

# Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af ikke-resektabel lungehindekræft

# Annb



### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 23. marts 2022

Dokumentnummer 122668

Versionsnummer 1.0

### Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb (BMS)

Lægemiddel Nivolumab + ipilimumab

Indikation Førstelinjebehandling af voksne patienter med ikke-resektabelt, malignt pleuralt mesoteliom

ATC-nummer L01XC17 + L01XC11

### Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 15. februar 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 20. september 2021

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 7. december 2021

Supplerende information fra ansøger modtaget 15. december 2021

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 16. februar 2022

Rådets anbefaling 23. marts 2022

Sagsbehandlingstid 184 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



## Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** nivolumab i kombination med ipilimumab som førstelinjebehandling af patienter med lungehindekræft og ikke-epiteloid histologi. Det er dokumenteret, at behandlingen forlænger patienternes levetid væsentligt, og at en højere andel af patienterne lever mere end tre år sammenlignet med nuværende standardbehandling.

Behandlingen er betydeligt dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer dog samlet set, at omkostningerne er rimelige i forhold til effekten.

Medicinrådet **anbefaler ikke** nivolumab i kombination med ipilimumab som førstelinjebehandling af patienter med lungehindekræft og epiteloid histologi, fordi det ikke er dokumenteret, at behandlingen forlænger patienternes levetid. Behandlingen er samtidig betydeligt dyrere end nuværende standardbehandling.

Medicinrådet har vurderet nivolumab i kombination med ipilimumab som førstelinjebehandling til to grupper af voksne patienter med ikke-resektabelt lungehindekræft (malignt pleuralt mesoteliom) efter vævstype (epiteloid og ikke-epiteloid histologi). Patienterne er alle i performancestatus 0-1. Det er altså patienter i god almentilstand, som tåler kemoterapi og strålebehandling, men hos hvem kræften ikke kan opereres væk/fjernes ved kirurgi.

©Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2022



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved brug af nivolumab i kombination med ipilimumab til førstelinjebehandling af patienter med lungehindekræft, der ikke kan opereres væk (ikke-resektabel), og som har en performancestatus (PS) 0-1. Vurderingen skelner mellem to patientpopulationer på baggrund af vævstype (histologi): patienter med **epiteloid histologi** og patienter med **ikke-epiteloid histologi**.

Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb.

## Lungehindekræft

Lungehindekræft eller malignt pleuralt mesoteliom (MPM) er en aggressiv form for kræft, der opstår i hinderne omkring lunger og brysthule og er tæt korreleret med asbesteksponering 30-50 år forinden. MPM kan opdeles i to grupper ud fra histologi: epiteloid (ca. 60 % af MPM-patienter) og ikke-epiteloid (ca. 40 % af MPM-patienter) [1]. De to typer har forskellig prognose ved behandling med platinbaseret kemoterapi. I Danmark er medianoverlevelsen blandt patienter med ikke-epiteloid og epiteloid histologi hhv. 8,9 og 15,2 måneder [2]. Lidt over 10 % af patienterne er i live, fem år efter at diagnosen er stillet [3]. Der diagnosticeres ca. 145 patienter om året med MPM, og det vurderes, at ca. 60 MPM-patienter årligt vil være kandidater til behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab.

## Nivolumab og ipilimumab

Nivolumab og ipilimumab er monoklonale antistoffer, der hæmmer hhv. PD-1 (*programmed death-1*) og CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein*)-receptoren. På den måde øger begge stoffer aktiviteten af T-celler, som bekæmper kræftcellerne.

Nivolumab gives som intravenøs infusion i dosis af 360 mg hver 3. uge (over 30 minutter) i kombination med intravenøs infusion af ipilimumab i dosis af 1 mg/kg hver 6. uge (over 30 minutter). Kombinationen gives indtil sygdomsprogression, eller indtil patienten oplever uacceptable bivirkninger, dog maksimum i 2 år.

## Nuværende behandling i Danmark

MPM-patienter kan i visse tilfælde behandles kirurgisk, hvilket vil være første valg, hvis det er muligt.

For MPM-patienter, der ikke kandiderer til kirurgisk behandling, og som har en PS mellem 0 og 2, er standardbehandling i første linje palliativ (lindrende) behandling med platinbaseret kemoterapi, som er enten carboplatin eller cisplatin i kombination med pemetrexed [1,4].

Komparator i denne vurdering er derfor carboplatin eller cisplatin i kombination med pemetrexed hos patienter med ikke-resektabel MPM.



## **Effekt og sikkerhed**

### *Datagrundlag*

Vurderingen tager udgangspunkt i data fra et ublindat, randomiseret fase III-studie: CheckMate 743, hvor nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignes med carboplatin eller cisplatin i kombination med pemetrexed.

Da patienternes prognose afhænger af tumorhistologi, har Medicinrådet vurderet effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab hos to patientpopulationer fra CheckMate 743-studiet: patienter med ikke-epiteloid histologi og patienter med epiteloid histologi.

### *Effekt på overlevelse hos patienter med ikke-epiteloid histologi*

Behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab resulterer i længere overlevelse sammenlignet med platinbaseret kemoterapi hos MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi. Efter minimumopfølgningstid på 22,1 måneder var median overlevelse 18,1 måneder (95 % CI 12,2-22,8) hos interventionsgruppen sammenlignet med 8,8 måneder (95 % CI 7,4-10,2) hos komparator. Det giver en absolut effektforskel på 9,3 måneder i median overlevelse og en hazard ratio på 0,46 (95 % CI 0,31-0,68). 2-års overlevelseshraten ligger på 38 % og 8 % i hhv. nivolumab/ipilimumab-armen og kemoterapiarmen og er statistisk signifikant forskellig.

### *Effekt på overlevelse hos patienter med epiteloid histologi*

Behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab resulterede i median overlevelse på 18,7 måneder (95 % CI 16,9-22,0) hos patienter med epiteloid histologi sammenlignet med 16,5 måneder (95 % CI 14,9-20,5) for komparatorgruppen. Det giver en absolut effektforskel på 2,2 måneder i median overlevelse og en relativ forskel i form af en hazard ratio på 0,86 (95 % CI 0,69-1,08). 2-års overlevelseshraten ligger på 42 % og 33 % i hhv. nivolumab/ipilimumab-armen og kemoterapiarmen og er ikke statistisk signifikant forskellig.

Studiet viser dermed, at effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab er sammenlignelig mellem de to patientpopulationer, mens patienter med epiteloid histologi har bedre prognose ved behandling med platinbaseret kemoterapi end patienter med ikke-epiteloid histologi.

### *Effekt på livskvalitet*

Hvad angår livskvalitet har CheckMate 743-studiet samlet set ikke dokumenteret, at der er forskel i livskvalitet mellem de to behandlinger.

### *Sikkerhed*

Opgørelsen af bivirkninger er baseret på data fra den samlede patientpopulation i CheckMate 743-studiet, da der ikke foreligger bivirkningsdata opgjort på de to patientpopulationer. Ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er der risiko for udvikling af immunrelaterede bivirkninger, bl.a. tyktarmsbetændelse (colitis), leverbetændelse (hepatitis) og stofskifteproblemer, der kan være irreversible. Platinbaseret kemoterapi giver primært hæmatologiske bivirkninger, bl.a. blodmangel (anæmi) og lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni) samt bivirkninger i mave-tarmregionen, bl.a. kvalme, opkast og forstoppelse. I de fleste tilfælde er bivirkningerne



ved behandling med platinbaseret kemoterapi kortvarige og forsvinder efter endt behandling. CheckMate 743-studiet viser, at de fleste immunrelaterede bivirkninger forsvinder ved behandling med immunmodulerende lægemidler, mens nogle stofskifteproblemer kræver fortsat hormonbehandling.

CheckMate 743-studiet viser, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab giver højere forekomst af alvorlige bivirkninger (15 % vs. 6 % for grad 3-4 alvorlige bivirkninger) sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Desuden var der flere patienter, der stoppede behandlingen pga. bivirkninger ved kombinationsbehandlingen (15 % vs. 7 % pga. grad 3-4 bivirkninger) sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

### **Omkostningseffektivitet**

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der sammenligner nivolumab i kombination med ipilimumab med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med ikke-resektabelt, malignt pleuralt mesoteliom. Analysen tager udgangspunkt i effekt- og livskvalitetsdata fra ITT-populationen i CheckMate 743-studiet.

Medicinrådet har valgt at se bort fra ansøgers analyse af den samlede ITT-population og i stedet udføre en separat analyse for hver af de to histologytyper (ikke-epiteloid og epiteloid), da de to patientpopulationer har forskellig prognose ved behandling med platinbaseret kemoterapi. Desuden vælger Medicinrådet at anvende helbredsrelateret livskvalitet modelleret på baggrund af, hvor lang tid patienterne har indtil død. På baggrund af, at der ikke er observeret forskelle i livskvalitet, er den helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) modelleret uafhængigt af behandling.

#### *Patienter med ikke-epiteloid histologi*

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, som er den analyse, Medicinrådet finder mest sandsynlig, er præsenteret i Tabel A. Analysen viser, at ibrugtagning af nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med ikke-epiteloid histologi vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

QALY-gevinsten (0,74 QALY (0,89 leveår)) er udelukkende drevet af den længere overlevelse med nivolumab i kombination med ipilimumab. Estimerne er usikre, både hvad angår forlænget overlevelse og helbredsrelateret livskvalitet. Usikkerheden skyldes, at opfølgning på overlevelse i CheckMate 743-studiet er kortere end tidshorisonten i den sundhedsøkonomiske analyse, hvorfor ekstrapolering er nødvendig, og resultaterne i høj grad afhænger af den valgte tilgang. Derudover er livskvalitet ikke estimeret med Medicinrådets fortrukne værktøj (EQ-5D-5L), men konverteret fra et andet værktøj (EQ-5D-3L). Begge forhold bidrager med usikkerhed, og Medicinrådet har derfor udført en række følsomhedsanalyser med andre fordelinger, som udviser et godt statistisk fit, og som Medicinrådet vurderer kan være klinisk plausible. Hvis gamma-fordelingen anvendes til at ekstrapolere overlevelsen, stiger QALY-gevinsten kun til 0,79 QALY og resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, hvor den anvendte HRQoL justeres til hhv. grænserne i konfidensintervallet og med -20 %, da der er usikkerhed om livskvaliteten. Livskvalitet er ikke målt med Medicinrådets foretrukne instrument, og Medicinrådet vurderer, at de HRQoL er bemærkelsesværdigt høje.



Følsomhedsanalyserne viser, at en justering til grænserne i konfidensintervallet har lille betydning for resultatet, mens en -20 %'s reduktion har stor betydning for resultatet. Her falder QALY-gevinsten til 0,59 og resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Disse følsomhedsanalyser illustrerer usikkerheden ved analysen og bør tages i betragtning i vurderingen af analysens resultat.

På omkostningssiden er de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for nivolumab og ipilimumab. Lægemiddelomkostningerne er baseret på den gennemsnitlige behandlingstid fra CheckMate 743-studiet, hvor alle patienter er stoppet behandling. Det betyder, at der er mindre usikkerhed vedrørende de konkrete (lægemiddel)omkostninger.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med platinbaseret kemoterapi for MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi, diskonterede tal**

	Nivolumab i kombination med ipilimumab	Platinbaseret kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	83.117	47.212	35.904
Patientomkostninger	11.873	6.309	5.564
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,91	1,01	0,89
<b>Totale QALY</b>	1,49	0,75	0,74

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP:	691.782 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED] DKK
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	834.867 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED] DKK

#### *Patienter med epiteloid histologi*

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse til patienter med epiteloid histologi viser, at ibrugtagning af nivolumab i kombination med ipilimumab vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel B.

QALY-gevinsten (0,16 QALY (0,21 leveår)) er udelukkende drevet af den længere overlevelse med nivolumab i kombination med ipilimumab. Analysen er forbundet med de samme usikkerheder som analysen for patienter med ikke-epiteloid histologi.



Medicinerådet har udført en række følsomhedsanalyser med andre fordelinger, som udviser et godt statistisk fit, og som Medicinerådet vurderer kan være klinisk plausible. Disse resulterer i en QALY-gevinst på mellem 0,10 og 0,20 og inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK. I CheckMate 743-studiet var der en numerisk forskel i overlevelse med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, men denne forskel er dog ikke statistisk signifikant, og derfor har Medicinerådet også foretaget en følsomhedsanalyse, hvor der ikke modelleres en QALY-gevinst ved nivolumab i kombination med ipilimumab. Følsomhedsanalysen resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK. Medicinerådet har udført en følsomhedsanalyse, hvor den anvendte HRQoL justeres til hhv. grænserne i konfidensintervallet og med -20 %, da Medicinerådet vurderer, at der er usikkerhed om livskvaliteten. Livskvalitet er ikke målt med Medicinerådets foretrukne instrument, og Medicinerådet vurderer, at de HRQoL er bemærkelsesværdigt høje. Følsomhedsanalyserne viser, at en justering til grænserne i konfidensintervallet har lille betydning for resultatet, mens en -20 %'s reduktion har stor betydning for resultatet. Her falder QALY-gevinsten til 0,13 og resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Disse følsomhedsanalyser illustrerer usikkerheden ved analysen og bør tages i betragtning i vurderingen af analysens resultat.

Ligesom ved analysen for patienter med ikke-epiteloid histologi er de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for nivolumab og ipilimumab.

**Tabel B. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse ved sammenligning med platinbaseret kemoterapi for MPM-patienter med epiteloid histologi, diskonterede tal**

	Nivolumab i kombination med ipilimumab	Platinbaseret kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	83.117	68.988	14.129
Patientomkostninger	11.873	10.566	1.307
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,91	1,70	0,21
<b>Totale QALY</b>	1,49	1,33	0,16

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP:	2.820.309 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED] DKK
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	3.596.669 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED] DKK





### **Budgetkonsekvenser**

Medicinerådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af nivolumab i kombination med ipilimumab som mulig standardbehandling til MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. For MPM-patienter med epiteloid histologi vil budgetkonsekvenserne være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Medicinerådet præsenterer budgetkonsekvenserne i år 5, da Medicinerådet vurderer, at udgifterne til nivolumab i kombination med ipilimumab til MPM-patienter vil være stabiliseret efter 5 år. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne 11,1 mio. DKK og ca. 16,1 mio. DKK for hhv. ikke-epiteloid og epiteloid histologi. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 18 patienter med ikke-epiteloid histologi og 27 patienter med epiteloid histologi om året.



# Indholdsfortegnelse

<b>Anbefaling</b> .....	<b>2</b>
<b>Opsummering</b> .....	<b>3</b>
<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Baggrund</b> .....	<b>12</b>
1.1 Problemstilling .....	12
1.2 Lungehindekræft (malignt pleuralt mesoteliom).....	12
1.3 Nivolumab i kombination med ipilimumab .....	13
1.4 Nuværende behandling .....	14
<b>2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed</b> .....	<b>14</b>
2.1 Litteratursøgning.....	14
2.2 Kliniske studier.....	15
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator .....	17
2.4 Population.....	19
2.5 Intervention .....	20
2.6 Komparator .....	21
2.7 Sammenligning af effekt .....	21
2.8 Sammenligning af sikkerhed .....	35
2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	39
<b>3. Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>40</b>
3.1 Analyseperspektiv .....	40
3.2 Metode, model og antagelser.....	40
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	42
3.4 Omkostninger .....	45
3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	55
3.6 Resultater.....	56
<b>4. Budgetkonsekvenser</b> .....	<b>63</b>
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel .....	63
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	65
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>65</b>
<b>6. Referencer</b> .....	<b>68</b>
<b>7. S sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>72</b>



8.	Versionslog .....	74
9.	Bilag.....	75

### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 72.



# Begreber og forkortelser

<b>AUC:</b>	<i>Area Under the Curve</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>CTLA-4:</b>	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein</i>
<b>EQ-5D-3L:</b>	<i>European Quality of Life 5-Dimensions 3-Levels</i>
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HRQoL:</b>	Helbredsrelateret livskvalitet
<b>ICER:</b>	Inkrementel omkostningseffektivitetsratio
<b>IQR:</b>	<i>Interquartile range</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>LCSS-Meso-ASBI:</b>	<i>Lung Cancer Symptom Scale – Mesothelioma – the Average Symptom Burden Index</i>
<b>LY:</b>	Leveår
<b>MPM:</b>	Malignt pleuralt mesoteliom
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PD-1:</b>	<i>Programmed death 1</i>
<b>PD-L1:</b>	<i>Programmed death-ligand 1</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PRO:</b>	<i>Patient reported outcomes</i>
<b>PS:</b>	<i>Performance status</i>
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusterede leveår
<b>RECIST:</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TTD:</b>	Tid til død



# 1. Baggrund

## 1.1 Problemstilling

I denne vurderingsrapport tager Medicinrådet stilling til anvendelsen af nivolumab i kombination med ipilimumab til førstelinjebehandling af patienter med lungehindekræft, der ikke kan opereres væk (ikke-resektabel), og som har en performancestatus (PS) 0-1. Indikationen har været godkendt af det europæiske lægemiddelsagentur (EMA) siden den 1. juni 2021.

Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb.

## 1.2 Lungehindekræft (malignt pleuralt mesoteliom)

Lungehindekræft, herefter benævnt malignt pleuralt mesoteliom (MPM), er en aggressiv kræftform, der ofte er uhelbredelig ved diagnosetidspunktet. Sygdommen opstår i hjerne omkring lunger og brysthule (mediastinum), og risikoen for at udvikle MPM er tæt korreleret med asbesteksponering 30-50 år forinden. Herudover findes der en genetisk disposition for MPM, bl.a. hos personer, der bærer en arvelig mutation i BAP1-genet (*BRCA1 associated protein-1*) [5] eller er bærere af BLM (*Biallelic mutations of the Bloom syndrome gene*) [6].

Hovedparten af patienter med MPM vil debutere med brystmerter, ofte i kombination med åndenød pga. væskeansamling (pleuraeffusion), hvilket kan medføre behov for udtømning af væske fra lungehulen (pleuracentese). Derudover er hoste, vægttab og træthed ofte symptomer på fremskreden sygdom. Incidensen er betydeligt højere hos mænd end hos kvinder pga. hyppigere erhvervsmæssig eksponering for asbest, og mændene udgør 75 % af patienterne, som dør af MPM [1]. MPM forekommer hyppigst i den ældre befolkning. Over 90 % af patienterne er over 55 år, og gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet er over 70 år. I 2019 var prævalensen hhv. 7,8 mænd og 1,6 kvinder pr. 100.000 i Danmark, og incidensen i 2015-2019 var 145 patienter [3]. Lidt over 10 % af patienterne er i live, fem år efter at diagnosen er stillet [3].

### Histologi

MPM kan underopdeles i to histologiske undergrupper: epiteloïd (ca. 60 % af danske MPM-patienter) og ikke-epiteloïd (ca. 40 % af danske MPM-patienter), som består af sarkomatoid (ca. 10 % af danske MPM-patienter) og bifasisk (ca. 30 % af danske MPM-patienter, kombination af epiteloïd og sarkomatoid) MPM [1]. I Danmark får alle MPM-patienter en histologisk diagnose. De to typer har forskellig prognose ved behandling med platinbaseret kemoterapi, hvor patienter med epiteloïd histologi har bedre prognose end patienter med ikke-epiteloïd histologi [1]. I Danmark er median overlevelsen blandt patienter med ikke-epiteloïd og epiteloïd histologi hhv. 8,9 og 15,2 måneder ved behandling med platinbaseret kemoterapi [2].



Ud over histologi er bl.a. muligheden for kirurgisk behandling og performancestatus en af de vigtigste positive prognostiske faktorer for MPM [1].

### 1.3 Nivolumab i kombination med ipilimumab

Nivolumab i kombination med ipilimumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med ikke-resektabelt, malignt pleuralt mesoteliom. Det vurderes, at ca. 60 MPM-patienter årligt vil være kandidater til behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab.

Nivolumab og ipilimumab er *immune checkpoint*-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.

Nivolumab gives som intravenøs infusion i dosis af 360 mg hver 3. uge (over 30 minutter) i kombination med intravenøs infusion af ipilimumab i dosis af 1 mg/kg hver 6. uge (over 30 minutter). Kombinationen gives i maksimum 2 år eller indtil sygdomsprogression, eller patienten oplever uacceptable bivirkninger.

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

- nivolumab til adjuverende behandling af metastatisk melanom
- nivolumab til metastatisk urotelial kræft
- nivolumab i kombination med ipilimumab til intermediær/lavrisiko avanceret nyrecellekræft.

Derudover er følgende indikationer på nuværende tidspunkt under behandling i Medicinrådet:

- nivolumab i kombination med ipilimumab og kemoterapi til metastatisk ikke-småcellet lungekræft
- nivolumab i kombination med cabozantinib til avanceret nyrecellekræft
- nivolumab til adjuverende behandling af spiserørskræft og gastroesophageal junction cancer
- nivolumab i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi til spiserørskræft
- nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med MSI-h/dMMR metastatisk kolorektalkræft, som tidligere er behandlet med 5-FU baseret kombinationskemoterapi.



## 1.4 Nuværende behandling

Overordnet er målet med behandling af MPM livsforlængelse og symptomlindring. I Danmark er der god erfaring med kirurgi i forbindelse med MPM, hvilket er en specialopgave, der kun udføres på Rigshospitalet, mens palliativ førstelinjebehandling af ikke-resektabel MPM varetages regionalt. Det er kun MPM-patienter med epiteloïd eller bifasisk histologi med maksimalt 50 % sarkomatoid komponent, som kan behandles kirurgisk med henblik på at fjerne så meget kræftvæv som muligt (debulking kirurgi). Langt de fleste MPM-patienter med epiteloïd histologi vurderes med henblik på kirurgi. I Danmark betragtes alle patienter med ikke-epiteloïd histologi (sarkomatoid eller bifasisk histologi med sarkomatoid komponent over 50 %) som inoperable og tilbydes derfor palliativ førstelinjebehandling.

Platinholdig kombinationskemoterapi er førstelinjebehandling til MPM uanset histologi, og forudsat at patienterne kan tåle kemoterapi (PS 0-2). Hyppigst anvendes carboplatin eller cisplatin i kombination med pemetrexed (herefter benævnt platinbaseret kemoterapi), idet forlænget overlevelse og forbedret livskvalitet er påvist. De to behandlinger kan betragtes som klinisk ligeværdige, hvad angår effekt [7,8]. Forud for behandling med platinbaseret kemoterapi modtager patienterne folsyre og B12-vitaminindsprøjtninger for at mindske de hæmatologiske og gastrointestinale bivirkninger af pemetrexed.

Som andenlinjebehandling anvendes oftest vinorelbin, som dog giver lave responsrater, og for hvilket der ikke er påvist en overlevelsesgevinst [9]. Angiogeneshæmmeren bevacizumab har givet varierende resultater og bruges i begrænset omfang.

# 2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

## 2.1 Litteratursøgning

Hvad angår effekt og sikkerhed af interventionen, har ansøger ikke udført en litteratursøgning, da der foreligger en direkte sammenligning af nivolumab i kombination med ipilimumab mod carbo/cisplatin i kombination pemetrexed, der er nuværende standardbehandling til patienter med ikke-resektabelt MPM.



## 2.2 Kliniske studier

Der er inkluderet ét studie, CheckMate 743, hvor nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignes direkte med carbo/cisplatin i kombination med pemetrexed som førstelinjebehandling af patienter med ikke-resektabelt malignt pleuralt mesoteliom.

**Tabel 2.1. Oversigt over kliniske studier anvendt i vurderingen af den kliniske effekt og sikkerhed af nivolumab i kombination med ipilimumab**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
CheckMate 743 [NCT02899299]	Patienter med ikke-resektabelt malignt pleuralt mesoteliom og god performancestatus (ECOG 0-1) uden forudgående systemisk behandling	Nivolumab 3 mg/kg Q2W i kombination med ipilimumab 1 mg/kg Q6W	Carboplatin 5 AUC eller cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> i kombination med pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> , Q3W i 6 cyklusser	Samlet overlevelse (OS)	Progressionsfri overlevelse (PFS) Sikkerhed Objektiv responsrate (ORR) Sygdomskontrol-rate (DCR) PD-L1-ekspression som prædiktiv biomarkør	Baas et al. Lancet 2021 [10]	OS Sikkerhed EQ-5D-3L

Medicinerådet er bekendt med, at der foreligger to fase II-studier: MAPS 2, hvor nivolumab i kombination med ipilimumab er blevet sammenlignet med nivolumab monoterapi som anden- eller tredje linjebehandling hos patienter med ikke-resektabelt MPM [11], og INITIATE, hvor nivolumab i kombination med ipilimumab er blevet undersøgt som andenlinjebehandling hos MPM-patienter med tilbagefald efter førstelinjebehandling med platinbaseret kemoterapi [12]. Da der er tale om en senere behandlingslinje end den aktuelle vurdering, er studierne ikke inkluderet i datagrundlaget.





### 2.2.1 CheckMate 743 [10]

CheckMate 743 (NCT02899299) er et randomiseret, multicenterbaseret, ublindet, fase III-studie, som undersøger effekt og tolerabilitet af nivolumab i kombination med ipilimumab versus platinbaseret kemoterapi (carboplatin/cisplatin i kombination med pemetrexed) som førstelinjebehandling af ikke-resektabel MPM hos voksne, hvor kurativ behandling med kirurgi med eller uden kemoterapi ikke er mulig.

Deltagerne i studiet havde ikke tidligere modtaget behandling, havde histologisk bekræftet MPM og en ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) -performancestatus mellem 0 og 1. Palliativ strålebehandling skulle være afsluttet minimum 2 uger inden inklusion i studiet, og patienten måtte ikke have tilbageværende bivirkninger fra strålebehandlingen. Eksklusionskriterierne inkluderede hjernemetastaser, forekomst af autoimmune sygdomme og tidligere behandling med lægemidler targeteret T-celle-stimulation eller *checkpoint pathways*.

Studiet inkluderede 605 patienter, inkluderet mellem november 2016 og april 2018, der blev randomiseret 1:1 til enten interventionsarmen, som modtog nivolumab (3 mg/kg IV hver 2. uge) i kombination med ipilimumab (1 mg/kg IV hver 6. uge) i op til 2 år eller til komparatorarmen, som modtog platinbaseret kemoterapi (pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> IV) i kombination med carboplatin (*area under the concentration-time curve* (AUC) 5 mg/mL pr. min. IV) eller cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> IV).

Hvis kriterierne for behandlingsstop med ipilimumab – men ikke nivolumab – blev mødt, var det tilladt for patienterne at fortsætte monoterapi med nivolumab. Monoterapi med ipilimumab var ikke tilladt. Dosisjustering var tilladt i kemoterapiarmen men ikke for nivolumab eller ipilimumab [10].

Patienterne blev stratificeret efter køn og histologi (epiteloid versus ikke-epiteloid (sarkomatoid, bifasisk eller andet)). Tumorvurdering blev foretaget 6 uger efter første dosis og derefter hver 6. uge i løbet af det første år, hvorefter vurderingen blev foretaget hver 12. uge indtil sygdomsprogression ifølge den modificerede *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) for MPM [13] og/eller RECIST version 1.1 [13]. Patienter, der modtog nivolumab i kombination med ipilimumab, kunne fortsætte behandling trods progression, defineret ved mRECIST for MPM, hvis investigator vurderer, at patienten har klinisk gavn og tolererer behandlingen [10].

For tidspunktet for den præspecificerede interimanalyse (3. april 2020) var 5 (2 %) ud af 300 patienter i interventionsarmen stadig under behandling, mens ingen stadig var under behandling i komparatorarmen. Hovedårsagen til at stoppe behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab var sygdomsprogression (182 ud af 300 patienter (61 %)) og toksicitet (59 ud af 300 patienter (19,7 %)). I komparatorarmen var der 176 ud af 284 patienter (62 %), der færdiggjorde alle 6 cyklusser, og 44 patienter (16 %), der stoppede behandling pga. sygdomsprogression, mens 24 patienter (8 %) stoppede pga. toksicitet. Median behandlingsvarighed var 5,6 mdr. (IQR 2,0–11,4) i interventionsarmen sammenlignet med 3,5 mdr. (IQR 2,7–3,7) i komparatorarmen.

Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (*overall survival* (OS)) i *intention-to-treat* (ITT)-populationen. Sekundære endepunkter var objektiv responsrate (ORR), *disease control rate* (DCR), progressionsfri overlevelse (PFS) samt effekt (målt ved ORR,



PFS og OS) opdelt på PD-L1-ekspression. PFS var initialt et primært endepunkt sammen med OS, men blev efterfølgende ændret til et sekundært endepunkt pga. usikkerhed i den radiologiske vurdering af progression, som skyldes den manglende afgrænsning af sygdommens udbredelse ved mesoteliom.

De eksplorative endepunkter var incidensrater for uønskede hændelser (*adverse events* (AEs)), alvorlige uønskede hændelser (*serious AEs* (SAEs)), dødsfald og laboratorieabnormaliteter, general livskvalitet målt med EQ-5D-3L (*European Quality Of Life 5-Dimensions 3-Levels*), sygdomsrelaterede symptomer og livskvalitet evalueret vha. *Lung Cancer Symptom Scale-Mesothelioma* (LCSS-Meso), *healthcare resource utilization* og forholdet mellem en række biomarkører og klinisk respons.

Median opfølgningstid i studiet er 29,7 (IQR 26,7-32,9) måneder, og minimumopfølgningstiden var 22,1 måneder.

## 2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

**Tabel 2.2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse**

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Population	Patienter med ikke-resektabel malignt pleuralt mesoteliom og performancestatus (ECOG) 0-1 uden forudgående systemisk behandling (førstelinjbehandling)	Da histologi er en prognostisk faktor, vil Medicinrådet dele populationen op i patienter med hhv. ikke-epiteloid og epiteloid histologi. Vurderingen tager udgangspunkt i de to subpopulationer.	Den sundhedsøkonomiske analyse skelner mellem patienter med ikke-epiteloid og epiteloid histologi.
Intervention	Nivolumab i kombination med ipilimumab, jf. dosering i produktresuméet	Medicinrådet vurderer, at ved anbefaling af nivolumab i kombination med ipilimumab vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i produktresuméet.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i produktresuméet.
Komparator	Carbo/cisplatin i kombination med pemetrexed	Medicinrådet vurderer, at komparator svarer til dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i CheckMate 743 og som i produktresuméet:  Cisplatin: 75 mg/m <sup>2</sup>



	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
			Carboplatin: 5 AUC  Pemetrexed: 500 mg/m <sup>2</sup>  Præparaterne gives hver 3. uge og i alt i 6 cyklusser.  Fordelingen mellem pemetrexed i kombination med hhv. cisplatin og carboplatin er 21,5 % og 78,5 %.
Effektmål	OS PFS ORR DCR Tid til respons Responsvarighed Andel patienter, der viser respons ved 1 eller 2 år  Livskvalitet målt med LCSS-Meso og EQ-5D	Medicinrådet vil inddrage data for OS og livskvalitet. Øvrige sekundære endepunkter, hvad angår effekt, f.eks. objektiv responsrate, tid til respons og responsvarighed, vil ikke blive gennemgået, da Medicinrådet vurderer, at de ikke vil bidrage med yderligere nødvendig information, når der foreligger data på OS efter tilstrækkelig lang opfølgningstid. PFS vil ligeledes ikke blive gennemgået pga. usikkerhed i den radiologiske vurdering af progression.	Effektmålet OS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse og EQ-5D-3L-besvarelser benyttes desuden til at estimere HRQoL anvendt til at udregne QALY. Øvrige effektmål indgår ikke i analysen.
Sikkerhed	Alvorlige bivirkninger  Behandlingsophør grundet bivirkninger	Medicinrådet til inddrage data på alvorlige bivirkninger og behandlingsophør grundet bivirkninger i vurderingen.  Medicinrådet har suppleret med data fra produktresumé og EPAR.	Studiedata for bivirkninger af mindst grad 3 inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse.



## 2.4 Population

Tabel 2.3. Baselinekarakteristika fra CheckMate 743\*

	Nivolumab i kombination med ipilimumab (n=303)	Platinbaseret kemoterapi (n=302)
<b>Alder, år</b>	69 (65-75)	69 (62-75)
< 65	71 (23 %)	96 (32 %)
65 til < 74	154 (51 %)	127 (42 %)
≥ 75	78 (26 %)	79 (26 %)
<b>Køn</b>		
Mænd	234 (77 %)	233 (77 %)
Kvinder	69 (23 %)	69 (23 %)
<b>Region</b>		
Nordamerika	32 (11 %)	27 (9 %)
Europa	177 (58 %)	175 (58 %)
Asien	26 (9 %)	39 (13 %)
Resten af verden	68 (22 %)	61 (20 %)
<b>ECOG-performancestatus</b>		
0	114 (38 %)	128 (42 %)
1	189 (62 %)	173 (57 %)
<b>Ryging</b>		
Nuværende el. tidl.	173 (57 %)	171 (57 %)
Aldrig	127 (42 %)	122 (40 %)
Ukendt	3 (1 %)	9 (3 %)
<b>Histologi</b>		
Epiteloid	229 (76 %)	227 (75 %)
Ikke-epiteloid	74 (24 %)	75 (25 %)
<i>Heraf</i>		
Sarkomatoid	35 (12 %)	36 (12 %)
Bifasisk el. andet	39 (13 %)	39 (13 %)
<b>Stadie</b>		
1	12 (4 %)	20 (7 %)
2	23 (8 %)	22 (7 %)
3	103 (34 %)	106 (35 %)
4	160 (53 %)	149 (49 %)
Ikke rapporteret	5 (2 %)	5 (2 %)
<b>Tidligere behandling</b>		
Strålebehandling <sup>‡</sup>	29 (10 %)	28 (9 %)
Systemisk behandling <sup>§</sup>	1 (<1 %)	0
<b>PD-L1-ekspression</b>		
Målbart	289 (95 %)	297 (98 %)
< 1 % <sup>¶</sup>	57/289 (20 %)	78/297 (26 %)
≥ 1 % <sup>¶</sup>	232/289 (80 %)	219/297 (74 %)

\*Data er opgjort som median (IQR) eller n (%). ECOG = *Eastern cooperative oncology group*; PD-L1 = *Programmed death-ligand 1*; ROW = *Rest of the world*. <sup>‡</sup>Tidligere strålebehandling blev tilbydt som palliativ behandling, smertelindring eller *prophylactic track irradiation* for tumorbiopsi. <sup>§</sup>Pga. forkert dataindtastning blev én patient i nivolumab/ipilimumab-gruppen registreret som havende modtaget systemisk behandling. <sup>¶</sup>Andel af målbare patienter.



Baselinekarakteristika kan ses i Tabel 2.3. Ud over effektdata (OS og PFS) på patienter med ikke-epiteloid histologi eller epiteloid histologi foreligger der også OS-data på adskillige subpopulationer, heriblandt patienter delt op på baggrund af PD-L1-ekspression ( $< 1\%$  eller  $\geq 1\%$ , kun patienter med målbar PD-L1-ekspression (96,9 % af ITT [14])).

#### **Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet vurderer, at der ikke er relevante forskelle mellem de to arme i studiet. Patienterne i CheckMate 743 var enten i performancestatus (PS) 0 eller 1, hvilket vil svare til patientkandidater i dansk klinisk praksis, da der ikke er evidens for effekt hos patienter i PS 2, og fordi der er større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger hos de allerede svækkede patienter i PS 2.

Medicinrådet bemærker, at fordelingen mellem ikke-epiteloid og epiteloid histologi er anderledes i Danmark end i studiet, da omkring 40 % af MPM-patienterne har ikke-epiteloid histologi i Danmark sammenlignet med omkring 24-25 % i CheckMate 743. Dette er af væsentlig betydning for vurdering af effekten i ITT-populationen, da histologi er en prognostisk faktor, som påvirker resultaterne på overlevelse, hvor patienter med epiteloid-histologi har bedre prognose ved behandling med platinbaseret kemoterapi end patienter med ikke-epiteloid-histologi. Medicinrådet baserer derfor vurderingen af effekt på overlevelse på baggrund af histologi. Histologi var en stratifikationsfaktor i CheckMate 743-studiet.

Data viser, at PD-L1-ekspression i MPM er associeret med sarkomatoid histologi og dermed værre prognose [15,16]. PD-L1-ekspression i MPM er en negativ prognostisk faktor, der korrelerer med dårligere respons på platinbaseret kemoterapi, pga. denne association. Derfor vil en anbefaling af nivolumab i kombination af ipilimumab til patienter med MPM ikke medføre et behov for at screene for PD-L1, da PD-L1 ikke forudsiger respons af behandlingen. Overlevelsedata for patienter delt op på PD-L1-ekspression vil ikke blive gennemgået.

## **2.5 Intervention**

Kombinationen er godkendt i dosis på 360 mg nivolumab administreret intravenøst over 30 minutter hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab administreret intravenøst over 30 minutter hver 6. uge. Kombinationen gives i maksimum 2 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

I CheckMate 743-studiet anvendes en vægtbaseret dosis på 3 mg/kg nivolumab hver 2. uge i stedet for en fast dosis på 360 mg hver 3. uge. De to administrationsformer kan betragtes som ligeværdige [17].

I ansøgningen er der anvendt en dosering af hhv. nivolumab og ipilimumab, der stemmer overens med produktresuméet [18], jf. ovenfor, og en stopregel for behandling med kombinationsbehandlingen på 2 år. Derudover vurderer ansøger, at ingen patienter dosisreduceres med hverken nivolumab eller ipilimumab, mens de er i behandling – dvs. relativ dosisintensitet på 100 %, jf. CheckMate 743-studiet. I CheckMate 743-studiet



kunne patienterne stoppe behandling med ipilimumab ved uacceptable bivirkninger og fortsætte på nivolumab som monoterapi.

#### **Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet vurderer, at den valgte dosering, jf. nivolumabs produktresumé, vil svare til den anvendte dosering i dansk klinisk praksis. Derudover vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelse om en stopregel på 2 år, en relativ dosisintensitet på 100 %, og at patienterne kan stoppe i behandling med ipilimumab ved uacceptable bivirkninger, vil svare til dansk klinisk praksis.

## 2.6 Komparator

Cisplatin gives i dosis på 75 mg/m<sup>2</sup>, carboplatin i dosis på 5 AUC og pemetrexed i dosis på 500 mg/m<sup>2</sup>. Præparaterne gives hver 3. uge og i alt i 6 cyklusser eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Dette svarer til dosering i dansk klinisk praksis.

I CheckMate 743-studiets komparatorarm modtog 1/3 af patienterne pemetrexed i kombination med cisplatin, mens de resterende 2/3 af patienterne modtog pemetrexed i kombination med carboplatin. På baggrund af interview med danske kliniske eksperter estimerer ansøger, at fordelingen i dansk klinisk praksis mellem pemetrexed i kombination med hhv. cisplatin og carboplatin er 21,5 % og 78,5 %.

#### **Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg af komparator svarer til dansk klinisk praksis, jf. afsnit 1.4, og at ansøgers fordeling af pemetrexed i kombination med hhv. cisplatin og carboplatin i dansk klinisk praksis er acceptable.

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

## 2.7 Sammenligning af effekt

### 2.7.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### **Ansøgers valg af analysemetode**

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning af nivolumab i kombination med ipilimumab med platinbaseret kemoterapi. Data stammer fra ITT-populationen i CheckMate 743-studiet efter minimumopfølgningstid på 22,1 måneder [10].

#### **Vurdering af ansøgers analyse**

Medicinrådet vurderer, at CheckMate 743-studiet kan ligge til grund for vurderingen, da komparator i studiet svarer til dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vælger at vurdere effekt på patienter med ikke-epiteloid eller epiteloid histologi hver for sig fremfor studiets samlede ITT-population, da patienternes prognose



ved behandling med platinbaseret kemoterapi er forskellig i de to histologyper. Studiet er dimensioneret på baggrund af ITT-populationen og har derfor ikke nødvendigvis styrke til at vurdere effektforskel på subpopulationsniveau.

Studiets minimumsopfølgningstid betyder, at alle randomiserede patienter er blevet fulgt i minimum 22,1 måneder.

Medicinerådet er bekendt med data efter længere median opfølgningstid (35,5 måneder) [19], som først blev tilgængeligt, efter modtagelsen af ansøgningen.

## 2.7.2 Samlet overlevelse (Overall Survival (OS))

### Overlevelsesdata fra CheckMate 743

Tabel 2.4 viser data på OS for ITT-populationen, patienter med ikke-epiteloid histologi og patienter med epiteloid histologi fra CheckMate 743-studiet [10].

**Tabel 2.4. OS-data fra CheckMate 743 i ITT-populationen og i udvalgte prædefinerede subpopulationer**

Studie	CheckMate 743 – ITT	
Intervention	Nivolumab + ipilimumab	Platinbaseret kemoterapi
N	303	302
Median OS, måneder (95 % CI)	18,1 (16,8-21,4)	14,1 (12,4-16,2)
<b>HR (96,6 % CI*)</b>	<b>0,74 (0,60-0,91)</b>	
OS-rate, 1 år (95 % CI)	68 % (62,3-72,8)	58 % (51,7-63,2)
OS-rate, 2 år (95 % CI)	41 % (35,1-46,5)	27 % (21,9-32,4)
CheckMate 743 – ikke-epiteloid		
Intervention	Nivolumab + ipilimumab	Platinbaseret kemoterapi
N	74	75
Median OS, måneder (95 % CI)	18,1 (12,2-22,8)	8,8 (7,4-10,2)
<b>HR (95 % CI)</b>	<b>0,46 (0,31-0,68)</b>	
OS-rate, 1 år (95 % CI)	63 % (50,9-72,9)	32 % (21,7-43,5)
OS-rate, 2 år (95 % CI)	38 % (27,0-49,5)	8 % (3,3-16,7)
CheckMate 743 – epiteloid		
Intervention	Nivolumab + ipilimumab	Platinbaseret kemoterapi
N	229	227
Median OS, måneder (95 % CI)	18,7 (16,9-22,0)	16,5 (14,9-20,5)
<b>HR (95 % CI)</b>	<b>0,86 (0,69-1,08)</b>	
OS-rate, 1 år (95 % CI)	69 % (63,0-75,0)	66 % (59,1-71,8)
OS-rate, 2 år (95 % CI)	42 % (35,0-48,1)	33 % (26,8-39,5)

\*Studiets primære effektmål var justeret til en signifikans på 96,6 % CI sammenlignet med 95 % CI på øvrige effektmål.



Den absolutte effektforskel på median OS for ITT-populationen er 4 måneder med en HR på 0,74 (95 % CI 0,60-0,91). For patienter med ikke-epiteloid histologi er forskellen større (9,3 måneder og HR 0,46 (95 % CI 0,31-0,68)), mens den for patienter med epiteloid histologi er mindre (2,2 måneder og HR på 0,86 (95 % CI 0,69-1,08)). Overlevelseskurven kan ses i Figur 1 nedenfor. Data er tilstrækkelig modne til at vurdere median OS og 1- og 2-års rater, da de fleste censureringer i Kaplan-Meier-kurven ligger efter 21 måneder, dvs. tæt på den mindst mulige opfølgningstid på 22,1 måneder (se Figur 1).





**Figur 1. Overlevelseskurver fra CheckMate 743-studiet**

(A) ITT-population, (B) Patienter med epiteloid histologi, (C) Patienter med ikke-epiteloid histologi. Figuren er gengivet i ansøgers ansøgning samt i Baas et al. [10].



### **Medicinerådets vurdering af overlevelsesdata fra CheckMate 743**

Data fra ITT-populationen i CheckMate 743-studiet viser, at patienter, der har modtaget behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, lever længere end patienter, der har modtaget platinbaseret kemoterapi.

Patienter med epiteloid histologi har bedre prognose ved behandling med platinbaseret kemoterapi end patienter med ikke-epiteloid histologi, hvilket bl.a. afspejles i median OS i kemoterapiarmen i CheckMate 743-studiet på hhv. 16,5 og 8,8 måneder, se Tabel 2.4. Denne median OS er tilsvarende den observerede effekt af platinbaseret kemoterapi i dansk klinisk praksis på hhv. 15,2 og 8,9 måneder hos patienter i PS 0-2 [2].

CheckMate 743-studiet viser, at patienter med ikke-epiteloid histologi lever længere ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Den absolutte forskel i median overlevelse er 9,3 måneder med en statistisk signifikant hazard ratio på 0,46 (95 % CI 0,31-0,68). 2-års overlevelsesraten ligger på 38 % og 8 % i hhv. nivolumab/ipilimumab-armen og kemoterapiarmen og er statistisk signifikant forskellig.

Patienter med epiteloid histologi har ligeledes numerisk bedre overlevelse ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Den absolutte forskel i median overlevelse er 2,2 måneder med en ikke statistisk signifikant hazard ratio på 0,86 (95 % CI 0,69-1,08). 2-års overlevelsesraten ligger på 42 % og 33 % i hhv. nivolumab/ipilimumab-armen og kemoterapiarmen og er ikke statistisk signifikant forskellig.

Forskellen i overlevelsesgevinsten mellem de to patientpopulationer skyldes primært den dårligere prognose ved behandling med platinbaseret kemoterapi hos patienter med ikke-epiteloid histologi, da effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab er sammenlignelig mellem de to grupper (18,1 vs. 18,7 måneder i median OS hos patienter med hhv. ikke-epiteloid og epiteloid histologi).

### **Overlevelsesdata i den sundhedsøkonomiske analyse**

I den sundhedsøkonomiske model er det nødvendigt at ekstrapolere KM-data for OS, da opfølgningen i CheckMate 743-studiet ikke muliggør estimering af gennemsnitlig overlevelse. Ansøger har anvendt en log-normal fordeling til at ekstrapolere OS-data for nivolumab i kombination med ipilimumab og en 1-spline-odds funktion til at ekstrapolere OS-data for platinbaseret kemoterapi. Ansøger har baseret valget af funktionerne til ekstrapolering af OS-studiedata på baggrund af statistisk fit, klinisk plausibilitet og ekstern validering. Ansøger påpeger, at antagelsen om proportionelle hazards kan være brudt, hvorfor ansøger har modelleret separate OS-kurver for de to interventioner. Ansøgers proces for udvælgelse af funktionerne beskrives nærmere nedenfor.

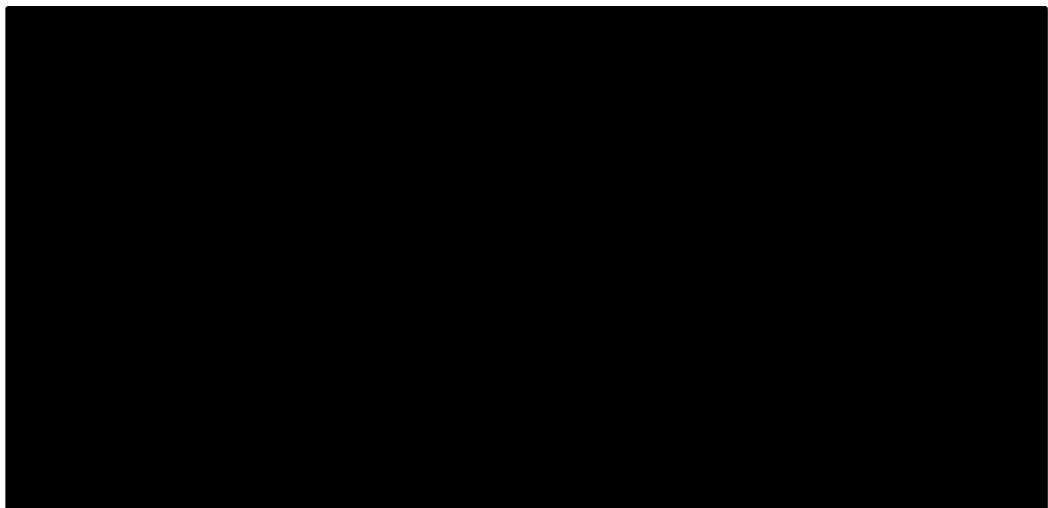
#### *Ekstrapolering af OS-studiedata for platinbaseret kemoterapi*

Ansøger har konstrueret en *piecewise* OS-kurve for platinbaseret kemoterapi, som ansøger anvender til at validere og udvælge ansøgers foretrukne ekstrapolering. Denne kurve er konstrueret af følgende data:



- CheckMate 743 (carbo/cisplatin i kombination med pemetrexed). Data anvendes fra start til år 2.
- Studiedata fra komparatorarmen i MAPS-studiet (cisplatin i kombination med pemetrexed) [20]. MAPS er et randomiseret, ublindet, fase III-studie, der undersøger effekten af bevacizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi over for platinbaseret kemoterapi uden bevacizumab. Ansøger påpeger, at patienterne i MAPS-studiet var relativt yngre (66 år vs. 69 år i hhv. MAPS og CheckMate 743) og havde en anden histologi end patienterne i CheckMate 743 (81 % vs. 75 % med epiteloid histologi i hhv. MAPS og CheckMate 743), hvorfor MAPS-studiedata repræsenterer en øvre grænse for langtidsoverlevelse. Data anvendes fra år 2 til år 6.
- Data for patienter med MPM fra SEER-databasen (*Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) programme of the National Cancer Institute in the US*). Data anvendes fra år 6 til år 19.

Den konstruerede kurve fremgår af Figur 2.



**Figur 2. Visuel afbildning af den konstruerede kurve for pemetrexed i kombination med carbo/cisplatin**

Ansøger fitter de standardparametriske fordelinger og en række ikke parametriske fordelinger til ITT-overlevelsedata fra CheckMate 743. Ved inspektion af hazard-funktionen for de standardparametriske modeller pointerer ansøger, at det kun er de log-normale og log-logistiske fordelinger, som har en initialt stigende og efterfølgende aftagende hazard over tid. Ansøger har observeret dette mønster i et retrospektivt registerstudie [21], der undersøger patienter med MPM, og forventer derfor, at det vil være gældende for populationen. Derfor forkaster ansøger de øvrige standardparametriske fordelinger. Blandt de ikke-standardparametriske fordelinger pointerer ansøger, at modellerne for 1-spline-odds og 2-spline-odds bedst matcher den konstruerede kurve og samtidig udviser den initialt stigende og efterfølgende aftagende hazard funktion, som ansøger forventer. Derfor vurderer ansøger, at ud af alle fordelinger skal 1-spline-odds-funktionen anvendes til ekstrapolering af OS-studiedata



for platinbaseret kemoterapi, idet modellen både har et godt statistisk fit, jf. AIC- og BIC-værdierne (se Tabel 9.2 i bilag), samt et godt fit på den konstruerede kurve.

#### *Ekstrapolering af OS-studiedata for nivolumab i kombination med ipilimumab*

Ansøger påpeger, at Weibull- og gamma-fordelingen har de bedste statistiske fit på OS-studiedata for nivolumab i kombination med ipilimumab, se Tabel 9.3 i bilag. Ansøger vurderer dog, at det er udfordrende at validere OS-kurverne for nivolumab i kombination med ipilimumab med eksternt data, idet MPM-patienter i øjeblikket ikke behandles med immunterapi. Derfor tillægger ansøger ikke det statistiske fit betydelig vægt. Ansøger har anvendt MAPS- og SEER-data til at udvælge kurven til at ekstrapolere data efter CheckMate 743-studiets ophør. Ansøger påpeger, at dette er en konservativ tilgang, og at MAPS- og SEER-data vil være en nedre grænse for overlevelsen, idet overlevelsen i klinisk praksis forventes at være højere for nivolumab i kombination med ipilimumab. Ansøger har set bort fra, hvordan de forskellige parametriske modeller fitter det observerede data, og har fokuseret på de fordelinger, som genererer overlevelsesestimater, der er højere end de data, der findes for pemetrexed/cisplatin-armen i MAPS-studiet ved år 5. De valgte kurver har ansøger efterfølgende sammenlignet med den konstruerede kurve for platinbaseret kemoterapi beskrevet ovenfor (se Figur 2), hvilket viste, at kun den log-logistiske, log-normale og 1-spline-odds-funktion genererede kurver for nivolumab i kombination med ipilimumab, som befandt sig over den konstruerede kurve for platinbaseret kemoterapi. Ansøger anvender den log-normale fordeling i sin hovedanalyse, da ansøger vurderer, at denne er den mest klinisk plausible model, men har ikke uddybet yderligere. Ansøgers ekstrapolerede kurve for både nivolumab i kombination med ipilimumab og for platinbaseret kemoterapi er præsenteret i bilag.

#### **Medicinrådets vurdering af OS i den sundhedsøkonomiske analyse**

Medicinrådet vurderer som tidligere beskrevet, at effekten ved nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi skal vurderes opdelt på histologi. Ansøger har tilladt muligheden for at anvende ovenstående ekstrapoleringer for ITT-populationen, men justerer disse med en hazard ratio for at afspejle de respektive histologier. Medicinrådet vurderer, at dette er den rette tilgang, men vurderer dog, at de justerede kurver ikke afspejler dansk klinisk praksis ved platinbaseret kemoterapi, da overlevelsen er overestimeret, og at de ekstrapolerede kurver for nivolumab i kombination med ipilimumab er overestimeret.

#### *Ekstrapolering af OS-studiedata for MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi*

Ekstrapolering af overlevelsen blandt patienter i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er vanskelig og usikker, da der ikke er klinisk erfaring med behandlingen blandt MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi. Medicinrådet vurderer dog, at ansøgers antagelser vedrørende overlevelsen ikke er klinisk plausible. Medicinrådet vurderer, at det ikke er rimeligt at antage, at overlevelse for patienter i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab aldrig kan krydse kemoterapiarmen fra MAPS-studiet. Patienterne i MAPS-studiet var yngre (ca. 3 år), og en større andel af patienterne havde epiteloid histologi, hvilket begge er parametre, som har en positiv indflydelse på prognosen. Derudover er der ved 40 måneder under 20 patienter tilbage i MAPS-studiet. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er rimeligt at



foretage så grundlæggende antagelser baseret på så få patienter. Medicinrådet vælger i stedet at ekstrapolere ITT-data for nivolumab i kombination med ipilimumab med en Weibull-fordeling, som udviser det bedste statistiske fit, og efterfølgende justere med en hazard ratio for ikke-epiteloid histologi, se Figur 3. Den mediane overlevelse ved ekstrapoleringen (18,6 måneder) er tæt på median overlevelse for patienter med ikke-epiteloid histologi fra CheckMate 743-studiet (18,1 måneder) [10] og med relativt få langtidsoverlevende. Punktestimater for gennemsnitlig og median overlevelse ved denne ekstrapolering er præsenteret i Tabel 2.5. Medicinrådet vurderer derfor, at Weibull-fordelingen er den mest klinisk plausible, og anvender derfor denne i hovedanalysen, men vurderer samtidig, at andre fordelinger kan ligge inden for et interval, som også kan være plausible. Derfor udføres følsomhedsanalyser med de resterende klinisk plausible fordelinger.

For patienter med ikke-epiteloid histologi i behandling med platinbaseret kemoterapi vurderer Medicinrådet, at ITT-data for overlevelse skal ekstrapoleres med en log-normal fordeling og efterfølgende justeres med en hazard ratio for ikke-epiteloid histologi, se Figur 3. Denne tilgang giver en median overlevelse på 8,7 måneder og en gennemsnitlig overlevelse på 12,5 måneder, se Tabel 2.5. Medicinrådet vurderer, at dette er rimeligt, da dette svarer til den mediane overlevelse for patienter med ikke-epiteloid histologi fra CheckMate 743-studiet (8,8 måneder) [10] samt data vedrørende overlevelse blandt danske MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi i behandling med platinbaseret kemoterapi (8,9 måneder) [2]. Medicinrådet vurderer derfor, at den log-normale fordeling er den klinisk mest plausible ift. *landmark*-værdier, og den anvendes derfor i hovedanalysen. Medicinrådet vurderer samtidig, at andre fordelinger kan ligge inden for et interval, som også kan være klinisk plausible. Derfor udføres følsomhedsanalyser af dette.

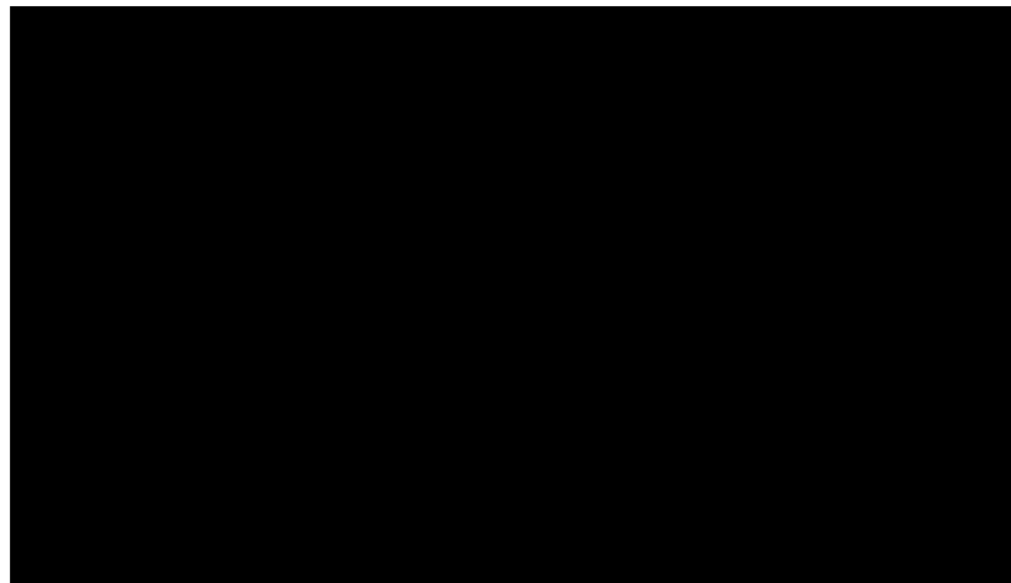
Medicinrådet bemærker desuden, at de underliggende hazard-funktioner ved de valgte kurver ikke afspejler de forventede hazard-funktioner, idet hazard-funktionerne krydser hinanden efter 5 år. De første 5 år er hazard-funktionen for nivolumab i kombination med ipilimumab lavere end platinbaseret kemoterapi – svarende til, at sandsynligheden for at dø i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er mindre end på platinbaseret kemoterapi – men efter 5 år krydser hazard-funktionerne hinanden, hvilket principielt betyder, at platinbaseret kemoterapi er en mere effektiv behandling efter 5 år, givet at patienten har overlevet i 5 år. Medicinrådet vurderer dog, at det er vanskeligt at konkludere på hazard-funktioner, og at den kliniske plausibilitet af median og gennemsnit vægter højere end den kliniske plausibilitet af de underliggende hazard-funktioner. Hazard-funktionerne og de øvrige ekstrapoleringer er præsenteret i Figur 19 i bilag.

Ekstrapolering af effekt ud over opfølgningstiden i studiet er forbundet med en del usikkerhed, og derfor udfører Medicinrådet en række følsomhedsanalyser, hvor ekstrapolering af både platinbaseret kemoterapi og nivolumab i kombination med ipilimumab varieres.



**Tabel 2.5. Medicinrådet antagelser vedrørende den mediane og gennemsnitlige OS for MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi**

Behandling	Median i modellen [måneder]	Gennemsnit i modellen [måneder]	Median fra CheckMate 743 [måneder]
Nivolumab i kombination med ipilimumab	■	■	18,1
Platinbaseret kemoterapi	■	■	8,8



**Figur 3. Estimerede og ekstrapolerede OS for nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi for MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi**

Note: De stiplede linjer viser OS-data i ITT-populationen for de to arme. De solide linjer viser den ekstrapolering, Medicinrådet vurderer er mest klinisk plausibel. I de ekstrapolerede kurver er data blevet justeret for histologi (dvs. 100 % ikke-epiteloid).

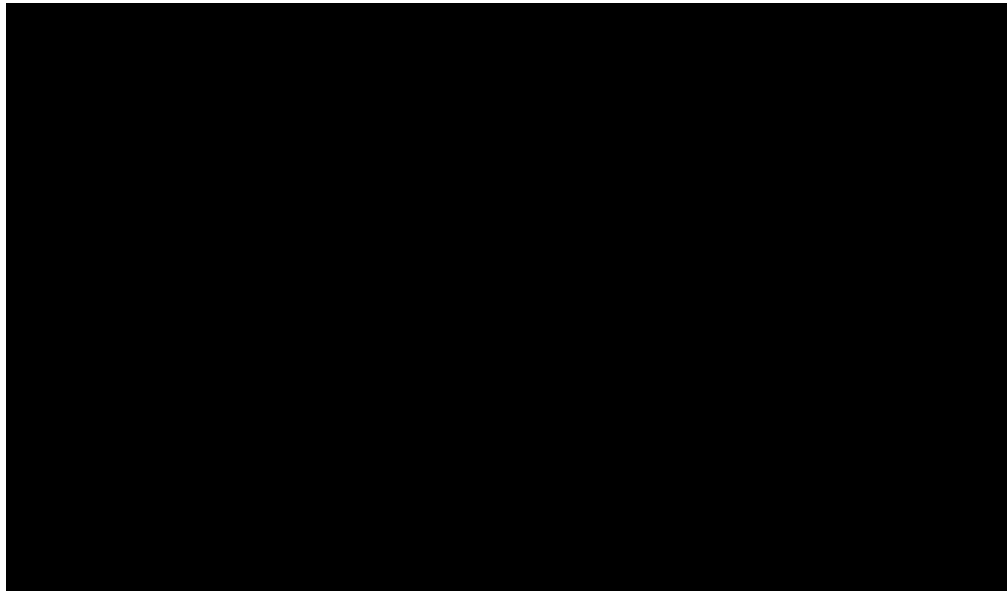
#### *Ekstrapolering af OS-studiedata for MPM-patienter med epiteloid histologi*

Ekstrapolering af overlevelsen blandt patienter med epiteloid histologi i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er ligeledes vanskelig og usikker, da der ikke er klinisk erfaring med behandlingen blandt disse patienter. Medicinrådet vurderer dog på baggrund af CheckMate 743-studiet, at forskellen i prognose mellem patienter med epiteloid og ikke-epiteloid histologi primært skyldes den dårligere effekt af platinbaseret kemoterapi hos patienter med ikke-epiteloid histologi og ikke forskel i effekt af nivolumab i kombination med ipilimumab mellem de to grupper. Dette ses i CheckMate 743-studiet, hvor effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab er sammenlignelig mellem de to histologi-typer (18,7 vs. 18,1 måneder i median OS hos patienter med hhv. epiteloid og ikke-epiteloid histologi). Derfor vurderer Medicinrådet også, at overlevelsedata for patienter med epiteloid histologi i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab skal ekstrapoleres med den samme fordeling (Weibull) og kurve som patienter med ikke-epiteloid histologi, se Figur 4.



Medicinrådet vurderer, at overlevelsedata for patienter med epiteloid histologi i behandling med platinbaseret kemoterapi skal ekstrapoleres med gamma-fordelingen og efterfølgende justeres med en hazard ratio for histologi, se Figur 4. Denne tilgang giver en median overlevelse på 17,0 måneder og en gennemsnitlig overlevelse på 21,1 måneder, se Tabel 2.6. Medicinrådet vurderer dette, da gamma-fordelingen er den fordeling, som udviser de bedste statistiske fit på overlevelsedata på ITT-populationen, hvoraf ca. 75 % af patienterne har epiteloid histologi. Samtidig genererer gamma-fordelingen en median OS, der er sammenlignelig med median OS for patienter med epiteloid histologi i CheckMate 743 (16,5 måneder). Medicinrådet bemærker, at disse dog er en anelse højere end den observerede mediane OS i Danmark, som ligger på 15,2 måneder [2], hvilket sandsynligvis skyldes, at patienter i CheckMate 743-studiet kun indeholder patienter i performancestatus 0-1.

De underliggende hazard-funktioner ved de valgte kurver er præsenteret i Figur 20 i bilaget. Hazard-funktionerne ved de valgte fordelinger har samme form, men er alligevel forskellige. Platinbaseret kemoterapi er initialt mere effektiv end nivolumab i kombination med ipilimumab, hvorefter nivolumab i kombination med ipilimumab overtager som den mest effektive behandling. Dette stemmer overens med Figur 1, hvor KM-kurverne for de to behandlinger krydser hinanden. Fortolkning af hazard-funktioner er dog vanskeligt og usikkert, og som bemærket tidligere er andre fordelinger og dermed hazard-funktioner også plausible. Derfor udfører Medicinrådet en række følsomhedsanalyser ift. ekstrapoleringer inkl. en følsomhedsanalyse, hvor effekten af de to behandlinger sættes til at være identisk.



**Figur 4. Estimerede og ekstrapolerede OS for nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi for MPM-patienter med epiteloid histologi**

Note: De stiplede linjer viser OS-data i ITT-populationen for de to arme. De solide linjer viser den ekstrapolering, Medicinrådet vurderer er mest klinisk plausibel. I de ekstrapolerede kurver er data blevet justeret for histologi (dvs. 100 % epiteloid).



**Tabel 2.6. Medicinrådets antagelser vedrørende den mediane og gennemsnitlige OS for MPM-patienter med epiteloid histologi**

Behandling	Median i modellen [måneders]	Gennemsnit i modellen [måneders]	Median fra CheckMate 743 [måneders]
Nivolumab i kombination med ipilimumab	■	■	18,7
Platinbaseret kemoterapi	■	■	16,5

### 2.7.3 Progressionsfri overlevelse

Der er stor usikkerhed forbundet med den radiologiske vurdering af progression ved MPM, der ligger til grund for PFS, da MPM karakteriseres ved uklar afgræsning af tumorudbredelse, hvilket besværliggør den radiologiske vurdering. Dette svækker konsistensen ved rapporterede responskriterier ved mRECIST for MPM.

På baggrund af ovenstående usikkerheder og ulemper ved PFS vurderer Medicinrådet, at PFS-data er for usikkert, og vælger derfor en modelstruktur, hvor PFS ikke indgår. Medicinrådet inkluderer derfor ikke ekstrapoleret data for PFS i den sundhedsøkonomiske model.

### 2.7.4 Livskvalitet ved LCSS-Meso og EQ-VAS

*Patient reported outcomes (PRO)* i CheckMate 743 blev vurderet i de to behandlingsarme med det sygdomsspecifikke værktøj LCSS-Meso (*Lung Cancer Symptom Scale – mesothelioma*) på baggrund patienternes selvrapporterede sygdomsbyrde og med det generiske EQ-5D-3L (*European Quality Of Life 5-Dimensions 3-Levels*) på baggrund af patienternes selvrapporterede almen livskvalitet. PROs var et eksplorativt endepunkt i CheckMate 743-studiet.

I følgende afsnit vil data fra LCSS-Meso og EQ-VAS blive gennemgået. EQ-5D-3L fra CheckMate 743 anvendes til at modellere helbredsrelateret livskvalitet for både nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi, se afsnit 3.3.

#### LCSS-Meso

LCSS-Meso består af fem sygdomsspecifikke spørgsmål vedrørende hoste, dyspnø, træthed, smerte og appetit samt tre andre spørgsmål, der måler general sygdomsbyrde, sygdomsrelaterede aktivitetsbegrænsninger og global livskvalitet. Hvert spørgsmål bliver scoret på en visuel analogskala (VAS), hvor 0 er den bedste score og 100 den værste, hvad angår symptomer, mens det er omvendt for livskvalitet, hvor 100 er den bedste score. Resultater fra LCSS-Meso bliver præsenteret på tre forskellige måder:

- Den gennemsnitlige symptombyrde-indeksscore (*the Average Symptom Burden Index (ASBI)*), som er middelværdi af de fem sygdomsspecifikke spørgsmål (0 er bedste score, og 100 er værste, mindste klinisk relevante forskel er 10 point [22,23])





- 3-item global indeksscore (3IGI), som er sum af de tre øvrige spørgsmål af LCSS-Meso (0 er værste score, og 300 er bedste, mindste klinisk relevante forskel er 30 point [22,23])
- Respons på de individuelle dele.

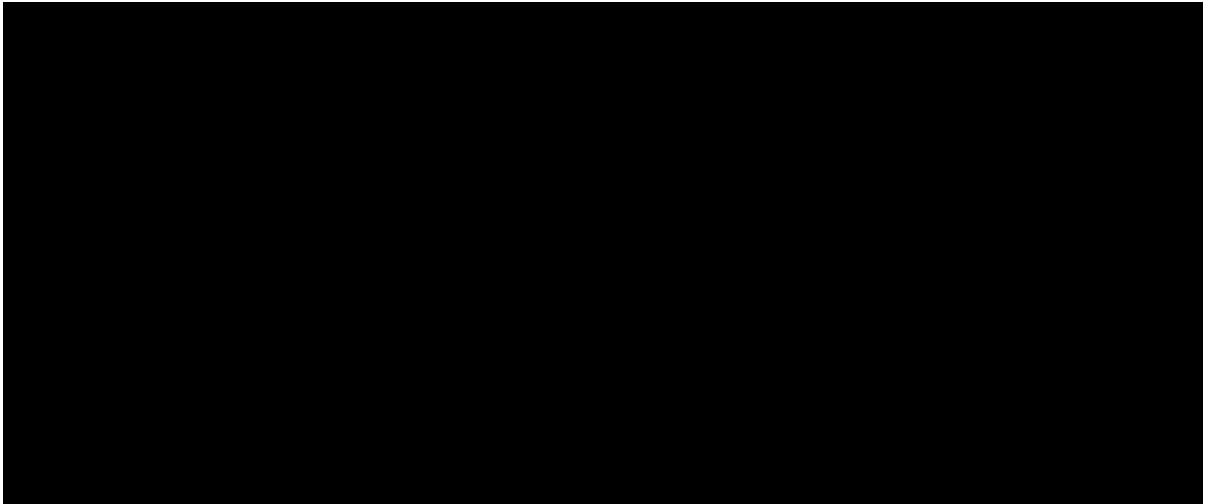
Der blev indsamlet LCSS-Meso-data fra 258 ud af 303 randomiserede patienter i nivolumab/ipilimumab-armen og 233 ud af 302 randomiserede patienter i kemoterapiarmen. Figur 5 illustrerer data på LCSS-Meso ASBI, der viser en forbedring hos patienter, der modtog nivolumab i kombination med ipilimumab, og en forværring hos patienter, der modtog platinbaseret kemoterapi sammenlignet med baseline [24]. Ændringen er dog ikke klinisk relevant, da den er mindre end den mindste kliniske relevante forskel på 10 point. Der foreligger også data på LCSS-ASBI opdelt efter histologi [24], som viser sammenlignelige resultater som for ITT-populationen (Figur 5). Data viser en trend i retning af bedre livskvalitet ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, især hos patienter med ikke-epiteloid histologi.



Figur 5. Data på LCSS-Meso ASBI fra ITT-populationen, patienter med epiteloid histologi og patienter med ikke-epiteloid histologi [24]



Figur 6 illustrerer data på LCSS-Meso 3IGI, der viser en forbedret livskvalitet hos patienter, der modtog nivolumab i kombination med ipilimumab, og en lille forværring af livskvaliteten hos patienter, der modtog platinbaseret kemoterapi sammenlignet med baseline [24]. Ændringen er dog ikke klinisk relevant, da den ligger under den mindste klinisk relevante forskel på 30 point.

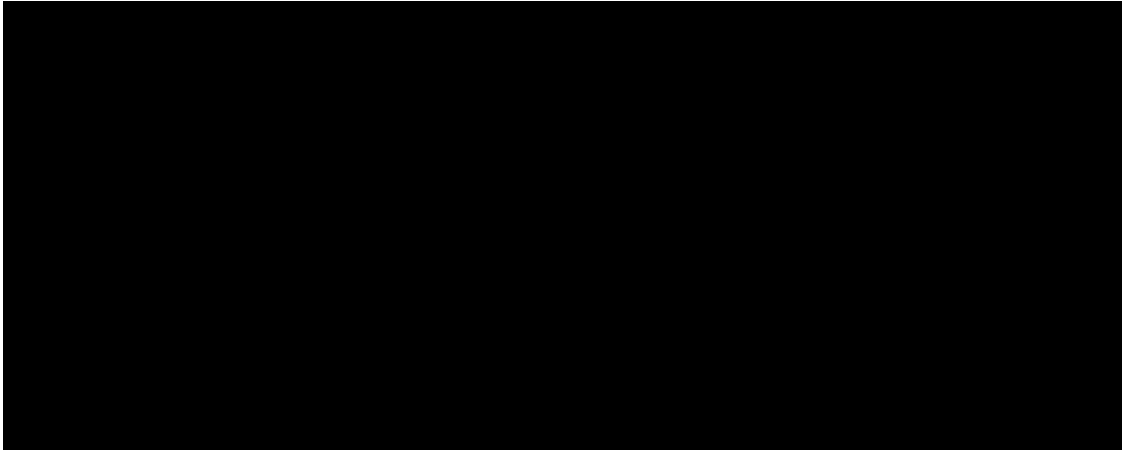


**Figur 6. Data på LCSS-Meso 3IGI fra ITT-populationen [24]**

#### EQ-VAS

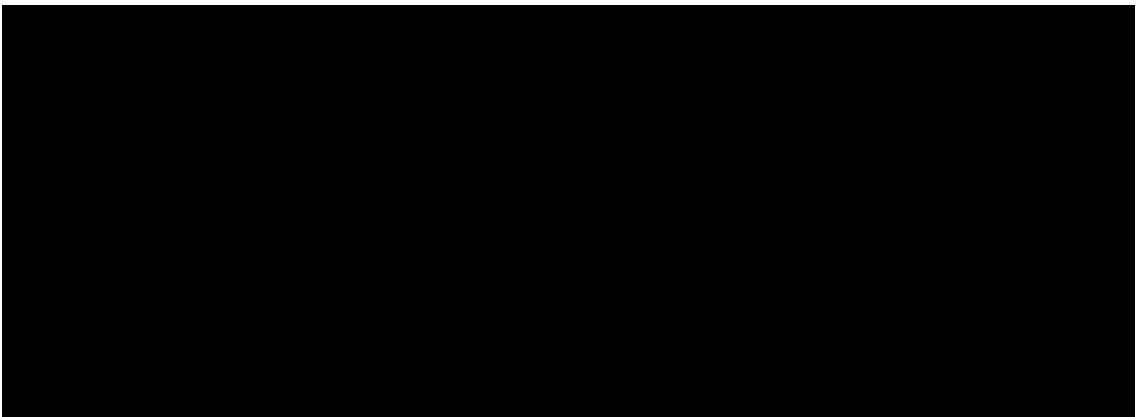
EQ-VAS er et patientrapporteret effektmål, hvor patienterne vurderer deres helbred på en skala, hvor 0 repræsenterer den værste mulige helbredstilstand, patienten kan forestille sig, og 100 repræsenterer den bedste (mindste klinisk relevante forskel er 7 point). Nedenfor vil data på EQ-VAS blive gennemgået, og i afsnit 3.3 vil data på EQ-5D-3L blive gennemgået.

Der blev indsamlet EQ-VAS-data fra 272 ud af 303 patienter i nivolumab/ipilimumab-armen og 247 ud af 302 patienter i kemoterapiarmen. Figur 7 illustrerer data på EQ-VAS fra ITT-populationen, der viser en forbedring over tid hos patienter, som modtog nivolumab i kombination med ipilimumab med en maks. score på 82,8 ved uge 72 [24]. Hvad angår kemoterapiarmen, viser Figur 7, at den gennemsnitlige score og ændring over tid ser ud til at forværres efter uge 30, men resultaterne er usikre, da få patienter er tilbage efter uge 30 ( $n < 10$ ) [25].



**Figur 7. Gennemsnitlig score og ændring over tid på EQ-VAS hos ITT-populationen [24]**

Der foreligger også data på EQ-VAS opdelt efter histologi, som viser sammenlignelige resultater som for ITT-populationen (Figur 8) [26]. Dog ser ændringen fra baseline ud til at være størst for patienter med ikke-epiteloid histologi, hvor den også overstiger mindste klinisk relevante forskel på 7 point efter uge 36 (Figur 8) [26]. Det er dog vigtigt at fremhæve, at der er få patienter tilbage på dette tidspunkt, hvorfor der er en øget risiko for, at forbedringen skyldes selektionsbias til patienter, der har haft mest gavn af behandlingen.



**Figur 8. Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-VAS hos patienter med epiteloid eller ikke-epiteloid histologi [26]**

#### **Medicinrådets vurdering af livskvalitet**

Medicinrådet bemærker, at data på livskvalitet generelt er svært sammenlignelige pga. de forskellige behandlingstidspunkter i de to arme, hvor der for patienter behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab er væsentligt længere opfølgningstid.

CheckMate 743-studiet viser, at patienter i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab oplever en forbedring i deres livskvalitet, mens patienter i behandling med kemoterapi oplever en forværring, målt med det sygdomsspecifikke værktøj LCSS-Meso. Det gælder både for ITT-populationen samt patienter delt op efter histologi, hvor



data viser en trend i retning af bedre livskvalitet hos patienter med ikke-epiteloid histologi (Figur 5 og Figur 6). Den ændring, der ses for de to behandlinger, sammenlignet med baseline-værdier, er dog lille og ligger under den anerkendte klinisk relevante forskel.

Hvad angår EQ-VAS, viser data ligeledes, at patienter i behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab oplever en forbedring i livskvalitet (Figur 7). For patienter med epiteloid histologi er forbedringen sammenlignelig med ITT-populationen, mens patienter med ikke-epiteloid histologi oplever en forbedring over tid, der overstiger den anerkendte klinisk relevante forskel på 7 point efter 36 uger (Figur 8).

Overordnet vurderer Medicinrådet, at CheckMate 743-studiet ikke har dokumenteret, at der er forskel i livskvalitet mellem de to behandlinger, der er af klinisk betydning, selvom data indikerer, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er forbundet med forbedring i patienternes livskvalitet sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

## 2.8 Sammenligning af sikkerhed

Hvad angår sikkerhed, har ansøger indsendt data fra den direkte sammenligning af nivolumab i kombination med ipilimumab med platinbaseret kemoterapi fra CheckMate 743-studiet. Derudover har Medicinrådet suppleret gennemgangen med data fra EMAs EPAR og produktresumé [14,18]. Bivirkningsprofilen for interventionen fra CheckMate 743-studiet var sammenlignelig med de bivirkninger, der er blevet rapporteret tidligere ved ikke-småcellet lungekræft med samme dosis og administration [27]. Dog blev infusionsrelaterede bivirkninger rapporteret hyppigere i CheckMate 743-studiet [14]. Data stammer fra ITT-populationen, da der ikke foreligger bivirkningsdata opgjort på de to patientpopulationer. Der forventes ikke at være forskel i bivirkninger på subpopulationsniveau.

Nedenstående tabel viser en oversigt over sikkerheden af nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi fra CheckMate 743-studiet [10].

**Tabel 2.7. Oversigt over sikkerheden fra CheckMate 743**

	Nivolumab i kombination med ipilimumab (n=300) n/N (%)	Platinbaseret kemoterapi (n=284) n/N (%)
Grad 3-4 bivirkninger (TRAEs)	91/300 (30)	91/284 (32)
<i>Any-grade</i> alvorlige bivirkninger (serious TRAEs)	64/300 (21)	22/284 (8)
Grad 3-4 alvorlige bivirkninger (serious TRAEs)	46/300 (15)	17/284 (6)
Behandlingsophør grundet <i>any-grade</i> bivirkninger (TRAEs)	69/300 (23)	45/284 (16)



	Nivolumab i kombination med ipilimumab (n=300) n/N (%)	Platinbaseret kemoterapi (n=284) n/N (%)
Behandlingsophør grundet grad 3-4 bivirkninger (TRAEs)	45/300 (15)	21/284 (7)
Dosisreduktion	Ikke tilladt	89/284 (31) – patienter, der modtog pemetrexed 18/104 (17) – patienter, der modtog cisplatin 85/209 (41) – patienter, der modtog carboplatin

TRAE = treatment related adverse event.

Tabel 2.8 viser en oversigt over de typer bivirkninger, der blev rapporteret i CheckMate 743-studiet [10].

**Tabel 2.8. Oversigt over bivirkningstyper (TRAEs) fra CheckMate 743\***

	Nivolumab i kombination med ipilimumab (n=300)			Platinbaseret kemoterapi (n=284)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Alle	148 (49 %)	79 (26 %)	12 (4 %)	141 (50 %)	73 (26 %)	18 (6 %)
Diarré	52 (17 %)	10 (3 %)	0	19 (7 %)	2 (1 %)	0
Kløe	46 (15 %)	3 (1 %)	0	1 (< 1 %)	0	0
Udslæt	40 (13 %)	3 (1 %)	0	15 (5 %)	0	0
Træthed	38 (13 %)	3 (1 %)	0	50 (18 %)	5 (2 %)	0
Hypothyroidisme	32 (11 %)	0	0	0	0	0
Kvalme	29 (10 %)	1 (< 1 %)	0	97 (34 %)	7 (2 %)	0
Anæmi	5 (2 %)	1 (< 1 %)	0	70 (25 %)	32 (11 %)	0
Nedsat appetit	27 (9 %)	2 (1 %)	0	48 (17 %)	2 (1 %)	0
Forstoppelse	12 (4 %)	0	0	41 (14 %)	1 (< 1 %)	0
Opkast	8 (3 %)	0	0	35 (12 %)	6 (2 %)	0
Asteni	25 (8 %)	0	0	32 (11 %)	12 (4 %)	0
Forhøjet lipase	7 (2 %)	11 (4 %)	2 (1 %)	0	1 (< 1 %)	0
Colitis	3 (1 %)	7 (2 %)	0	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Forhøjet amylase	10 (3 %)	6 (2 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	0
Trombocytopeni	0	2 (1 %)	0	16 (6 %)	4 (1 %)	6 (2 %)
Neutropeni	0	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	28 (10 %)	31 (11 %)	12 (4 %)

\*Bivirkninger med frekvens  $\geq 10\%$  eller  $\geq 2\%$  hvis grad 3-4.



De hyppigste bivirkninger ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab var diarré (20 %), kløe (16 %), udslæt (14 %), træthed (14 %) og hypothyroidisme (11 %), mens behandling med kemoterapi resulterer i hæmatologiske bivirkninger (anæmi (36 %), neutropeni (25 %), trombocytopeni (9 %)) og bivirkninger fra mave-tarm-kanalen (kvalme (36 %), nedsat appetit (18 %), forstoppelse (14 %), opkast (14 %)). De hyppigste alvorlige bivirkninger ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab var colitis (3 %), infusionsrelaterede bivirkninger (2 %), abnorm leverfunktion (1,7 %), akut nyreskade (1,7 %) og pneumonitis (1,7 %). Ved behandling med platinbaseret kemoterapi var de hyppigste alvorlige bivirkninger anæmi (2,1 %), febril neutropeni (1,1 %) og pancytopeni (1,1 %).

3 patienter (1 %: pneumonitis, akut hjertesvigt, immunterapi-toksicitet og neurologiske komplikationer), der modtog behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, døde pga. toksicitet sammenlignet med 1 patient (0,4 %: myelosuppression og salmonella sepsis), der modtog platinbaseret kemoterapi [14].

Ansøger benytter ligeledes disse bivirkningsfrekvenser, men begrænset til bivirkninger af grad 3+, som blev observeret hos minimum 2 % af patienterne, til at udregne omkostningerne til håndtering af bivirkninger, se afsnit 3.4.3.

#### Immunrelaterede bivirkninger

Tabel 2.9 viser en oversigt over frekvens af immunrelaterede bivirkninger rapporteret ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab hos MPM-patienter. Data stammer fra produktresuméet [18].



Tabel 2.9. Oversigt over immunrelaterede bivirkninger ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab hos MPM-patienter

	Alle grader	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Median tid til indtræden	Resolution	Mediantid til resolution	Førte til permanent seponering	Krævede behandling med højdosis-kortikosteroider, antal patienter*
<b>Pneumonitis</b>	20/300 (6,7 %)	16/300 (5,3 %)	2/300 (0,7 %)	-	1,8 måneder (0,3-20,8)	16 patienter (80 %)	6,1 uger (1,1-113,1)	2,3 %	70 %
<b>Colitis</b>	66/300 (22 %)	22/300 (7,3 %)	16/300 (5,3 %)	-	3,9 måneder (0,0-21,7)	62 patienter (93,9 %)	3,1 uger (0,1-00,0)	5,0 %	33 %
<b>Hepatitis</b>	36/300 (12 %)	5/300 (1,7 %)	13/300 (4,3 %)	3/300 (1,0 %)	1,8 måneder (0,5-20,3)	31 patienter (86,1 %)	4,1 uger (1,0-78,3)	3,7 %	42 %
<b>Nedsat nyrefunktion</b>	15/300 (5 %)	6/300 (2,0 %)	4/300 (1,3 %)	-	3,6 måneder (0,5-14,4)	12 patienter (80 %)	6,1 uger (0,9-126,4)	1,3 %	40 %
<b>Thyroidea-relaterede bivirkninger</b>	43/300 (14 %)	28/300 (9,3 %)	4/300 (1,3 %)	-	2,8 måneder (0,5-20,8)	17 patienter (32,7 %)	0,3-144,1 uger	0,3 %	10 %
<b>Hypofysitis</b>	6/300 (2 %)	4/300 (1,3 %)	-	-					
<b>Hypopituitarisme</b>	-	3/300 (1,0 %)	3/300 (1,0 %)	-					
<b>Binyrebarkinsufficiens</b>	-	5/300 (1,7 %)	1/300 (0,3 %)	-					
<b>Udslæt</b>	108/300 (36 %)	31/300 (10,3 %)	10/300 (3,0 %)	-	1,6 måneder (0,0-22,3)	71 patienter (66,4 %)	12,1 uger (0,4-146,4)	0,7 %	8 %
<b>Infusionsreaktioner</b>	36/300 (12 %)	15/300 (5,0 %)	4/300 (1,3 %)	-	-	-	-	1,7 %	17 %

\*Andelen er udregnet i forhold til antal patienter, der fik de immunrelaterede bivirkninger.



De fleste immunrelaterede bivirkninger forsvinder ved behandling med immunmodulerende lægemidler (primært systemiske kortikosteroider), mens nogle stofskifteproblemer kræver fortsat hormonbehandling.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til håndtering eller fald i HRQoL ved immunrelaterede bivirkninger, når der udregnes omkostninger og QALY-gevinst, se yderligere i afsnit 3.3 og 3.4.3.

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

De to behandlinger, der er blevet undersøgt mod hinanden i CheckMate 743, har forskellige bivirkninger. Ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er der risiko for udvikling af immunrelaterede bivirkninger, bl.a. colitis, hepatitis og stofskifteproblemer, der kan være irreversible. Platinbaseret kemoterapi giver primært hæmatologiske bivirkninger og bivirkninger i mave-tarmregionen. Disse er i de fleste tilfælde kortvarige og forsvinder efter endt behandling. Studiet viser, at for de fleste immunrelaterede bivirkninger blev resolution opnået ved behandling med immunmodulerende lægemidler, mens nogle endokrinologiske immunrelaterede bivirkninger kræver fortsat hormonbehandling.

CheckMate 743-studiet viser, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab resulterer i flere alvorlige bivirkninger (15 % vs. 6 % for grad 3-4 alvorlige bivirkninger) og behandlingsophør pga. bivirkninger (15 % vs. 7 % pga. grad 3-4 bivirkninger) sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Tabel 2.9 viser, at nivolumab i kombination med ipilimumab er forbundet med bl.a. grad 3 colitis, hepatitis og svær hudtoksicitet, som kan medføre, at patienten formentlig stopper behandling med ipilimumab. 10 % af patienterne i studiet stoppede med behandling af ipilimumab og fortsatte i behandling med nivolumab som monoterapi.

Overordnet vurderer Medicinrådet, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab giver flere alvorlige bivirkninger end platinbaseret kemoterapi. Forskellen ligger hovedsagelig i de immunrelaterede bivirkninger, som er velkendte i klinikken og i de fleste tilfælde kan afhjælpes. Enkelte immunrelaterede bivirkninger kan være irreversible og nødvendiggøre vedvarende tillægsbehandling.

## **2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed**

Den største usikkerhed i datagrundlaget er, at vurderingen tager udgangspunkt i de to histologi-subtyper: ikke-epiteloid og epiteloid, hvilket CheckMate 743-studiet ikke havde styrke til at påvise effektforskel på baggrund af. Studiets opfølgningstid er for kort til at dokumentere forskel i langtidsoverlevelsen mellem de to behandlinger, hvilket medfører usikkerhed i forbindelse med ekstrapoleringen af OS-data. Dette gælder især for patienter med epiteloid histologi, hvor der ikke ses en statistisk signifikant forskel mellem nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi. Datagrundlaget består kun af ét studie (CheckMate 743), hvilket altid gør resultatet mere usikkert i forhold til effekter undersøgt i flere studier. De fleste patienter er blevet censureret, efter median OS er opnået og tæt på minimumopfølgningstiden. Der er usikkerhed





forbundet med tolkning af PFS (og responsrate) på baggrund af usikkerheden i den radiologiske vurdering af progression ved MPM, jf. afsnit 2.2.1. Data på PFS vil derfor ikke blive brugt i vurderingen.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med ikke-resektabelt MPM. Som beskrevet i afsnit 2.4 og 2.7.2 vurderer Medicinrådet, at effekten ved nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi skal vurderes opdelt på histologi. Derfor udføres der også en separat sundhedsøkonomisk analyse af de to histologier.

Ansøger har valideret en række antagelser og modelinputs med to kliniske danske eksperter, [redacted] og [redacted].

Analysen er baseret på CheckMate 743-studiet. Der anvendes således OS-data som beskrevet i afsnit 2.7.2.

### 3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALYs) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorisont på 20 år og en cyklusvarighed på 1 uge. Ansøger har anvendt *half-cycle correction*.

#### Medicinrådets vurdering

Medicinrådet reducerer tidshorisonten til 10 år, da alle patienter er døde inden for 10 år, og en længere tidshorisont ikke bidrager med yderligere information om direkte og indirekte forskelle i effekter og omkostninger mellem nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi, men blot bidrager med unødvendig kompleksitet. Medicinrådet accepterer derudover ansøgers valg ift. analyseperspektiv og diskontering.

### 3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger har indsendt en *partitioned survival*-model med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med ikke-resektabelt, malignt pleuralt mesoteliom. De tre helbredstilstande, som kohorten kan bevæge sig mellem i modellen, er følgende:

- **Progressionsfri sygdom:** Patienter i denne helbredstilstand har ikke dokumenteret tumorprogression, jf. m-RECIST og/eller RECIST 1.1-kriterier, og behandles med

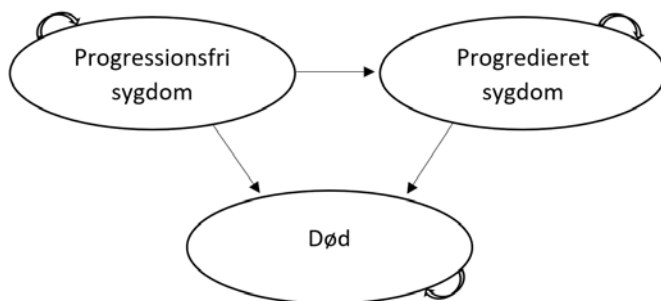


førstelinjebehandling, herunder enten nivolumab i kombination med ipilimumab eller platinbaseret kemoterapi.

- **Progredieret sygdom:** Når tumorprogression er identificeret, jf. m-RECIST og/eller RECIST 1.1-kriterier, flyttes patienterne i modellen til denne helbredstilstand, hvor andenlinjebehandling initieres.
- **Død:** En absorberende helbredstilstand.

I modellen starter alle patienter i helbredstilstanden progressionsfri sygdom, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra (ekstrapoleret) forløbsdata<sup>1</sup>. Patientens tid i tilstanden progressionsfri sygdom bestemmes ud fra ekstrapoleret PFS-data fra CheckMate 743-studiet. Fra progressionsfri sygdom kan patienten bevæge sig videre til tilstandene progredieret sygdom og død. Tiden til død estimeres ud fra ekstrapoleret OS-data fra CheckMate 743-studiet, mens tiden i stadiet progredieret sygdom estimeres ud fra PFS- og OS-data fra CheckMate 743-studiet som den andel af patienter, der hverken er i tilstandene progressionsfri sygdom eller død. Fra progredieret sygdom kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra CheckMate 743-studiet.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 9. Ansøger påpeger, at hver helbredstilstand repræsenterer et tidspunkt i sygdomsforløbet, hvor den sundhedsrelaterede livskvalitet forventes forværret.



**Figur 9. Modelstruktur i ansøgers model**

Patientkarakteristikaene, som ansøger har anvendt i den økonomiske model, fremgår af Tabel i bilag. I tabellen ses ligeledes patientkarakteristika på patienterne i CheckMate 743-studiet.

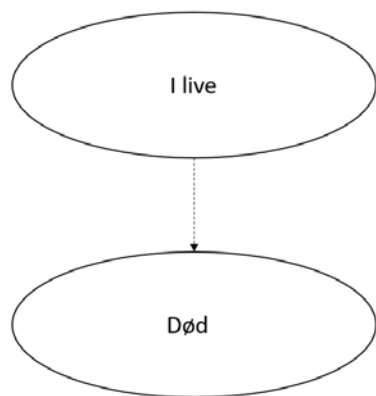
#### **Medicinerådets vurdering**

Medicinerådet vurderer, at anvendelsen af en klassisk *partitioned survival*-model, herunder en opdeling i stadierne progressionsfri og progredieret sygdom, ikke vil afspejle udviklingen i patienternes livskvalitet hos MPM-patienter. Medicinerådet vurderer, at pga. usikkerheden i den radiologiske vurdering af progression er progression et dårligt mål for fald i livskvalitet. Medicinerådets hovedanalyse tager derfor udgangspunkt i en model

<sup>1</sup> Med forløbsdata menes alle data, hvor tid til hændelse (*time to event*) er endepunktet.



med kun to stadier, hvor patienterne enten kan være i live eller døde. Fremfor at benytte skellen mellem, hvorvidt patienterne er progredieret eller ikke progredieret, til at modellere fald i livskvalitet, benyttes i stedet tiden til død for patienterne, se afsnit 3.3. For at belyse usikkerhederne ved valg af modelstruktur udfører Medicinrådet også en følsomhedsanalyse, hvor modelstrukturen opdeles ligesom ansøger.



Figur 10. Modelstruktur i Medicinrådets model

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I CheckMate 743-studiet blev data for den patientrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet indsamlet på baggrund af det generiske måleinstrument EQ-5D-3L. EQ-5D-3L er et valideret patientrapporteret livskvalitetsværktøj, der måler på fem dimensioner: mobilitet, selvhjulpethed, hverdagsaktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression. Hver dimension har tre niveauer, der spænder fra ingen problemer til ekstreme problemer. Patienterne besvarede spørgeskemaet før hver behandling de første 12 uger, herefter hver 6. uge op til 12 måneder (uge 60) og derefter hver 12. uge, indtil de ophørte i studiet [24]. Efter endt behandling blev livskvalitet vurderet i to opfølgingsbesøg – det første besøg  $30 \pm 7$  dage fra sidste dosis og det andet besøg  $90 \pm 7$  dage fra første opfølgingsbesøg. Derefter blev der kun indsamlet data fra EQ-5D-3L, som blev vurderet hver 3. måned  $\pm 7$  dage i det første år fra andet opfølgingsbesøg og derefter hver 6. måned.

Ansøger har efterfølgende, jf. Medicinrådets metodevejledning, konverteret disse studiedata for EQ-5D-3L til EQ-5D-5L ved brug af en valideret metode og benyttet danske populationsbaserede præferencevægte til at udregne HRQoL [28]. Ansøger har endvidere aldersjusteret HRQoL, jf. Medicinrådets *Metodevejledning for vurdering af nye lægemidler*.

I modellen er det muligt at anvende hhv. progressionsbaserede HRQoL og HRQoL baseret på tid-til-død (TTD). I ansøgers hovedanalyse anvendes de progressionsbaserede behandlingsspecifikke HRQoL, idet ansøger argumenterer for, at disse historisk er oftest benyttet i vurderinger af sundhedsteknologier. Endvidere er det i modellen muligt at anvende både behandlingsspecifikke og uspecifikke HRQoL, hvoraf ansøger i hovedanalysen anvender de behandlingsspecifikke HRQoL. Ansøger begrundet dette med, at der er statistisk signifikant forskel i HRQoL mellem de to interventioner for de



patienter, der befinder sig i helbredstilstanden post-progression. Endvidere påpeger ansøger, at der ved anvendelse af behandlingsspecifikke HRQoL undgås at lave antagelser vedrørende fald i HRQoL forbundet med bivirkninger, idet disse *fald* allerede er opfanget i de behandlingsspecifikke HRQoL.

De behandlingsspecifikke HRQoL, som er anvendt i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 3.1.

**Tabel 3.1. Behandlingsspecifikke HRQoL anvendt i ansøgers hovedanalyse**

Helbredstilstand	HRQoL (95 % CI) Nivolumab i kombination med ipilimumab	HRQoL (95 % CI) Platinbaseret kemoterapi	Reference
Progressionsfri sygdom			CheckMate 743
Progredieret sygdom			CheckMate 743

### Medicinerådets vurdering

Som beskrevet i afsnit 2.7.3 og 3.2 vurderer Medicinerådet, at der er stor usikkerhed forbundet med den radiologiske vurdering af progression, hvorfor en model med kun stadiet i live og død benyttes i Medicinerådets hovedanalyse. Medicinerådet vurderer således, at livskvalitet skal baseres på tiden til død (TTD). Jf. afsnit 2.7.4 vurderer Medicinerådet, at CheckMate 743-studiet ikke har dokumenteret, at der er forskel i livskvalitet mellem de to behandlinger, der er af klinisk betydning. Derfor anvender Medicinerådet HRQoL, der ikke afhænger af behandling, se Tabel 3.2. Medicinerådet vurderer desuden, at der er usikkerhed forbundet med disse HRQoL, da de er estimeret ved at konvertere HRQoL fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L og dermed ikke er målt direkte med Medicinerådets foretrukne livskvalitetsmål. Medicinerådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor grænserne i konfidensintervallet for de respektive HRQoL anvendes. Den gennemsnitlige HRQoL er 0,9 i Danmark [29], og baseret på denne og patientgruppen vurderer Medicinerådet, at de anvendte HRQoL er bemærkelsesværdigt høje – specielt for patienter med > 52 uger til død. Medicinerådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor de anvendte HRQoL reduceres med 20 %. Desuden udfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor modelstrukturen er som antaget af ansøger, og dermed også HRQoL, der afhænger af progression fremfor tid til død. En oversigt over antal besvarelser anvendt til at estimere HRQoL ved de to tilgange er præsenteret i Tabel 9.1 i bilag.

**Tabel 3.2. TTD-HRQoL**

Helbredstilstand	HRQoL (95 % CI)	Reference
> 52 uger til død		CheckMate 743
27-52 uger til død		CheckMate 743
5-26 uger til død		CheckMate 743
< 5 uger til død		CheckMate 743

Ved anvendelse af behandlingsuafhængige HRQoL benyttes et fald i HRQoL ved en række af bivirkningerne, se Tabel 3.3. Inkludering af dette fald i HRQoL ved bivirkninger har minimal betydning for QALY-gevinsten.

**Tabel 3.3. Fald i HRQoL**

Bivirkning	Fald i HRQoL	Reference
Neutropeni	0,090	Nafees et al. 2008 [30]
Anæmi	0,125	Lloyd et al. 2008 [31]
Diarré	0,047	Nafees et al. 2008 [30]
Asteni	0,073	Nafees et al. 2008 [30] – antaget identisk med træthed
Lipase-fald	0	Antagelse
Trombocytopeni	0,184	Attard et al. 2014 [32]
Nausea	0,048	Nafees et al. 2008 [30]
Opkast	0,048	Nafees et al. 2008 [30]
Amylase	0	Antagelse
Leukopeni	0,090	Nafees et al. 2008 [30] – antaget identisk med neutropeni



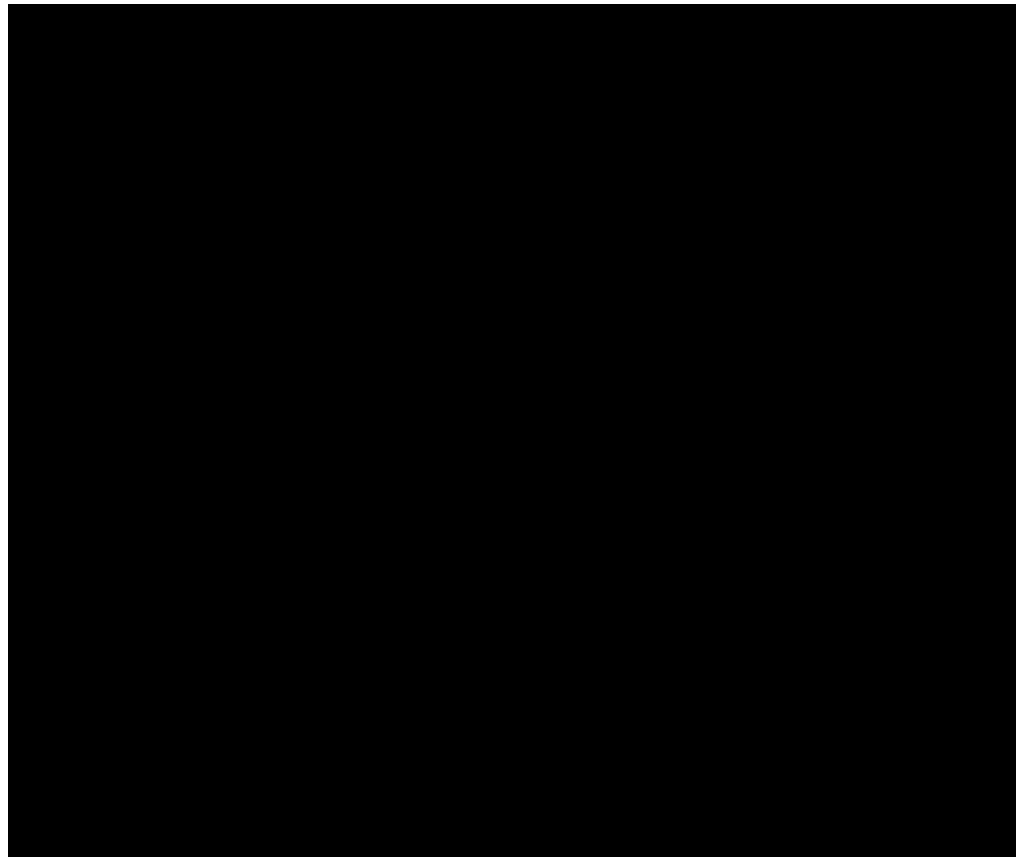
## 3.4 Omkostninger

I analysen har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger, patientomkostninger, omkostninger forbundet med efterfølgende behandling og kommunale omkostninger (herunder terminale omkostninger).

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostningerne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'er) og som anvendt i CheckMate 743-studiet, se afsnit 2.5 og 2.6.

Ansøger anvender en stopregel efter 2 års behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og antager, at ingen patienter dosisreduceres med hverken nivolumab eller ipilimumab, mens de er i behandling – dvs. relativ dosisintensitet på 100 %. Samtidig antager ansøger, at behandlingens længde følger behandlingens længde fra CheckMate 743-studiet, da opfølgningen i studiet er lang nok til, at alle patienter er stoppet behandling med både nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi. Kaplan-Meier-kurven for behandlingens længde fra CheckMate 743-studiet er vist i Figur 11, mens den mediane og gennemsnitlige behandlingens længde er præsenteret i Tabel 3.4.



Figur 11. Kaplan-Meier-kurver over behandlingens længde (TTD: time to discontinuation) fra CheckMate 743



**Tabel 3.4. Behandlingslængde i CheckMate 743 og i den sundhedsøkonomiske model**

	Median	Gennemsnit
Nivolumab i kombination med ipilimumab	████████	████████
Platinbaseret kemoterapi	████████	████████

**Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelser vedrørende de respektive doser vil afspejle dansk klinisk praksis, men at ansøgers antagelse om den relative dosisintensitet (RDI) på 100 % indtil behandlingen seponeres vil overestimere lægemiddelomkostningerne ved nivolumab i kombination med ipilimumab. I CheckMate 743-studiet blev 9 % af patienterne seponeret på ipilimumab, men fortsatte behandling med nivolumab monoterapi, og derfor vil en RDI 100 % overestimere lægemiddelomkostninger ved nivolumab i kombination med ipilimumab. Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser for at undgå unødvendig kompleksitet.

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

**Tabel 3.5. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2022)**

Lægemiddel	Pakningsinformation				Lægemiddelpris [DKK]	Reference
	Styrke	Enhed	Størrelse	Enhed		
Nivolumab	10	mg/ml	4	ml	████████	Amgros
	10	mg/ml	10	ml	████████	Amgros
	10	mg/ml	24	ml	████████	Amgros
Ipilimumab	5	mg/ml	10	ml	████████	Amgros
	5	mg/ml	40	ml	████████	Amgros
Carboplatin	10	mg/ml	15	ml	████████	Amgros
	10	mg/ml	45	ml	████████	Amgros
Cisplatin	1	mg/ml	50	ml	████████	Amgros
	1	mg/ml	100	ml	████████	Amgros
Pemetrexed	100	mg	1	htgl	████████	Amgros
	500	mg	1	htgl	████████	Amgros



### 3.4.2 Hospitalsomkostninger

#### Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med de lægemidler, der administreres ved infusion. Frekvensen af administrationsbesøgene er i modellen baseret på produktresuméet for hvert lægemiddel, herunder administreres nivolumab, pemetrexed og carbo/cisplatin hver 21. dag, mens ipilimumab administreres hver 42. dag. Ansøger antager, at kombinationsbehandlingerne kan administreres ved samme besøg, og at der ikke er forskel i ressourceforbruget mellem de to interventioner. Ansøger værdisætter ressourceforbruget, som er forbundet med et administrationsbesøg i ambulatoriet, med en DRG-takst, se Tabel 3.6.

**Tabel 3.6. Administrationsomkostning pr. infusion**

Ressourceforbrug	Behandling	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Ambulant besøg med infusion af lægemiddel	Nivolumab + ipilimumab	Hver 3. uge	1.732	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interaktiv DRG: 04MA98 (BWAA60) Medicingivning ved intravenøs injektion (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser. Tilgængelig fra: <a href="http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/">http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/</a>
	Platinbaseret kemoterapi	Hver 3. uge		

#### Medicinrådets vurdering (administrationsomkostninger)

Medicinrådet vurderer, at ressourceforbruget i forbindelse med administration af nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi med carboplatin er sammenligneligt, mens ressourceforbruget ved platinbaseret kemoterapi med cisplatin vil være større, da cisplatin administreres over 6 timer. Dette har dog begrænset betydning for omkostningerne, da kun en lille andel (21,5 %) af patienterne vil blive behandlet med cisplatin, og da behandlingslængden ved platinbaseret kemoterapi er afgrænset. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers antagelser.

#### Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger i modellen for begge interventioner, se Tabel 3.7. Derudover har ansøger inkluderet, at der er en række hospitalsomkostninger forbundet med MPM-patienter, herunder om de befinder sig i helbredstilstandende progressionsfri sygdom (PF) eller progredieret sygdom (PD), uanset hvilken behandling patienten modtager. Ansøger har estimeret de ugentlige frekvenser for ressourceforbruget via interview med danske kliniske eksperter og værdisætter ressourceforbruget med DRG-takster, se Tabel 3.8.



**Table 3.7. Monitoring costs used in the applicant's model**

Resource- forbrug	Nivolumab i kombination med ipilimumab (ugentlig frekvens)	Pemetrexed + carboplatin/ cisplatin (ugentlig frekvens)	Enheds- omkostning [DKK]	Reference
Ambulant besøg	0,415	0,29	1.368	Kommunernes og Regionernes Løndatakontor 2021, Overlæger, lægelige chefer m.v.
CT- scanning	0,076	0,069	2.007	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interactive DRG: 30PRO6 (UXCC75) CT-skanning af lunger (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser.
Leverfunk- tionstest	0,415	0,29	213	Rigshospitalets Labportal (2021). Test code for hepatic tests included (codes): NPU19651, NPU19654, NPU27783, NPU19673, NPU01370, NPU03278. <a href="https://labportal.rh.dk/Labportal.asp">https://labportal.rh.dk/Labportal.asp</a>
Nyrefunk- tionstest	0,415	0,29	261	Rigshospitalets Labportal (2021). Test code for renal tests included (codes): NPU01459, NPU01472, NPU03429, NPU03230, NPU01536, NPU23745, NPU02192, NPU04998, NPU19673 <a href="https://labportal.rh.dk/Labportal.asp">https://labportal.rh.dk/Labportal.asp</a>
Komplet blodtælling	0,415	0,328	460	Rigshospitalets Labportal (2021). Test code for CBC tests included (codes): NPU02902 (cost for test assumed as proxy for codes: NPU01960, NPU01961, NPU02593), NPU01473 (cost for test assumed as proxy for codes: B-Hb (Hemoglobin), Erc(B)-MCV, Erc(B)-MCH, Erc(B)- MCHC), and RGH00982. <a href="https://labportal.rh.dk/Labportal.asp">https://labportal.rh.dk/Labportal.asp</a>
Thyroid- test	0,415	0,165	79	Rigshospitalets Labportal (2021). Test code for thyroid included (code): (NPU03577) Thyrotropin. <a href="https://labportal.rh.dk/Labportal.asp">https://labportal.rh.dk/Labportal.asp</a>

**Table 3.8. Helbredstilstandsspecifikke omkostninger anvendt i ansøgers model**

Ressourceforbrug	Ugentlig frekvens PF	Ugentlig frekvens PD	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Ambulant besøg	0,166	0,166	1.368	Kommunernes og Regionernes Løndatakontor 2021, Overlæger, lægelige chefer m.v. bruttoløn MAJ 2021 (97038DKK).
CT-scanning (bryst)	0,079	0,079	2.007	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interactive DRG: 30PR06 (UXCC75) CT-skanning af lunger (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser.
MR-scanning	0,010	0,010	2.738	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interactive DRG: 30PR02 (UXMH00)MR-skanning af hele kroppen; (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser.
Blodtransfusion	0	0,010	4.628	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interactive DRG: 16PR02 (BOQA0) Blodtransfusion; (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser.
Indlæggelse	0	0,013	1.732	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interactive DRG: 04MA98 (BXXB0) Tværfaglig udredning og behandling; (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser.

### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer ikke, at man i klinikken vil skelne imellem monitorering af lægemidlet og monitorering af sygdommen, men monitorere begge dele under et ambulant besøg. Derfor vurderer Medicinerådet, at inkludering af begge dele vil forårsage dobbelttælling. Desuden vurderer Medicinerådet, jf. afsnit 2.7.3, at radiologisk vurdering af progression er vanskelig, og at opdeling af omkostninger afhængig af progression er usikkert.

Medicinerådet vurderer, at patienter vil blive monitoreret som præsenteret i Tabel 3.9. Medicinerådet vælger ikke at lade monitorering afhænge af progression, da den radiologiske vurdering af progression er vanskelig og således for at undgå unødvendig kompleksitet. Dette vil sandsynligvis overestimere omkostningerne marginalt, da monitorering vil blive reduceret efter seponering af både nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi. Ud over monitoreringsomkostningerne præsenteret i Tabel 3.9 vurderer Medicinerådet også, at nogle patienter vil modtage MR-scanning, og at patienter i behandling med platinbaseret kemoterapi i nogle tilfælde vil modtage en leverfunktionstest, men frekvenserne er vanskelige at kvantificere. Da både



frekvenser og enhedsomkostninger ved disse er lave og usikre, inkluderer Medicinrådet dem ikke i analysen.

**Tabel 3.9. Monitoreringsomkostninger anvendt i Medicinrådets model**

Ressourceforbrug	Nivolumab i kombination med ipilimumab	Pemetrexed + carboplatin/cisplatin	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Ambulant besøg	Hver 3. uge	Hver 3. uge	1.368	Kommunernes og Regionernes Løndatakontor 2021, Overlæger, lægelige chefer m.v.. bruttoløn MAJ 2021 (97038DKK).
CT-scanning	Hver 3. måned	Hver 3. måned	2.007	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interactive DRG: 30PR06 (UXCC75) CT-skanning af lunger (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser.
Leverfunktionstest	Hver 3. uge	Hver 3. uge	213	Rigshospitalets Labportal (2021). Test code for hepatic tests included (codes): NPU19651, NPU19654, NPU27783, NPU19673, NPU01370, NPU03278. <a href="https://labportal.rh.dk/Labportal.asp">https://labportal.rh.dk/Labportal.asp</a>
Nyrefunktionstest	Hver 3. uge	Hver 3. uge	261	Rigshospitalets Labportal (2021). Test code for renal tests included (codes): NPU01459, NPU01472, NPU03429, NPU03230, NPU01536, NPU23745, NPU02192, NPU04998, NPU19673 <a href="https://labportal.rh.dk/Labportal.asp">https://labportal.rh.dk/Labportal.asp</a>
Komplet blodtælling	Hver 3. uge	Hver 3. uge	460	Rigshospitalets Labportal (2021). Test code for CBC tests included (codes): NPU02902 (cost for test assumed as proxy for codes: NPU01960, NPU01961, NPU02593), NPU01473 (cost for test assumed as proxy for codes: B-Hb (Hemoglobin), Erc(B)-MCV, Erc(B)-MCH, Erc(B)-MCHC), and RGH00982. <a href="https://labportal.rh.dk/Labportal.asp">https://labportal.rh.dk/Labportal.asp</a>
Thyroid-test	Hver 3. uge	Hver 3. uge	79	Rigshospitalets Labportal (2021). Test code for thyroid included (code): (NPU03577) Thyrotropin. <a href="https://labportal.rh.dk/Labportal.asp">https://labportal.rh.dk/Labportal.asp</a>



### 3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger som en engangsomkostning i modellens første cyklus. Ansøger værdisætter ressourceforbruget forbundet med håndtering af bivirkningerne med DRG-takster, se Tabel 3.10. I tabellen fremgår ligeledes ansøgers antagelser vedrørende, hvor stor en andel af patienterne der oplever de respektive bivirkninger, som samtidig kræver behandling.

**Tabel 3.10. Omkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger**

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Andel patienter med bivirkning, som kræver behandling	Reference
Neutropeni	9.526	15 %	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interaktiv DRG: 04MA98 (BXXB0) Tværfaglig udredning og behandling; (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser. Available at: <a href="http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/">http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/</a>  Indlæggelse i 5,5 dage (input fra dansk klinisk ekspert)
Anæmi	0	100 %	Håndteres ved monitoreringsbesøg
Diarré	1.732	30 %	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interactive DRG: 04MA98 (BXXB0) Tværfaglig udredning og behandling; (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser. Available at: <a href="http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/">http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/</a>  Indlæggelse i 1 dag (input fra dansk klinisk ekspert)
Asteni	0	100 %	Håndteres ved monitoreringsbesøg
Øget lipase	0	100 %	Håndteres ved monitoreringsbesøg
Trombocytopeni	0	100 %	Håndteres ved monitoreringsbesøg
Nausea	0	100 %	Håndteres ved monitoreringsbesøg



Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Andel patienter med bivirkning, som kræver behandling	Reference
Opkast	4.330	5 %	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interaktiv DRG: 04MA98 (BXXB0) Tværfaglig udredning og behandling; (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser. Available at: <a href="http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/">http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/</a>  Indlæggelse i 2,5 dage (input fra dansk klinisk ekspert)
Øget amylase	0	100 %	Håndteres ved monitoreringsbesøg
Leukopeni	0	100 %	Håndteres ved monitoreringsbesøg

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang, samt at de fleste bivirkninger håndteres ved rutinemæssigt monitoreringsbesøg. Medicinerådet vurderer dog ikke, at det er rimeligt kun at inkludere omkostningerne for den andel patienter, der kræver indlæggelse. DRG-takster er et gennemsnit af en række heterogene forløb, som inkluderer både ambulante besøg og indlæggelser, og derved vil anvendelse af DRG-takster allerede tage højde for heterogene forløb. Medicinerådet ser derfor bort fra ansøgers antagelse om, at det kun er en andel af patienterne, der vil udgøre en omkostning.

Medicinerådet fremhæver desuden, at der er usikkerhed vedrørende omkostninger til behandling af langsigtede immunrelaterede bivirkninger, da disse ikke er inkluderet i analysen.

#### 3.4.4 Efterfølgende behandlinger

I modellen vil patienterne, der progredierer til helbredstilstanden progredieret sygdom, generere omkostninger forbundet med efterfølgende behandling i anden linje. Omkostningerne er inkluderet i modellen som en engangsomkostning. Ansøgers antagelser vedrørende, hvilke lægemidler der forventes at blive anvendt efter førstelinjebehandling, fremgår af Tabel 3.11. Ansøger har antaget en behandlingsslængde på 1,6 måneder for samtlige andenlinjebehandlinger i modellen, baseret på et studie, der bl.a. undersøgte *real-world*-behandlingsmønstrene hos amerikanske patienter med avanceret MPM [33].



**Tabel 3.11. Ansøgers antagelser vedrørende efterfølgende behandling (andenlinjebehandling)**

Behandling	Andel patienter i behandling i den økonomiske model*		
	% efter nivolumab og ipilimumab	% efter pemetrexed og carbo/cisplatin	Behandlingslængde [måneder]
Nivolumab	0 %	0 %	1,60
Ipilimumab	0 %	0 %	1,60
Pembrolizumab	0 %	0 %	1,60
Bevacizumab	0 %	0 %	1,60
Carboplatin	73,35 %	0 %	1,60
Cisplatin	16,65 %	0 %	1,60
Pemetrexed	90 %	0 %	1,60
Gemcitabine	0 %	0 %	1,60
Vinorelbin	5 %	90 %	1,60
Best supportive care	5 %	10 %	-

\*Pemetrexed gives i kombination med hhv. carboplatin og cisplatin. Andelen kan derfor summe til mere end 100 %.

Foruden lægemiddelomkostningerne har ansøger også inkluderet administrationsomkostninger og monitoreringsomkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

#### **Medicinerådets vurdering**

Medicinerådet vurderer, at nogle patienter vil modtage behandling med platinbaseret kemoterapi efter nivolumab i kombination med ipilimumab, og at nogle patienter vil modtage behandling med vinorelbin efter platinbaseret kemoterapi. Andelen er dog vanskelig at kvantificere, men Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimat er overestimeret. Desuden vurderer Medicinerådet, at behandlingens længde er meget usikker, da ansøgers estimat er baseret på eksterne data og ikke på data fra CheckMate 743-studiet. Medicinerådet ekskluderer derfor omkostninger til efterfølgende behandling, da antagelserne er meget usikre. Medicinerådet vurderer, at dette har marginal betydning for det endelige resultat, da de efterfølgende behandlinger ikke er omkostningstunge, men foretager en følsomhedsanalyse, hvor omkostninger til efterfølgende behandling er inkluderet. I denne følsomhedsanalyse anvendes den ekstrapolerede PFS estimeret af ansøger, som ikke er valideret og vurderet af Medicinerådet.



### 3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostningerne er estimeret på baggrund af besøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger antager, at patienter i gennemsnit bruger 2 timer pr. administration inkl. transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og en transportomkostning på 100 DKK.

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedrørende patient- og transportomkostninger. Medicinerådet vurderer dog, at de patienter, der modtager cisplatin i deres platinbaserede kemoterapi, vil bruge 6 timer ved hver administration, men vurderer samtidig, at dette kun vil være en lille andel af patienterne. Medicinerådet accepterer derfor ansøgers tilgang.

### 3.4.6 Terminale omkostninger

Ansøger har inkluderet terminale omkostninger som en engangsomkostning i modellen, såfremt patienterne flyttes til helbredstilstanden 'død'. Ansøger har valideret ressourceforbruget med danske kliniske eksperter, se Tabel 3.12.

Tabel 3.12. Ansøgers antagelser om terminale omkostninger

Ressourceforbrug	Andel patienter forbundet med ressourceforbruget	Frekvens (dage)	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Terminal pleje på hospital	30 %	6	1.734	Sundhedsdatastyrelsen (2021). Interactive DRG: 04MA98 (BXBA)Specialiseret palliativ indsats; (DC349M) Kræft i bronkier eller lunge med metastaser. Available at: <a href="http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/">http://interaktivdrg.sundhedsdata.dk/</a>
Terminal pleje på hospital	25 %	30	1.734	Assumed same as hospital care
Avanceret medicinsk hjemmepleje	45 %	60	414	Kommunernes og Regionernes Løndatakontor 2021, Husassistenter, KL. bruttoløn May 2021 (29373 DKK). available from: <a href="https://krl.dk/">https://krl.dk/</a> Calculated: salary/hours per month and multiplied by two according to Medicine council 2020.

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer ikke, at ansøger har redegjort specifikt for, hvad terminalomkostninger indeholder, og Medicinerådet ekskluderer derfor terminalomkostninger i hovedanalysen, da Medicinerådet vurderer, at eventuelle terminalomkostninger vil være identiske for de to behandlinger.



### 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Ændringerne, som Medicinrådet har foretaget fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 3.13.

**Tabel 3.13. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Analyse	En samlet af analyse af både patienter med ikke-epiteloid og epiteloid histologi	Separate analyser for hver histologi	Afsnit 3.2
Inkluderede omkostninger	Lægemedelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Patient- og transportomkostninger Efterfølgende behandling Terminale omkostninger	Lægemedelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Patient- og transportomkostninger	Afsnit 0
Parametriske funktioner for PFS			Afsnit 2.7.3
Intervention:	<u>ITT</u> Generaliseret gamma	PFS er ekskluderet fra den sundhedsøkonomiske analyse	
Komparator:	<u>ITT</u> Log-logistisk		
Parametriske funktioner for OS	En samlet ekstrapolering på ITT-population	En analyse for hver histologi	Afsnit 2.7.2
Intervention:	<u>ITT</u> Log-normal	<u>Ikke-epiteloid</u> Weibull  <u>Epiteloid</u> Weibull	
Komparator:	<u>ITT</u> 1-spline-odds	<u>Ikke-epiteloid</u> Log-normal  <u>Epiteloid</u> Gamma	
HRQoL	HRQoL opdelt i stadierne: progressionsfri, progredieret sygdom og død	HRQoL opdelt i tid til død	Afsnit 3.3





## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse vedrørende patienter med ikke-epiteloid histologi

I Medicinrådets hovedanalyse vedrørende MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af nivolumab i kombination med ipilimumab til 0,74 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 618.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 835.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3.14. QALY-gevinsten er genereret ved den øgede levetid med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

**Tabel 3.14. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med platinbaseret kemoterapi for MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi, diskonterede tal**

	Nivolumab i kombination med ipilimumab	Platinbaseret kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	83.117	47.212	35.904
Patientomkostninger	11.873	6.309	5.564
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,91	1,01	0,89
<b>Totale QALY</b>	1,49	0,75	0,74

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	[REDACTED]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	[REDACTED]



### 3.6.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse vedrørende patienter med epiteloid histologi

I Medicinrådets hovedanalyse vedrørende MPM-patienter med epiteloid histologi estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af nivolumab i kombination med ipilimumab til 0,16 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 592.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 3,6 mio. DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3.15. QALY-gevinsten er genereret ved den øgede levetid med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

**Tabel 3.15. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med platinbaseret kemoterapi for MPM-patienter med epiteloid histologi, diskonterede tal**

	Nivolumab i kombination med ipilimumab	Platinbaseret kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	83.117	68.988	14.129
Patientomkostninger	11.873	10.566	1.307
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,91	1,70	0,21
<b>Totale QALY</b>	1,49	1,33	0,16

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	[REDACTED]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	[REDACTED]

### 3.6.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Som udgangspunkt varieres modellens parametre til det øvre og nedre konfidensinterval. For parametre uden konfidensinterval anvender ansøger en 20 %'s variation i den relevante parameter. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden vælger Medicinrådet at udføre:



- følsomhedsanalyser, hvor den parametriske fordeling anvendt til ekstrapolering varieres
- en følsomhedsanalyse, hvor modelstrukturen er som antaget af ansøger
- en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling inkluderes
- en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes en vægtbaseret dosis for nivolumab
- en følsomhedsanalyse, hvor effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab sættes identisk med platinbaseret kemoterapi for patienter med epiteloid histologi.

Det er de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er mest usikre eller har stor indflydelse på resultatet. Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 3.16 for Medicinrådets analyse vedrørende MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi og i Tabel 3.17 for Medicinrådets analyse vedrørende MPM-patienter med epiteloid histologi.

**Tabel 3.16. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse for MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER [DKK pr. QALY]
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		<b>0,74</b>	■	■
HRQoL	Nedre grænse i konfidensinterval	0,73	■	■
	Øvre grænse i konfidensinterval	0,75	■	■
	Reduceres med 20 %	0,59	■	■
Parametrisk ekstrapolering af OS for både nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi	Gamma	0,79	■	■
	Generaliseret gamma	0,73	■	■
	Spline on hazard (1 knot)	0,75	■	■
Vægtbaseret dosis		0,74	■	■
Diskontering	0 %	0,79	■	■
Inkludering af efterfølgende behandling		0,74	■	■
Modelstruktur som ansøger (Progressionsfri overlevelse, progredieret sygdom, død)	Samme antagelse som ansøger	0,72	■	■



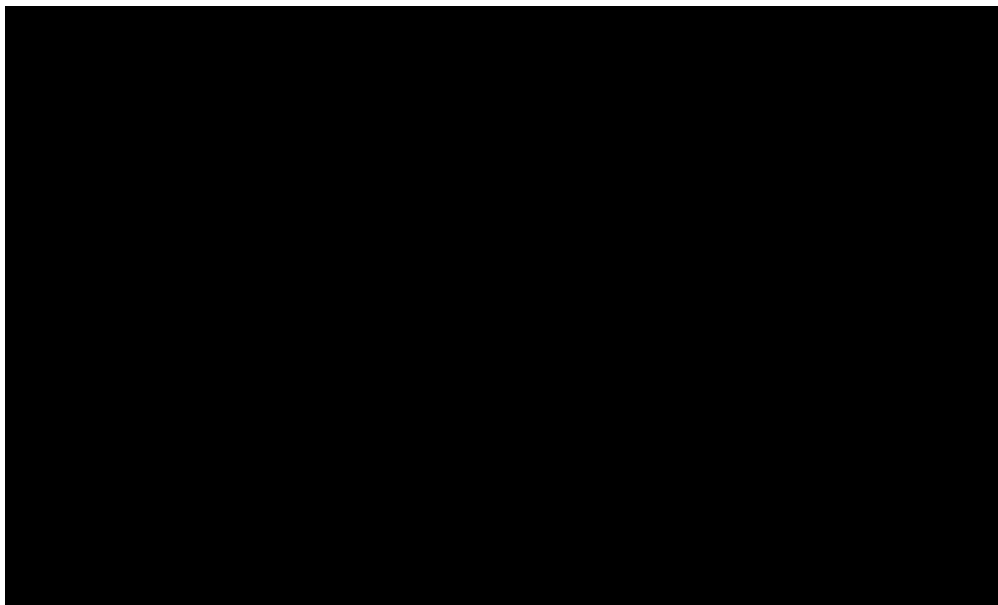
**Tabel 3.17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse for MPM-patienter med epiteloid histologi sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER [DKK pr. QALY]
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		<b>0,16</b>	■	■
HRQoL	Nedre grænse i konfidensinterval	<b>0,16</b>	■	■
	Øvre grænse i konfidensinterval	<b>0,17</b>	■	■
	Reduceres med 20 %	<b>0,13</b>	■	■
Parametrisk ekstrapolering af OS af både nivolumab i kombination med ipilimumab og platinbaseret kemoterapi	Gamma	<b>0,20</b>	■	■
	Generaliseret gamma	<b>0,10</b>	■	■
	Spline on hazard (1 knot)	<b>0,15</b>	■	■
Effekt antages at være identisk mellem de to behandlinger		<b>N/A</b>	■	<b>N/A</b>
Vægtbaseret dosis		<b>0,16</b>	■	■
Diskontering	0 %	<b>0,18</b>	■	■
Inkludering af efterfølgende behandling		<b>0,16</b>	■	■
Modelstruktur som ansøger (Progressionsfri overlevelse, progredieret sygdom, død)	Samme antagelse som ansøger	<b>0,22</b>	■	■

Ansøger har også udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for nivolumab i kombination med ipilimumab beregnet ved forskellige rabatter ift. til den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning, men Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris, dvs. SAIP, se Figur 12 og Figur 13.



**Figur 12. ICER ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på nivolumab i kombination med ipilimumab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse – patienter med ikke-epiteloid histologi**



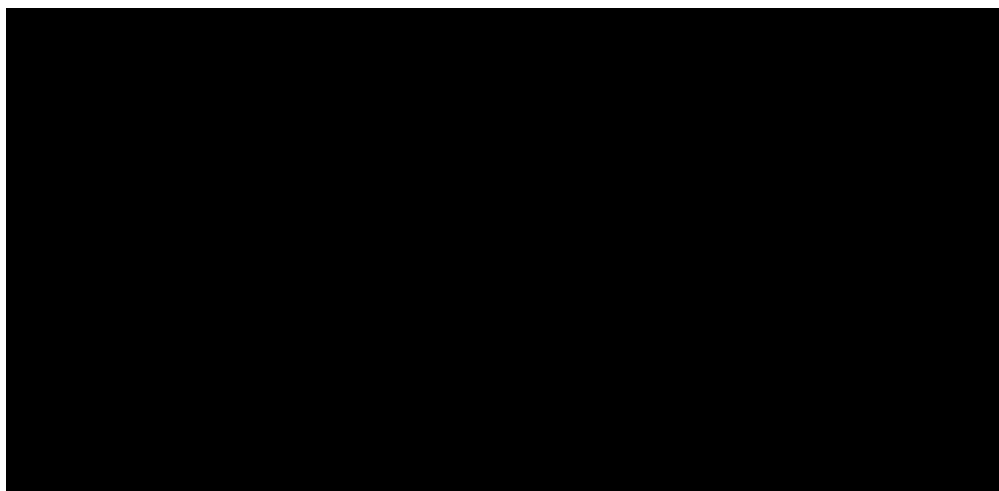
**Figur 13. ICER ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på nivolumab i kombination med ipilimumab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse – patienter med epiteloid histologi**



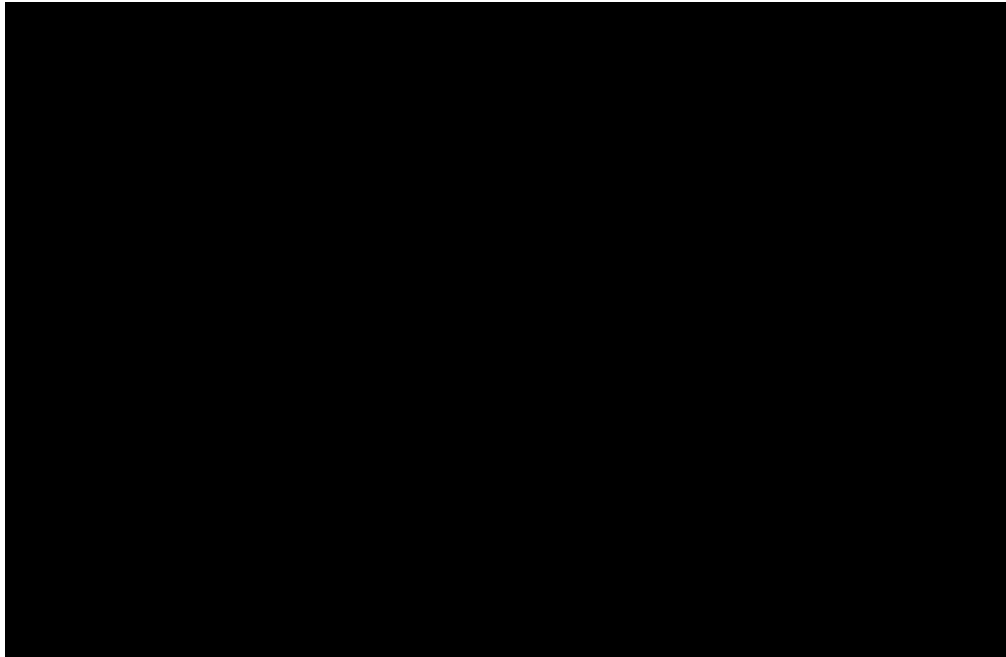
### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes plausible sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte konkrete punktestimater. Modellens resultater simuleres et stort antal gange ved brug af Monte Carlo-simulering for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang og valg af inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger. En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 14 for MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi og i Figur 16 for MPM-patienter med epiteloid histologi, mens Figur 15 og Figur 17 præsenterer sandsynligheden for, at nivolumab i kombination med ipilimumab vil være omkostningseffektiv givet forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 14.

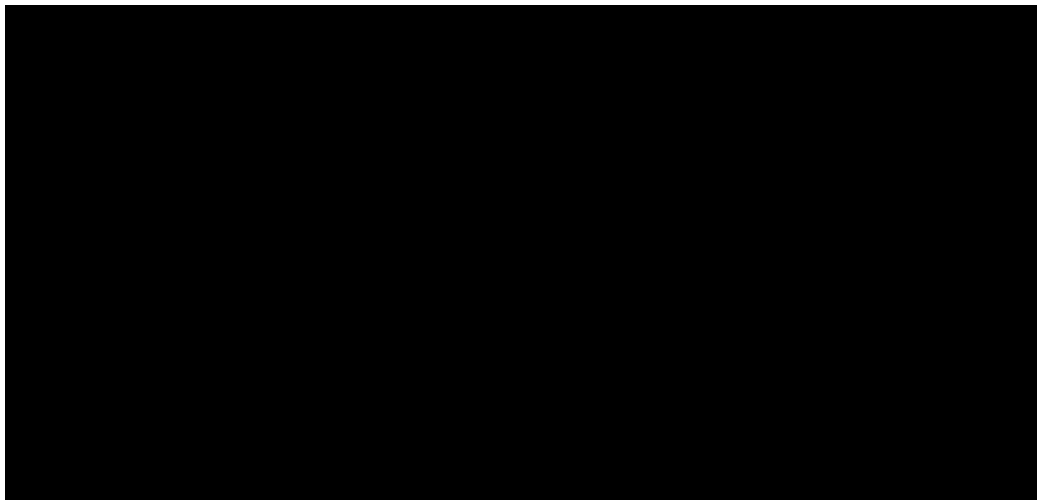
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder såsom valg af parametriske fordeling til ekstrapolering af samlet overlevelse. Da antagelser omkring ekstrapolering har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser, hvor disse usikkerheder belyses.



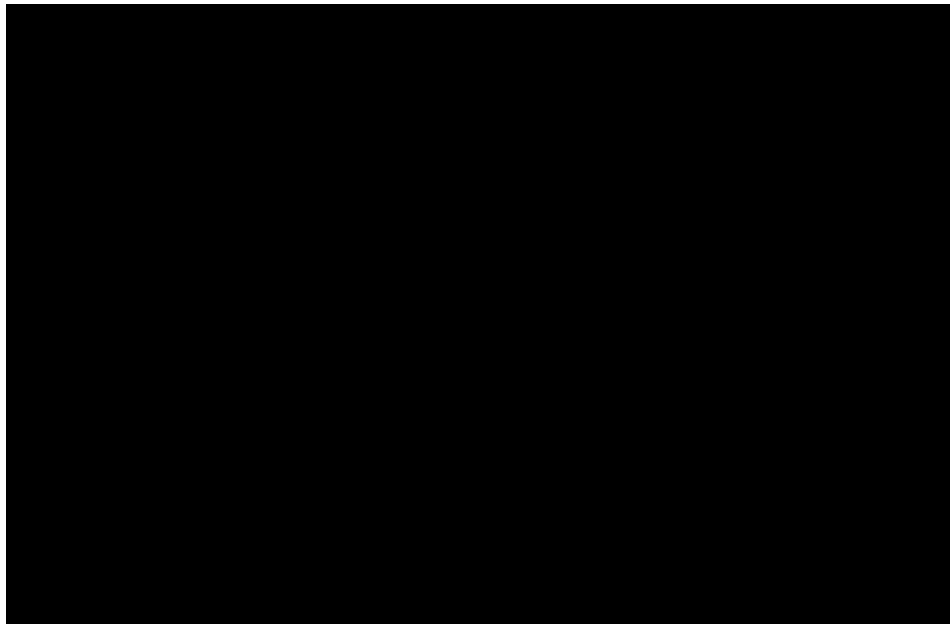
**Figur 14. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab til MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi**



Figur 15. *Cost-effectiveness acceptability Curve* for nivolumab i kombination med ipilimumab til MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi



Figur 16. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab til MPM-patienter med epiteloid histologi



Figur 17. *Cost-effectiveness acceptability curve* for nivolumab i kombination med ipilimumab til MPM-patienter med epiteloid histologi

## 4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at nivolumab i kombination med ipilimumab vil blive anbefalet som mulig standardbehandling på de to histologytyper. Man ser derfor på to scenarier (for hver histologytype):

- Nivolumab i kombination med ipilimumab bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet.
- Nivolumab i kombination med ipilimumab bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at 60 patienter (24 patienter med ikke-epiteloid histologi og 36 patienter med epiteloid histologi) vil være kandidater til behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab om året, såfremt kombinationsbehandlingen anbefales til indikationen. Denne antagelse er baseret på data fra Dansk Lunge Cancer Gruppe [1] og dialog med en dansk klinisk ekspert, [REDACTED]

I ansøgers analyse antages incidensen af patienter, som diagnosticeres med MPM, at være konstant over budgetkonsekvensanalysens tidshorisont.





Såfremt nivolumab i kombination med ipilimumab anbefales, forventer ansøger, at kombinationsbehandlingen vil opnå et stort markedsoptag på 95 % i alle budgetkonsekvensanalysens år. Ansøger begrundet dette med, at kombinationsbehandlingen vil være den første immunterapi, som er godkendt til indikationen, og at evidens fra CheckMate 743-studiet antyder, at nivolumab i kombination med ipilimumab er mere effektiv end den nuværende standardbehandling.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser vedrørende patientantal er rimelige, men vurderer, at markedsoptaget – såfremt nivolumab i kombination med ipilimumab anbefales – er overestimeret. Medicinerådet vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab kun vil opnå et markedsoptag på ca. 75 % af patienterne, da Medicinerådet vurderer, at flere ældre patienter vil fravælge behandling med dobbelt immunterapi. Desuden er Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse, ligesom resten af analysen, opdelt på de to histologytyper. Slutteligt diskonterer Medicinerådet, jf. metodevejledningen, ikke budgetkonsekvenserne.

**Tabel 4.1. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år med ikke-epiteloid histologi**

		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
		<b>Anbefales</b>				
Nivolumab i kombination med ipilimumab	<b>Ikke-epiteloid</b>	18	18	18	18	18
	<b>Eiteloid</b>	27	27	27	27	27
Platinbaseret kemoterapi	<b>Ikke-epiteloid</b>	6	6	6	6	6
	<b>Eiteloid</b>	9	9	9	9	9
		<b>Anbefales ikke</b>				
Nivolumab i kombination med ipilimumab	<b>Ikke-epiteloid</b>	0	0	0	0	0
	<b>Eiteloid</b>	0	0	0	0	0
Platinbaseret kemoterapi	<b>Ikke-epiteloid</b>	24	24	24	24	24
	<b>Eiteloid</b>	36	36	36	36	36



## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

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

- Markedsoptaget justeres til 75 %.
- Der udføres en separat budgetkonsekvensanalyse for hver histologitype.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af nivolumab i kombination med ipilimumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 for patienter med ikke-epiteloid histologi og ca. [redacted] DKK i år 5 for patienter med epiteloid histologi. Resultatet er præsenteret i Tabel 4.2. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 11,0 mio. DKK i år 5 for patienter med ikke-epiteloid histologi og ca. 15,9 mio. DKK i år 5 for patienter med epiteloid histologi.

**Tabel 4.2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Ikke-epiteloid</b>					
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■
<b>Epiteloid</b>					
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

## 5. Diskussion

Medicinerådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab i forhold til platinbaseret kemoterapi hos MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi eller epiteloid histologi.

For MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi estimerer Medicinerådet, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab giver en QALY-gevinst på 0,74 QALY (0,89 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger forbundet med behandling



er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Dette resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

For MPM-patienter med epiteloid histologi estimerer Medicinrådet, at behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab giver en QALY-gevinst på 0,16 QALY (0,21 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Dette resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

For begge populationer vurderer Medicinrådet, at nivolumab i kombination med ipilimumab giver længere overlevelse sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. I det underliggende studie, CheckMate 743, var effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignelig mellem de to patientpopulationer. Til gengæld var der forskel i patienternes overlevelse ved behandling med platinbaseret kemoterapi, hvor patienter med ikke-epiteloid histologi havde kortere overlevelse ved behandling med platinbaseret kemoterapi end patienter med epiteloid histologi. Det er derfor primært forskellen i de to populationers prognose ved behandling med platinbaseret kemoterapi, der giver forskel i QALY-gevinsten og ICER'en.

Vurderingen af nivolumab i kombination med ipilimumab er behæftet med usikkerhed, hvad angår effekten på overlevelse og patienternes livskvalitet.

QALY-gevinsten er udelukkende drevet af, at nivolumab i kombination med ipilimumab giver længere overlevelse og dermed udskyder tiden til død. Ekstrapolering af effektestimater fra CheckMate 743-studiet er nødvendig, da opfølgningen i studiet er kortere end tidshorizonten i modellen. Komparatoren i CheckMate 743-studiet, platinbaseret kemoterapi, er nuværende standardbehandling i Danmark, og derfor har Medicinrådet rimelige forudsætninger og data til at ekstrapolere effekten fra CheckMate 743-studiet. Ekstrapolering af nivolumab i kombination med ipilimumab er dog forbundet med stor usikkerhed og har samtidig stor betydning for det endelige resultat.

For MPM-patienter med ikke-epiteloid histologi har Medicinrådet anvendt den ekstrapolering, der har det bedste statistiske fit. Hvis en af de øvrige fordelinger ( $\gamma$ ), der udviser et godt statistisk fit, og som Medicinrådet vurderer er klinisk plausibel, anvendes, stiger QALY-gevinsten kun til 0,79 QALY og resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK.

For MPM-patienter med epiteloid histologi har Medicinrådet ligeledes anvendt den ekstrapolering, der har det bedste statistiske fit, som også her resulterer i konservative resultater ift. effekt. Da CheckMate 743-studiet ikke kan dokumentere en statistisk signifikant forskel mellem de to behandlinger, har Medicinrådet også udført en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at effekten af de to behandlinger er identisk, dvs. ingen QALY-gevinst, som resulterer i en inkrementel omkostning på ca. [REDACTED] DKK.

QALY-estimerne er baseret på helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-3L-data fra CheckMate 743, der herefter er konverteret til EQ-5D-5L ved at anvende en valideret algoritme. Medicinrådet vurderer, at dette er den bedst mulige opgørelse af



helbredsrelateret livskvalitet i forhold til det eksisterende data, men Medicinrådet vurderer dog samtidig, at dette bidrager med usikkerhed. Medicinrådet vurderer desuden, at de anvendte HRQoL er bemærkelsesværdigt høje, sammenlignet med at en gennemsnitlig HRQoL er 0,9 i Danmark [29]. Derfor udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor de anvendte HRQoL justeres for hhv. den øvre og nedre grænse i konfidensintervallerne. En justering til den nedre og øvre del af konfidensintervallet har lille betydning for resultatet, mens følsomhedsanalysen med en -20 %'s reduktion i de anvendte HRQoL har stor betydning for resultatet. Dette siger dog intet om usikkerheden ved mapping-algoritmen fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L, og dette vil stadig være usikkert.

På omkostningssiden er de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for nivolumab og ipilimumab. Lægemiddelomkostningerne er baseret på den gennemsnitlige behandlingstid fra CheckMate 743-studiet, hvor alle patienter er stoppet i behandling. Det betyder, at der er mindre usikkerhed vedrørende de konkrete (lægemiddel)omkostninger.



## 6. Referencer

1. Jensen HK, Santoni-Rugiu E, Ravn J, Sørensen JB. Referenceprogram Malignt Pleura Mesoteliom (MPM). Dansk Lunge Cancer Grup [internet]. 2020;1:1–5. Tilgængelig fra: [https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2020/06/Malignt-pleura-mesoteliom-MPM\\_2.pdf](https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2020/06/Malignt-pleura-mesoteliom-MPM_2.pdf)
2. Sorensen SF, Khalil AA, Meldgaard P. A Retrospective Study of Palliative Cisplatin-Based Doublet Chemotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Clin Oncol* [internet]. 2014;3(1). Tilgængelig fra: <http://www.ccsenet.org/journal/index.php/cco/article/view/32597>
3. NORDCAN. Statistik om lungehindekræft. 2019; Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91/en/countries/208/pleura-170-denmark-208.pdf>
4. Fennell DA, Casbard AC, Porter C, Rudd R, Lester JF, Nicolson M, et al. A randomized phase II trial of oral vinorelbine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(15\_suppl):8507. Tilgængelig fra: [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.8507](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8507)
5. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* [internet]. 2011;43(10):1022–5. Tilgængelig fra: <http://www.nature.com/articles/ng.912>
6. Bononi A, Goto K, Ak G, Yoshikawa Y, Emi M, Pastorino S, et al. Heterozygous germline BLM mutations increase susceptibility to asbestos and mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci* [internet]. 2020;117(52):33466–73. Tilgængelig fra: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.2019652117>
7. Kerrigan K. OA09.05: Real-World Survival Outcomes of Patients with Malignant Pleural Mesothelioma by Physician's Choice of First-line Platinum Chemotherapy. I: 2020 World Conference on Lung Cancer.
8. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed Plus Cisplatin or Pemetrexed Plus Carboplatin for Chemonaïve Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* [internet]. 2008;3(7):756–63. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415333499>
9. Sørensen JB, Ravn J, Bødtger U. Mesothelioma Pleurae. I: Schaffalitsky de Mukcadell O, Svendsen JH, Vilstrup H, red. Medicinsk Kompendium 19 udgave. 2019. s. 923–7.
10. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2021;397(10272):375–86. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620327148>
11. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant



- pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(2):239–53. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518307654>
12. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, Monkhorst K, de Vries JF, van der Noort V, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* [internet]. 2019;7(3):260–70. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221326001830420X>
  13. Armato SG, Nowak AK. Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1). *J Thorac Oncol* [internet]. 2018;13(7):1012–21. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086418305963>
  14. European Medicines Agency (EMA). EPAR nivolumab i kombination med ipilimumab til mesotheliom. 2021; Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-emea/h/c/ws1881-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-emea/h/c/ws1881-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
  15. Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krco CJ, et al. B7-H1 Expression in Malignant Pleural Mesothelioma is Associated with Sarcomatoid Histology and Poor Prognosis. *J Thorac Oncol* [internet]. 2014;9(7):1036–40. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415303397>
  16. Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). Gangopadhyay N, red. *PLoS One* [internet]. 2015;10(3):e0121071. Tilgængelig fra: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0121071>
  17. Tsoo AS, Baas P, Nowak A, Zalcman G, Fujimoto N, Peters S, et al. 68P Evaluation of flat dosing for nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) in first-line (1L) unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): CheckMate 743 (CM 743). *Ann Oncol* [internet]. 2020;31:S1445. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420430698>
  18. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé nivolumab i kombination med ipilimumab til mesotheliom. 2021; Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_da.pdf)
  19. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhovir Y, Greillier L, Kaplan MA, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol* [internet]. 2022; Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753422000837>
  20. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2016;387(10026):1405–14. Tilgængelig fra:



<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615012386>

21. Waterhouse DM, Nwokeji ED, Boyd M, Penrod JR, Espirito JL, Robert NJ, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with advanced malignant pleural mesothelioma in a community practice setting. *Futur Oncol* [internet]. 2021;17(19):2439–48. Tilgængelig fra: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2021-0047>
22. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the lung cancer symptom scale. *Cancer* [internet]. 1994;73(8):2087–98. Tilgængelig fra: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19940415\)73:8%3C2087::AID-CNCR2820730813%3E3.0.CO;2-X](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19940415)73:8%3C2087::AID-CNCR2820730813%3E3.0.CO;2-X)
23. Sarna L, Swann S, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, et al. Clinically Meaningful Differences in Patient-Reported Outcomes With Amifostine in Combination With Chemoradiation for Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: An Analysis of RTOG 9801. *Int J Radiat Oncol* [internet]. 2008;72(5):1378–84. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301608004240>
24. Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, Grossi F, Kowalski D, Zalcman G, et al. LBA1 First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 743. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31:S1441. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342043159X>
25. Bristol-Myers Squibb. CheckMate 743: Patient-Reported Outcomes with NIVO + IPI vs Chemo. I: ESMO-IO 2020 Medical Reactive Q&A. 2020.
26. Popat S, Scherpereel A, Antonia S, Oulkhovir Y, Bautista Y, Cornelissen R, et al. MS02:08: First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma in CheckMate 743. I: 15th international meeting of The International Mesothelioma Interest Group (iMig). 2021.
27. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2019;381(21):2020–31. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910231>
28. Jensen C, Sørensen S, Gudex C, Jensen M, Pedersen K, Ehlers L. De danske EQ-5D-5L vægte. 2021; Tilgængelig fra: <https://www.dchi.aau.dk/forskning/livskvalitet/>
29. 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* [internet]. 2021;140349482110580. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/14034948211058060>
30. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2008;6(1):84. Tilgængelig fra: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-6-84>



31. Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health State Utility Scores for Cancer-Related Anemia through Societal and Patient Valuations. *Value Heal* [internet]. 2008;11(7):1178–85. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510606006>
32. Attard CL, Brown S, Alloul K, Moore MJ. Cost-effectiveness of FOLFIRINOX for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol* [internet]. 2013;21(1):41. Tilgængelig fra: <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/1327>
33. Waterhouse DM, Nwokeji ED, Boyd M, Penrod JR, Espirito JL, Robert NJ, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with advanced malignant pleural mesothelioma in a community practice setting. *Futur Oncol*. 2021;17(19):2439–48.





## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

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



## Sammensætning af fagudvalg

<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunger Cancer Gruppe
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Sygepleje Selskab
<i>Finn Klausen* Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>Johnny Volf Jørgensen Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>Morten Hiul Suppli Afdelingslæge</i>	Inviteret af formanden

\*Har ikke deltaget i vurderingen af nivolumab i kombination med ipilimumab til lungehindekræft.

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. marts 2022	Godkendt af Medicinrådet.



## 9. Bilag

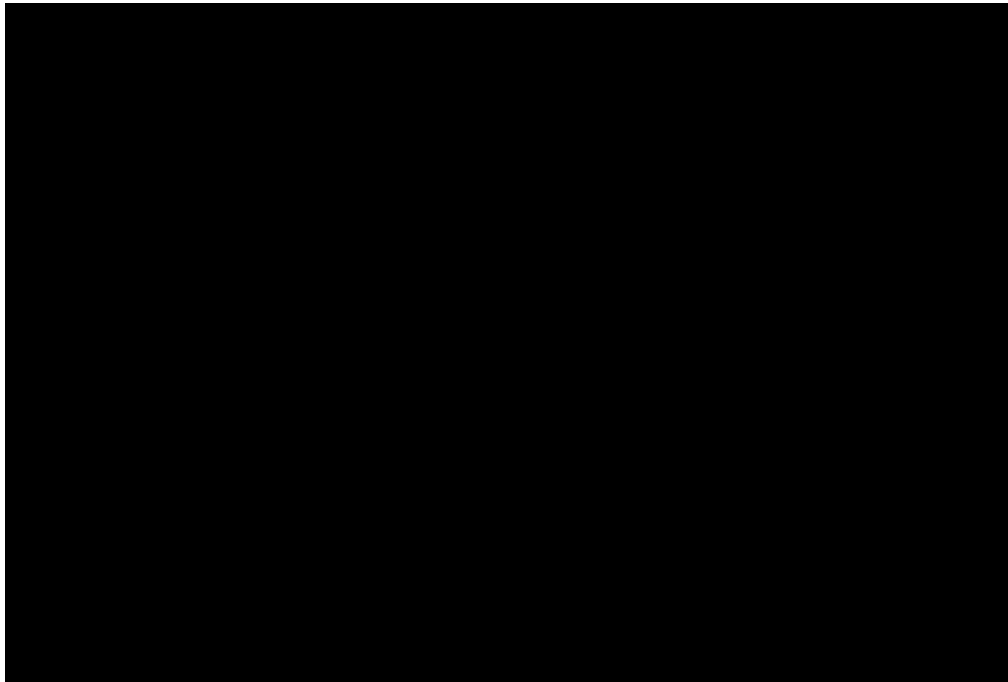
Tabel 9.1. Oversigt over antal besvarelser af EQ-5D-3L anvendt til at estimere HRQoL

	Samlet		Nivolumab i kombination med ipilimumab		Platinbaseret kemoterapi	
	N	Antal observationer	N	Antal observationer	N	Antal observationer
<i>Baseline</i>	■	■	■	■	■	■
HRQoL opdelt efter progression						
Samlet	■	■	■	■	■	■
Progressionsfri	■	■	■	■	■	■
Progredieret sygdom	■	■	■	■	■	■
HRQoL opdelt efter tiden til død						
Samlet	■	■	■	■	■	■
> 52 uger til død	■	■	■	■	■	■
27-52 uger til død	■	■	■	■	■	■
5-26 uger til død	■	■	■	■	■	■
<= 4 uger til død	■	■	■	■	■	■

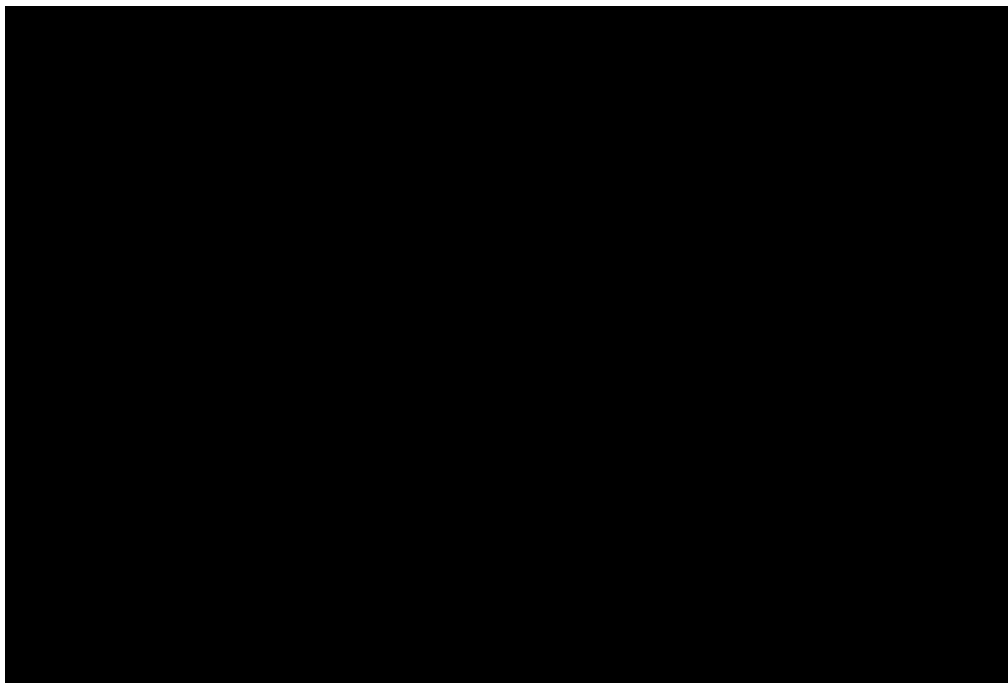








**Figur 19.** Underliggende hazard-funktion ved Medicinrådets ekstrapolering af overlevelse for patienter med ikke-epiteloid histologi



**Figur 20.** Underliggende hazard-funktion ved Medicinrådets ekstrapolering af overlevelse for patienter med epiteloid histologi