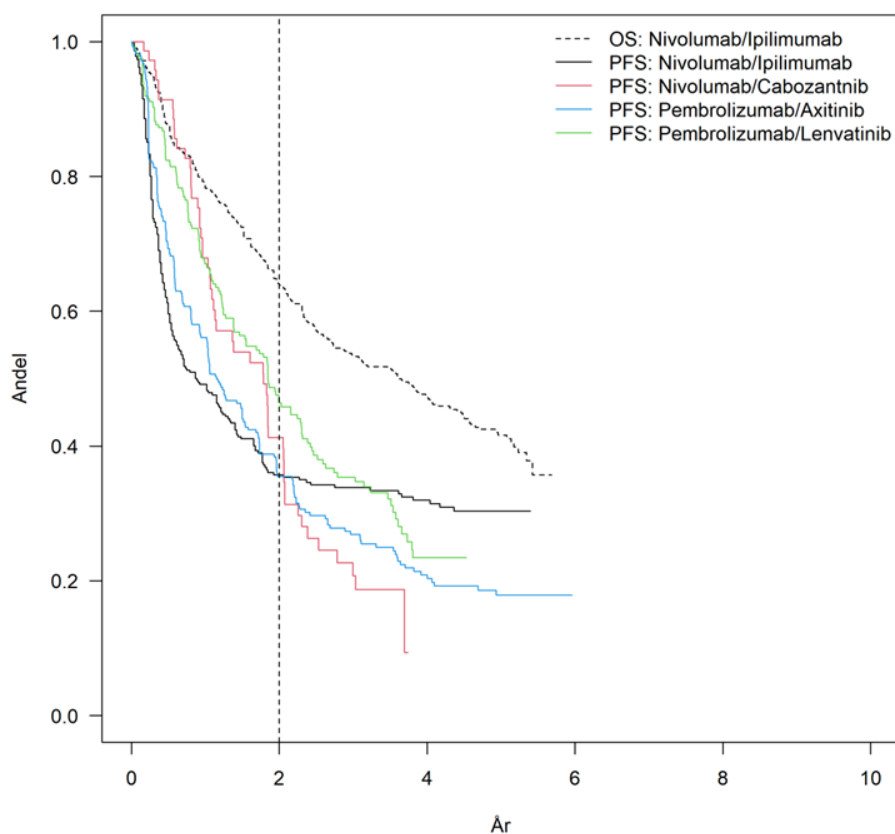
5.2 Beskrivelse af observeret data

Figur 1 viser observerede Kaplan-Meier-kurver, herunder OS og PFS for nivolumab/ipilimumab (CheckMate 214-studiet), og PFS-kurver for nivolumab/cabozantinib (CheckMate 9ER-studiet), pembrolizumab/lenvatinib (CLEAR-studiet) og pembrolizumab/axitinib (KEYNOTE 426-studiet). PFS-kurverne for både nivolumab/ipilimumab (sort kurve) og pembrolizumab/axitinib (blå kurve) rammer et plateau, hvilket indikerer, at få patienter progredierer efter dette tidspunkt. For nivolumab/ipilimumab rammes et plateau på ca. 35 % ved ca. 2 år, mens der ved behandling med pembrolizumab/axitinib rammes et plateau på ca. 20 % ved ca. 4 år. For kombinationerne nivolumab/cabozantinib og pembrolizumab/lenvatinib er der ikke synlig plateaudannelse. Dette kan enten skyldes, at der ikke dannes et plateau for disse behandlingskombinationer, eller at der er kortere opfølgningstid i CheckMate 9ER og CLEAR-studierne sammenlignet med CheckMate 214 og KEYNOTE 426, og at plateaudannelsen derfor vil komme senere. Da disse behandlinger har sammenlignelig virkningsmekanisme som pembrolizumab/axitinib, er det klinisk plausibelt, at der også kan opstå plateaudannelse ved behandling med nivolumab/cabozantinib eller pembrolizumab/lenvatinib, omend dette ikke kan påvises med det observerede data.



Medicinerådet vil vælge ekstrapoleringsmodeller, der dels afspejler niveauforskellene fra det observerede data angivet i Figur 1, dels muligheden for plateaudannelse. Således vil ekstrapoleringsmodellerne fx afspejle:

- at patienter i behandling med pembrolizumab/lenvatinib (grøn kurve) progredierer langsommere end patienter behandlet med en af de tre øvrige behandlinger
- at der dannes et plateau tidligere for nivolumab/ipilimumab (sort kurve) sammenlignet med de øvrige tre behandlinger
- at for pembrolizumab/lenvatinib (grøn kurve) og nivolumab/cabozantinib (rød kurve) giver de syv standardparametriske fordelinger ikke anledning til at vælge en fordeling, hvor der dannes et plateau. I stedet for laves scenarieanalyser, hvor der vælges en kurve for pembrolizumab/axitinib, hvor der ikke dannes et plateau, således at forløbet vil være mere sammenligneligt mellem de tre IO+TKI-behandlinger.



Figur 1. Observeret data

5.3 Overblik over scenarier for ekstrapoleringsmodeller

På baggrund af Medicinerådets valg af ekstrapoleringsmodeller for hver behandling opstilles otte scenarier. Tabel 3 giver et overblik over de valgte ekstrapoleringsmodeller for hver behandling, mens Tabel 4 angiver de otte scenarier, hvori alle mulige kombinationer fra Tabel 3 vises. I Figur 2 til Figur 9 er ekstrapoleringsmodellerne fra hver af de otte scenarier illustreret med en tidshorisont på 30 år, som er den tidshorisont, der anvendes i den komparative analyse. I figurene er der dels korrigeret for



baggrundsdødeligheden i den generelle danske befolkning (på sandsynlighedsskala) og dels korrigeret for de tilfælde, hvor PFS-raterne ved ekstrapolering af PFS overstiger OS-raterne ved ekstrapolering af OS.

Tabel 3. Overblik over Medicinrådets valg af ekstrapoleringsmodeller

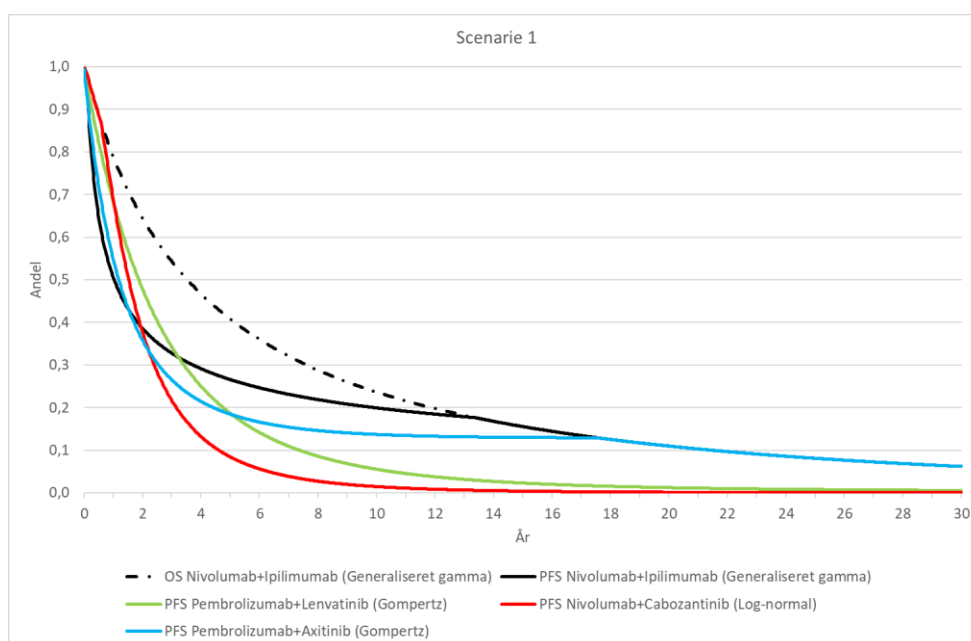
	OS	PFS	PFS	PFS	PFS
	Nivolumab/ ipilimumab	Nivolumab/ ipilimumab	Nivolumab/ cabozantinib	Pembrolizumab/ lenvatinib	Pembrolizumab/ axitinib
Observeret data					
Median	3,9 år [2]	1,0 år [2]	1,4 år [3]	1,8 år [4]	1,2 år [5]
Rater (år)					
1	78 %	49 %	68 %	67 %	56 %
3	53 %	34 %	21 %	35 %	27 %
5	42 %	30 %	Intet data	Intet data	18 %
Ekstrapoleret data					
Valg 1					
Fordeling	Generaliseret gamma	Generaliseret gamma	Log-normal	Gompertz	Gompertz
Rater (år)					
1	79 %	51 %	69 %	68 %	55 %
3	54 %	33 %	22 %	34 %	27 %
5	41 %	27 %	8 %	19 %	18 %
10	24 %	20 %	1 %	6 %	14 %
20	11 %	15 %	0 %	1 %	13 %
Median	3,5 år	1,0 år	1,5 år	1,9 år	1,2 år
Plateau	Ja	Ja	Nej	Nej	Ja
Valg 2					
Fordeling	Gompertz	Spline	-	-	Generaliseret gamma
Rater (år)			-	-	
1	79 %	46 %			55 %
3	54 %	33 %			27 %
5	41 %	30 %			17 %
10	26 %	26 %			8 %
20	19 %	22 %			3 %
Median	3,5 år	0,8 år	-	-	1,2 år
Plateau	Ja	Ja	-	-	Nej

-: Valg 2 bliver ikke lavet for nivolumab/cabozantinib og pembrolizumab/lenvatinib, da der kun vælges en ekstrapolering til scenarieanalyserne.

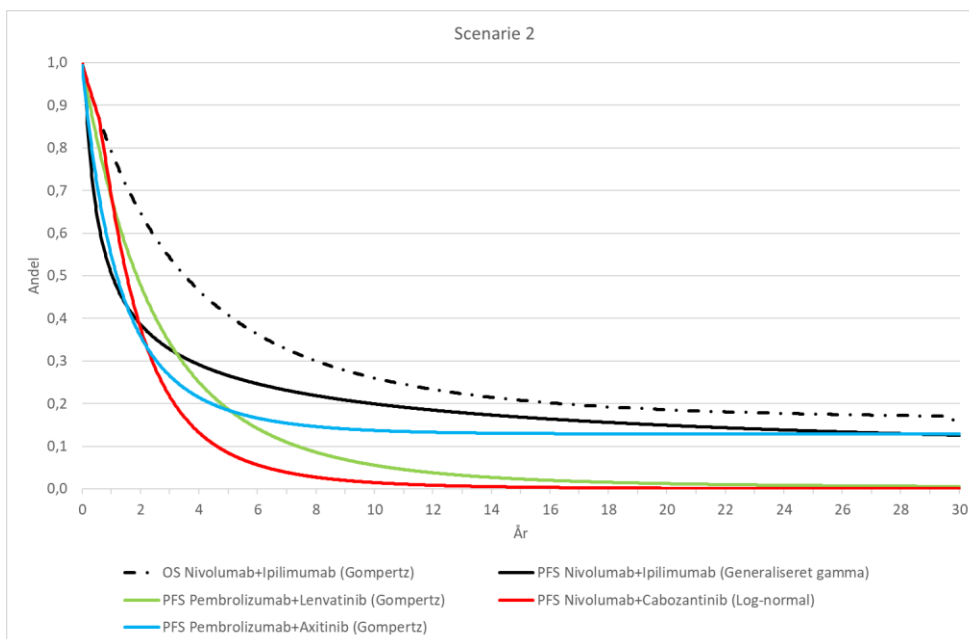


Tabel 4. Overblik over de otte scenarier

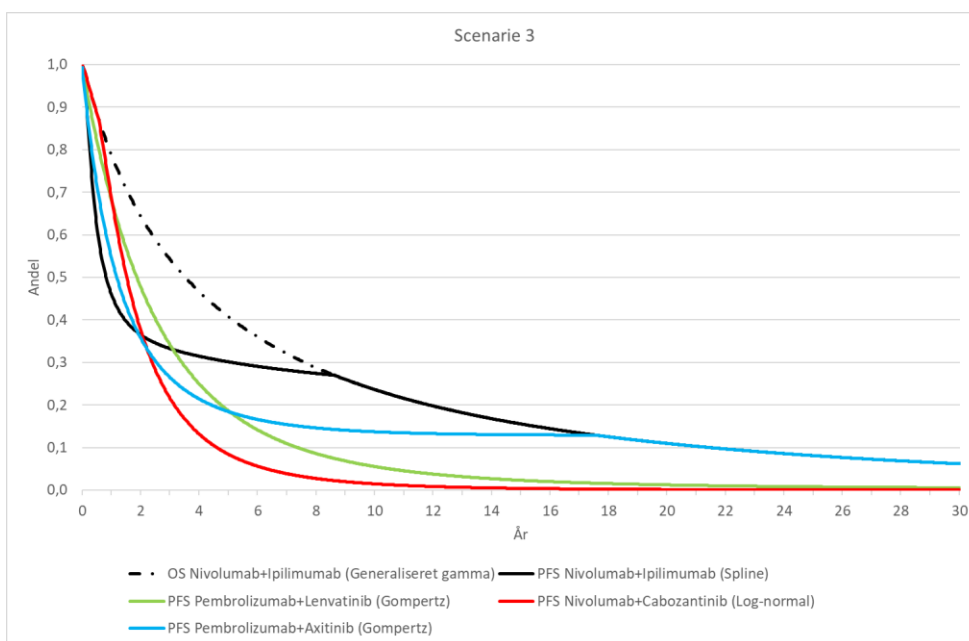
	1	2	3	4	5	6	7	8
OS Nivolumab/ipilimumab	Generaliseret gamma	Gompertz	Generaliseret gamma	Gompertz	Generaliseret gamma	Gompertz	Generaliseret gamma	Gompertz
PFS Nivolumab/ipilimumab	Generaliseret gamma	Generaliseret gamma	Spline	Spline	Generaliseret gamma	Generaliseret gamma	Spline	Spline
PFS Nivolumab/cabozantinib	Log-normal	Log-normal	Log-normal	Log-normal	Log-normal	Log-normal	Log-normal	Log-normal
PFS Pembrolizumab/lenvatinib	Gompertz	Gompertz	Gompertz	Gompertz	Gompertz	Gompertz	Gompertz	Gompertz
PFS Pembrolizumab/axitinib	Gompertz	Gompertz	Gompertz	Gompertz	Generaliseret gamma	Generaliseret gamma	Generaliseret gamma	Generaliseret gamma



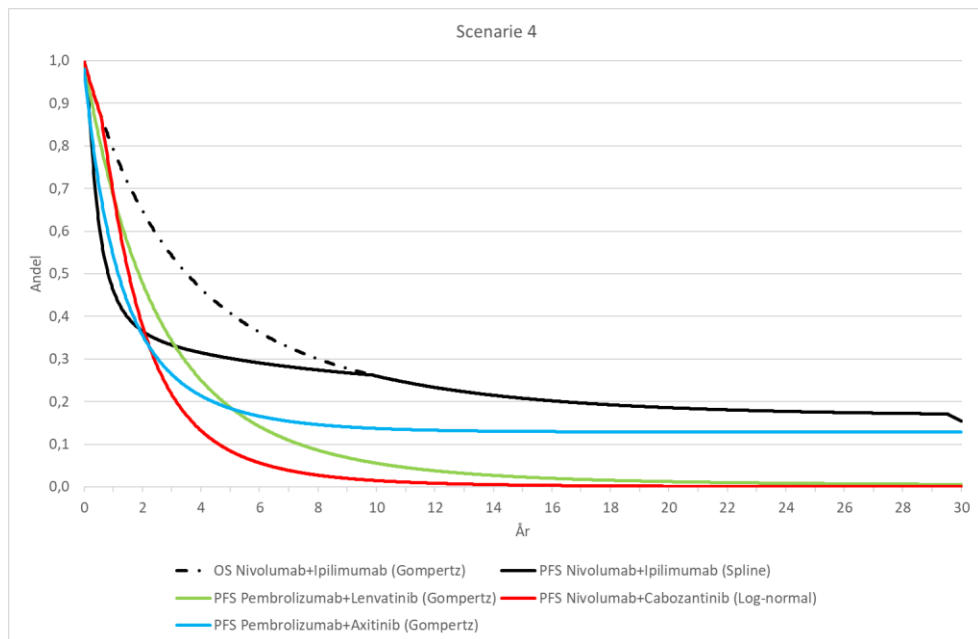
Figur 2. Scenarie 1, OS korregeret for baggrunds dødelighed og OS $\geq$ PFS



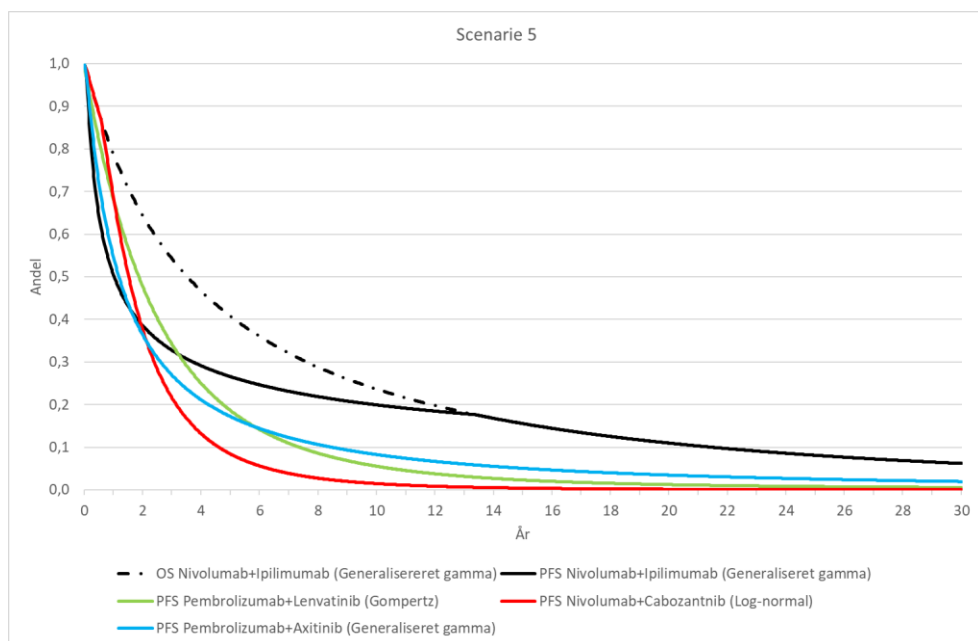
Figur 3. Scenarie 2, OS korrejeret for baggrundsdødelighed og OS $\geq$ PFS



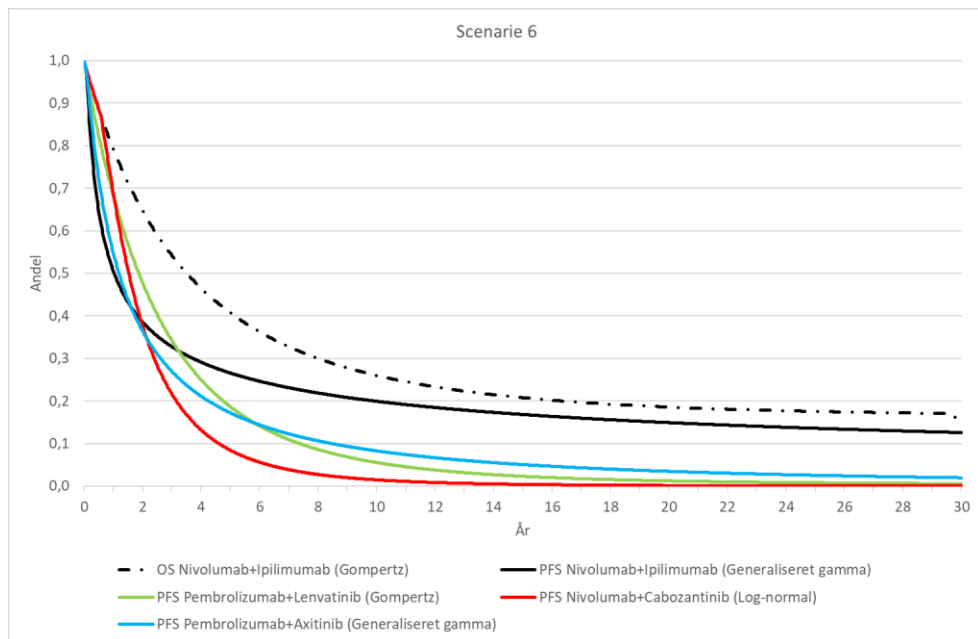
Figur 4. Scenarie 3, OS korrejeret for baggrundsdødelighed og OS $\geq$ PFS



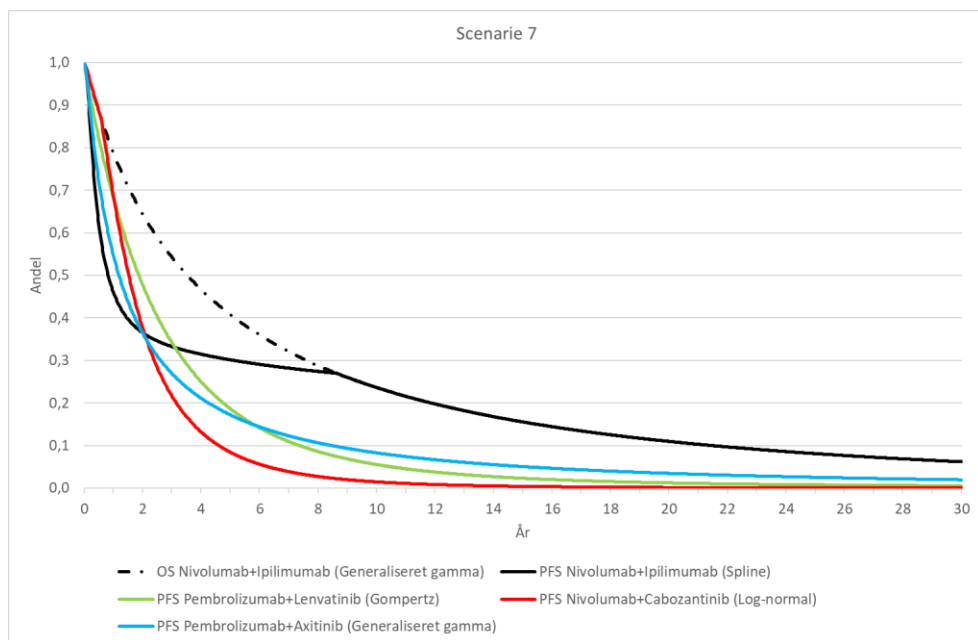
Figur 5. Scenarie 4, OS korrigeret for baggrunds dødelighed og OS $\geq$ PFS



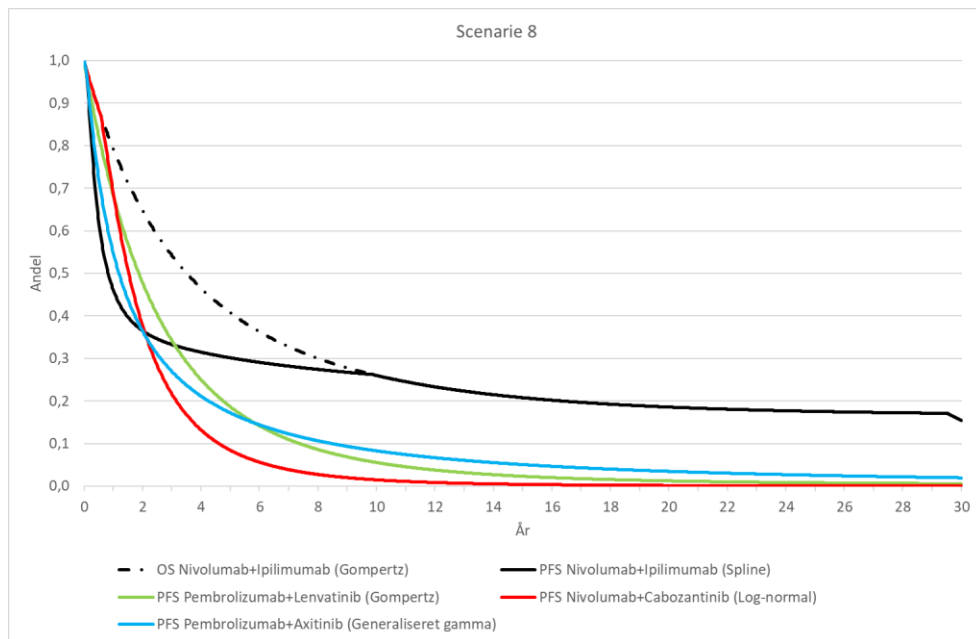
Figur 6. Scenarie 5, OS korrigeret for baggrunds dødelighed og OS $\geq$ PFS



Figur 7. Scenarie 6, OS korrejeret for baggrundsødelighed og OS $\geq$ PFS



Figur 8. Scenarie 7, OS korrejeret for baggrundsødelighed og OS $\geq$ PFS



Figur 9. Scenarie 8, OS korrigeret for baggrunds dødelighed og OS $\geq$ PFS

5.4 Ekstrapolering af de enkelte behandlingskombinationer

OS nivolumab/ipilimumab – intermediær/dårlig prognosegruppe – CheckMate 214

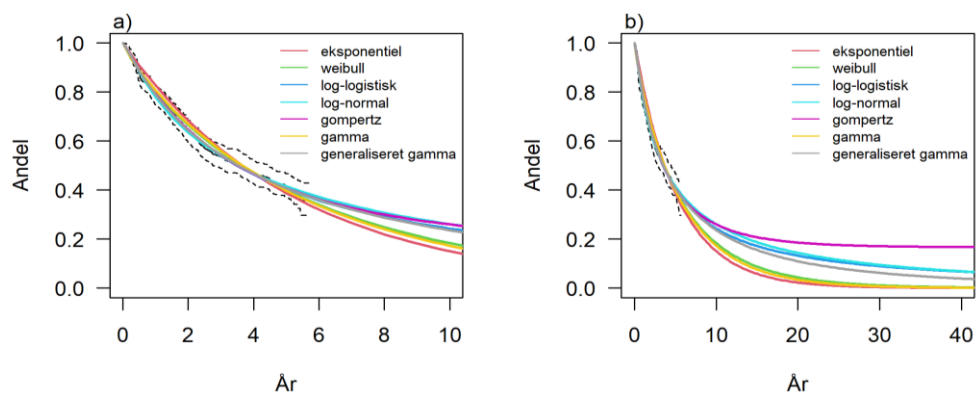
Medicinerådet opstiller to mulige ekstrapoleringsmodeller for OS-kurven for nivolumab/ipilimumab; en generaliseret gammafordeling og en Gompertz-fordeling.

Valget af en generaliseret gammafordeling er baseret på, at denne fordeling har en median OS (3,5 år), der er sammenlignelig med den observerede median OS (3,9 år), samtidig med at den ekstrapolerede OS-kurve afspejler et klinisk plausibelt niveau for overlevelse efter studieperioden.

Valget af en Gompertz-fordeling er valgt med henblik på at afspejle plateauet, som det observerede data for PFS danner. Denne fordeling reflekterer en større andel langtidsoverlevende end den generaliserede gammafordeling.

Både den generaliserede gammafordeling og Gompertz-fordelingen er blandt de parametriske fordelinger, der har det bedste statistiske fit.

På baggrund af observerede PFS-data og det fund, at PFS pr. definition er lavere end OS, er det ikke plausibelt, at overlevelsen er lavere end angivet med den generaliserede gammafordeling.



Figur 10. OS Nivolumab/ipilimumab: Ekstrapolering 10 år frem (a) og 40 år frem (b)

Tabel 5. OS nivolumab/ipilimumab: Sammenligning af observeret og ekstrapoleret data

	Median PFS (år)	Gennemsnitlig PFS (år)	Opfølg- ningstid (år)	AIC	BIC	Vurdering
Observeret data anvendt til ekstrapolering (CheckMate 214)	3,9 (47 mdr.)	-	5,6 (67 mdr.)	-	-	-
Observeret data 2 (CheckMate 214)	4 (48,1 mdr.)	-	4,6 (55 mdr.)	-	-	-
Ekspontiel	3,7	5,3	-	1.291,5	1.295,5	For lille andel langtidsoverlevende
Weibull	3,6	5,9	-	1.288,8	1.296,9	For lille andel langtidsoverlevende
Log-logistisk	3,5	44,3	-	1.283,0	1.291,1	På niveau med valg 1
Log-normal	3,5	13,4	-	1.283,7	1.291,8	På niveau med valg 1
Gompertz	3,5	-	-	1.284,	1.292,3	Valg 2
Gamma	3,7	5,6	-	1.290,1	1.298,2	For lille andel langtidsoverlevende
Generaliseret gamma	3,5	8,9	-	1.283,9	1.296,0	Valg 1



Tabel 6. OS nivolumab/ipilimumab: Ekstrapolerede OS-rater

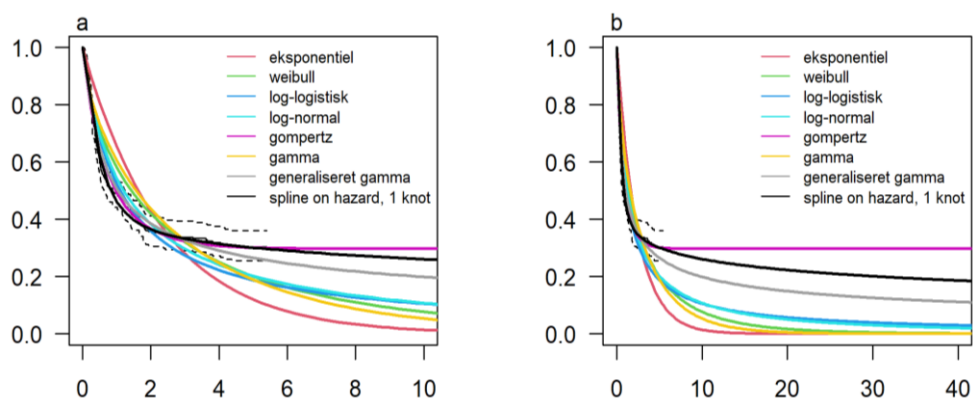
År	Ekspontiel	Weibull	Log-logistisk	Log-normal	Gompertz	Gamma	Generaliseret gamma
1	83 %	80 %	79 %	78 %	79 %	81 %	79 %
3	57 %	56 %	54 %	54 %	54 %	56 %	54 %
5	39 %	40 %	40 %	42 %	41 %	40 %	41 %
10	15 %	18 %	24 %	26 %	26 %	17 %	24 %
20	2 %	4 %	13 %	14 %	19 %	3 %	11 %

PFS – ipilimumab/nivolumab – intermediær/dårlig prognosegruppe – CheckMate 214

Medicinerådet opstiller to mulige ekstrapoleringsmodeller for PFS-kurven for nivolumab/ipilimumab; en parametrisk model baseret på en generaliseret gammafordeling og en splinemodel (Spline på log kumulativ hazard-skala med en intern knude. Splinemodeller med 2 og 3 knuder blev også undersøgt, men havde sammenlignelige statistiske fits og er ikke vist).

Valget af en generaliseret gammafordeling er baseret på, at denne fordeling har en median PFS (1 år), der er sammenlignelig med den observerede median PFS (1 år), samtidig med at den ekstrapolerede PFS-kurve afspejler det plateau, som også observeres i det kliniske data. Det bemærkes yderligere, at den generaliserede gammafordeling har et markant bedre fit til observeret data end de øvrige standardparametriske fordelinger.

Valget af en splinemodel er baseret på, at der er usikkerhed omkring niveauet for det plateau, som PFS-kurven danner. Ingen af de øvrige standardparametriske modeller ud over generaliseret gamma kunne anvendes i forhold til at fitte det observerede data tilstrækkeligt godt. Desuden vurderes ingen af de øvrige standardparametriske fordelinger klinisk plausible, idet Gompertz-fordelingen danner et meget højtliggende plateau og de fem øvrige standardparametriske fordelinger fittede observeret data meget dårligt og heller ikke giver et tydeligt plateau. Median PFS (0,8 år) ved ekstrapolering med splinemodellen er sammenlignelig med den observerede median PFS (1 år), samtidig med at den ekstrapolerede PFS-kurve afspejler et plateau, som også observeres i det kliniske data. Splinemodellen giver bedre statistisk fit end de syv standardparametriske modeller.



Figur 11. PFS nivolumab/ipilimumab: Ekstrapolering 10 år frem (a) og 40 år frem (b)

Tabel 7. PFS nivolumab/ipilimumab: Sammenligning af observeret og ekstrapoleret data

	Median PFS (år)	Gennemsnitlig PFS (år)	Opfølgningstid (år)	AIC	BIC	Vurdering
Observeret data anvendt til ekstrapolering (CheckMate 214)	1,0 (11,6 mdr.)	.	5,6 (67 mdr.)	.	.	.
Observeret data 2 (CheckMate 214)	0,9 (11,2 mdr.)	.	4,6 (55 mdr.)	.	.	.
Eksponentiel	1,6	2,4	.	923,8	927,9	Manglende plateaudannelse
Weibull	1,4	3,3	.	852,2	860,3	Manglende plateaudannelse
Log-logistisk	1,1	Na	.	795,7	803,8	Manglende plateaudannelse
Log-normal	1,2	5,2	.	779,5	787,6	Manglende plateaudannelse
Gompertz	1,0	NA	.	754,2	762,3	For høj plateaudannelse
Gamma	1,6	2,9	.	874,5	882,6	Manglende plateaudannelse
Generaliseret gamma	1,0	NA	.	726,3	738,5	Valg 1
Spline	0,8	1.586,0	.	707,6	719,8	Valg 2



Tabel 8. PFS nivolumab/ipilimumab: Ekstrapolerede PFS-rater

År	Ekspontiel	Weibull	Log-logistisk	Log-normal	Gompertz	Gamma	Generaliseret gamma	Spline
1	65%	58%	52%	54%	49%	61%	51%	46%
3	28%	32%	27%	30%	32%	33%	33%	33%
5	12%	20%	19%	20%	30%	19%	27%	30%
10	1%	8%	11%	11%	30%	5%	20%	26%
20	0%	2%	6%	5%	30%	1%	15%	22%

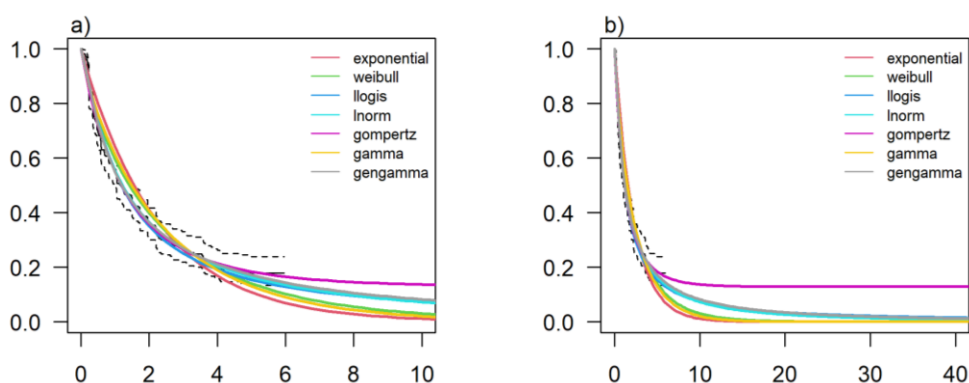
PFS – pembrolizumab/axitinib – intermediær/dårlig prognosegruppe – Keynote 426

Medicinerådet vælger to mulige ekstrapoleringsmodeller for PFS for pembrolizumab/axitinib; en Gompertz-fordeling og en generaliseret gammafordeling.

Valget af en Gompertz-fordeling er baseret på, at denne fordeling har en median PFS (1,2 år), der er sammenlignelig med den observerede median PFS (1,2 år), samtidig med at den ekstrapolerede PFS-kurve afspejler plateaudannelse i det observerede data.

Valget af en generaliseret gammafordeling afspejler et forløb, der er mere sammenligneligt med de øvrige IO+TKI (nivolumab/cabozantinib og pembrolizumab/lenvatinib), dvs. uden plateaudannelse. Den generaliserede gammafordeling har også en median PFS (1,2 år), der er sammenlignelig med den observerede median PFS (1,2 år).

Både Gompertz-fordelingen og den generaliserede gammafordeling er blandt de standardparametriske fordelinger, der har de bedste statistiske fit.



Figur 12. PFS pembrolizumab/axitinib: Ekstrapolering 10 år frem (a) og 40 år frem (b)



Tabel 9. PFS pembrolizumab/axitinib: Sammenligning af observeret og ekstrapoleret data

	Median PFS (år)	Gennemsnitlig PFS (år)	Opfølgningstid (år)	AIC	BIC	Vurdering
Observeret data anvendt til ekstrapolering (Keynote 426)	1,2 (13,8 mdr.)	-	5,6 (67 mdr.)	-	-	-
Observeret data 2 (Keynote 426)	1,2 (13,8 mdr.)	-	3,5 (42 mdr.)	-	-	-
Eksponentiel	1,6	2,3	-	759,2	762,8	For lille andel langtidsoverlevende
Weibull	1,4	2,5	-	748,0	755,3	For lille andel langtidsoverlevende
Log-logistisk	1,2	6,9	-	721,3	728,7	På niveau med valg 2
Log-normal	1,2	3,5	-	718,6	725,9	På niveau med valg 2
Gompertz	1,2	NA	-	725,0	732,4	Valg 1
Gamma	1,5	2,4	-	754,0	761,3	For lille andel langtidsoverlevende
Generaliseret gamma	1,2	4,1	-	719,9	731,0	Valg 2

Tabel 10. PFS axitinib/pembrolizumab: Ekstrapolerede PFS-rater

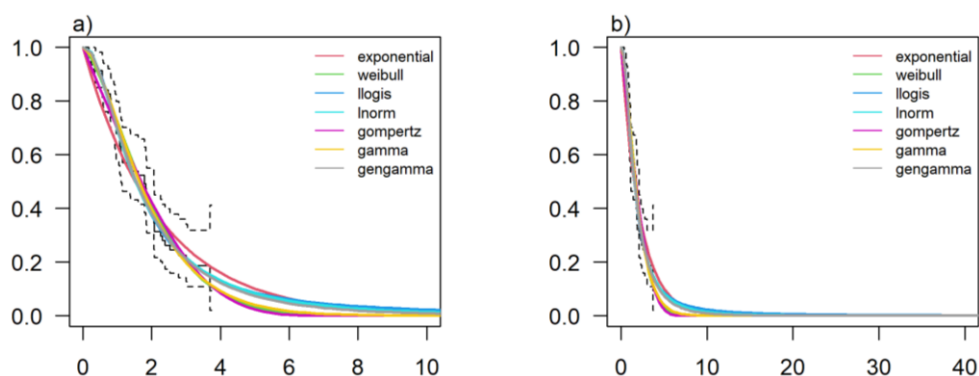
År	Eksponentiel	Weibull	Log-logistisk	Log-normal	Gompertz	Gamma	Generaliseret gamma
1	64 %	59 %	55 %	55 %	55 %	61 %	55 %
3	26 %	28 %	25 %	27 %	27 %	28 %	27 %
5	11 %	14 %	15 %	16 %	18 %	13 %	17 %
10	1 %	3 %	7 %	7 %	14 %	2 %	8 %
20	0 %	0 %	3 %	3 %	13 %	0 %	3 %

PFS – nivolumab/cabozantinib – intermedieær/dårlig prognosegruppe – CheckMate 9ER
 Medicinrådet vælger en ekstrapoleringsmodel for PFS for nivolumab/cabozantinib – en log-normal-fordeling – idet PFS-data fra CheckMate 9ER er relativt modent, og idet der ikke er markante forskelle mellem de enkelte standardparametriske fordelinger.

Valget af en log-normal-fordeling er baseret på, at denne fordeling har en median PFS (1,5 år), der er sammenlignelig med observeret median PFS (1,4 år), samtidig med at den



ekstrapolerede PFS-kurve afspejler et klinisk plausibelt niveau for progression efter studieperioden. Ligeledes er log-normal-fordelingen den fordeling blandt de syv standardparametriske fordelinger, der har det bedste statistiske fit.



Figur 13. PFS nivolumab/cabozantinib: Ekstrapolering 10 år frem (a) og 40 år frem (b)

Tabel 11. PFS nivolumab/cabozantinib: Sammenligning af observeret og ekstrapoleret data

	Median PFS (år)	Gennemsnitlig PFS (år)	Opfølgningstid (år)	AIC	BIC	Vurdering
Observeret data anvendt til ekstrapolering (CheckMate 9ER)	1,4 (16,4 mdr.)	-	3,7 (44 mdr.)	-	-	-
Ekspontentiell	1,5	2,2	-	190,9	193,2	På niveau med valg 1
Weibull	1,7	2,0	-	183,2	187,8	På niveau med valg 1
Log-logistisk	1,5	2,4	-	180,4	185,0	På niveau med valg 1
Log-normal	1,5	2,2	-	180,0	184,6	Valg 1
Gompertz	1,7	1,9	-	188,4	193,1	På niveau med valg 1
Gamma	1,6	2,0	-	181,5	186,1	På niveau med valg 1
Generaliseret gamma	1,6	2,1	-	181,9	188,8	På niveau med valg 1



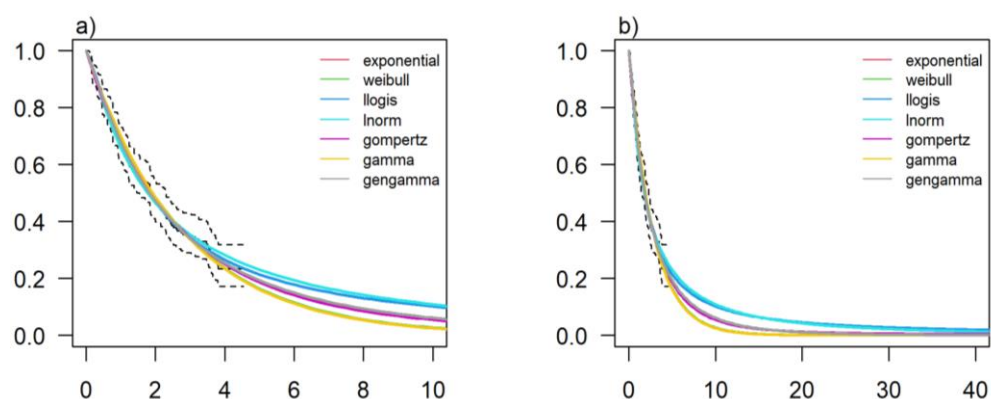
Tabel 12. PFS nivolumab/cabozantinib: Ekstrapolerede PFS-rater

År	Ekspontiel	Weibull	Log-logistisk	Log-normal	Gompertz	Gamma	Generaliseret gamma
1	63 %	72 %	71 %	69 %	70 %	72 %	70 %
3	25 %	20 %	21 %	22 %	21 %	20 %	21 %
5	10 %	3 %	9 %	8 %	2 %	4 %	7 %
10	1 %	0 %	2 %	1 %	0 %	0 %	1 %
20	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %

PFS – pembrolizumab/lenvatinib – intermediær/dårlig prognosegruppe – CLEAR

Medicinerådet vælger en mulig ekstrapoleringsmodel for PFS for pembrolizumab/lenvatinib – en Gompertz-fordeling – idet PFS-data fra CLEAR er relativt modent, og idet der ikke er markante forskelle mellem de enkelte standardparametriske fordelinger.

Valget af en Gompertz-fordeling er baseret på, at denne fordeling har en median PFS (1,9 år), der er sammenlignelig med observeret median PFS (1,8 år), samtidig med at den ekstrapolerede PFS-kurve afspejler et klinisk plausibelt niveau for progression efter studieperioden. Ligeledes er Gompertz-fordelingen den fordeling blandt de syv standardparametriske fordelinger, der har det bedste statistiske fit.



Figur 14. PFS pembrolizumab/lenvatinib: Ekstrapolering 10 år frem (a) og 40 år frem (b)



Tabel 13. PFS pembrolizumab/lenvatinib: Sammenligning af observeret og ekstrapoleret data

	Median PFS (år)	Gennemsnitlig PFS (år)	Opfølgningstid (år)	AIC	BIC	Vurdering
Observeret data anvendt til ekstrapolering (CLEAR)	1,8 (22 mdr.)	-	2,8 (33 mdr.)*	-	-	-
Ekspontiel	1,9	2,8	-	579,1	582,6	På niveau med valg 1
Weibull	1,9	2,8	-	581,1	588,0	På niveau med valg 1
Log-logistisk	1,8	7,3	-	579,3	586,3	På niveau med valg 1
Log-normal	1,8	4,8	-	582,0	588,9	På niveau med valg 1
Gompertz	1,9	NA	-	580,4	587,4	Valg 1
Gamma	1,9	2,8	-	581,0	588,0	På niveau med valg 1
Generaliseret gamma	1,8	3,2	-	580,4	590,9	På niveau med valg 1

*Virksomheden har indsendt data med længere opfølgningstid, end der findes offentligt tilgængeligt. Derfor foreligger der observeret data med længere opfølgningstid i Figur 14, end der fremgår i tabellen.

Tabel 14. PFS pembrolizumab/lenvatinib: Ekstrapolerede PFS-rater

År	Ekspontiel	Weibull	Log- logistisk	Log- normal	Gompertz	Gamma	Generaliseret gamma
1	70 %	70 %	68 %	66 %	68 %	70 %	68 %
3	34 %	34 %	34 %	35 %	34 %	34 %	34 %
5	16 %	16 %	21 %	23 %	19 %	16 %	19 %
10	3 %	3 %	10 %	11 %	6 %	3 %	6 %
20	0 %	0 %	5 %	4 %	1 %	0 %	1 %