

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_056 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23-03-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relative effekt. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab) i kombinasjon med Yervoy (ipilimumab) og platinabasert kjemoterapi. Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet ved bruk av Opdivo i kombinasjon med Yervoy i henhold til bestilling ID2020-056: nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og platinabasert kjemoterapi (heretter platinumdublett) i til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon og godkjent preparatomtale. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb (BMS).

Bakgrunn

Opdivo og Yervoy og 2 sykluser med platinumdublett er kombinasjonsbehandling i første linje av metastatisk NSCLC hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner. Nytt-risikoforholdet er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Klinikere har anslått tentativt et antall mellom 0 og 50 pasienter som kan være aktuelle for denne behandlingen hvert år i Norge. Klinikere har også gitt innspill på at pasienter over 75 år sannsynligvis er uaktuelle for denne kombinasjonen og videre begrenset til pasienter i ECOG 0-1.

Førstelinjebehandling av NSCLC uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon i norsk klinisk praksis

Anbefalt førstelinjebehandling er som skissert under. Klinikerne opplyser at pasienter med PD-L1-uttrykk 50 – 75 % ofte behandles med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

	Histologi	PD-L1 uttrykk (%)	Anbefalt førstelinjebehandling
NSCLC uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon	Ikke plateepitel	< 50 %	Pembrolizumab Pemetreksed Karboplatin
		≥ 50 %	Pembrolizumab
	Plateepitel	< 50 %	Pembrolizumab Paklitaxel Karboplatin
		≥ 50 %	Pembrolizumab

Det foreligger et LIS-anbud for førstelinjebehandling av NSCLC. For gruppen uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon er anbefalingen som vist i tabellen over.

Effektdokumentasjon

Effekten av Opdivo og Yervoy og 2 sykluser platinumdublett ble undersøkt i en direkte sammenliknende studie mot platinumdublett (CheckMate 9LA). Behandlingen viste forlenget totaloverlevelse uavhengig av histologi og PD-L1 uttrykk og forlenget progresjonsfri overlevelse. I CheckMate 9LA var det flere behandlingsrelaterte bivirkninger og alvorlige bivirkninger i intervensjonsarmen sammenliknet med komparatorarmen, og flere pasienter avsluttet behandling på grunn av bivirkninger i intervensjonsarmene enn i komparatorarmen. Det er gjennomført en rekke indirekte sammenlikninger mot

- pembrolizumab monoterapi (Keynote 024 og 042) for pasienter med PD-L1 uttrykk $\geq 50\%$ uavhengig av histologi
- pembrolizumab + platinum + pemetreksed (heretter platinumdublett) (Keynote 189) for pasienter med ikke-plateepitel histologi og PD-L1 uttrykk $< 50\%$
- pembrolizumab + platinum + (nab)paklitaxel (heretter platinumdublett) (Keynote 407) for pasienter med plateepitel histologi og PD-L1 uttrykk $< 50\%$

Resultatene fra de indirekte sammenlikningene er heterogene og usikre. For ikke-plateepitel histologi (vs. Keynote 189) tyder sammenligningen på at pembrolizumab + platinumdublett gir signifikant bedre progresjonsfri overlevelse, og det er en tydelig trend mot at denne gevinsten også gir en bedret overlevelse, sammenlignet med nivolumab, ipilimumab og 2 sykluser platinumdublett. For sammenligningen med pembrolizumab monoterapi for pasienter med PD-L1-uttrykk over 50 % og med pembrolizumab og platinumdublett for pasienter med plateepitelkarsinom er det ingen åpenbare tegn på at det er klinisk relevante forskjeller i effekt. Sikkerhetsprofilen er relativt lik, med unntak av sammenligningen mellom pembrolizumab monoterapi og nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett der sistnevnte kommer signifikant dårligere ut. Validiteten til bivirkningsanalysene er usikker fordi det i stor grad er anvendt bivirkningsdata justert for dobbelttelling fra CheckMate 9LA.

Basert på resultatene fra de indirekte sammenlikningene kan ikke Legemiddelverket konkludere med likeverdighet med hensyn på effekt. I en vurdering av likeverdighet i klinisk praksis, må sikkerhetsprofilen veies opp mot effekt.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på mellom 11 og 15 QALYs (1-3).

Legemiddelverkets vurdering

BMS leverte tilstrekkelig utfyllende dokumentasjon. Justering for dobbelttelling av bivirkninger er ikke forklart.

Innspill fra kliniske eksperter er viktig for å vurdere om funnene i de indirekte sammenlikningene av effekt og sikkerhet er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen. Kliniske eksperter har gitt innspill på at bivirkningsprofilen til kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab er ugunstig/bekymringsfull i forhold til den behandlingen som blir gitt i norsk klinisk praksis i dag og vil gjøre at denne kombinasjonsbehandlingen må kunne vise gode data på meroverlevelse for å være et alternativ på lik linje med den behandlingen som er anbefalt per i dag. Oppmøtefrekvensen for komparatoren pembrolizumab

i monoterapi hver 6. uke er å foretrekke for pasientene og er ressursbesparende for spesialisthelsetjenesten i forhold til hver 3. uke for intervensjonen.

LIS-anbud

Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE.....	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING.....	10
1.2 METASTATISK LUNGEKREFT	10
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.4 BEHANDLING AV ALK ELLER EGFR NEGATIV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT I FØRSTELINJE	12
1.4.1 <i>Kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett i førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.....</i>	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	13
1.4.3 <i>Plassering av kombinasjonsbehandlingen nivolumab og ipilimumab i behandlingstilbudet.....</i>	15
1.4.4 <i>Komparator.....</i>	16
1.4.5 <i>Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med platinumdublett.....</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNINGER	20
2.2.1 <i>Indirekte sammenlikning nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett (CheckMate 9LA) vs. pembrolizumab + platinumdublett (Keynote 189).....</i>	24
2.2.2 <i>Indirekte sammenlikning nivolumab + ipilimumab + platinumdublett vs. pembrolizumab + platinumdublett (Keynote 407).....</i>	34
2.2.3 <i>Indirekte sammenlikning nivolumab + ipilimumab + platinumdublett vs. pembrolizumab (Keynote 024 og 042)</i>	45
2.2.4 <i>Andre analyser.....</i>	57
2.3 LEGEMIDDELVERKETS OPPSUMMERING OG VURDERING AV STUDIEDESIGN OG PICO	57
2.3.1 <i>Studiedesign.....</i>	58

2.3.2	<i>Populasjon</i>	59
2.3.3	<i>Intervensjon</i>	59
2.3.4	<i>Komparator</i>	59
2.3.5	<i>Utfallsmål</i>	60
2.4	STUDIER SOM PÅGÅR	64
3	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	66
	REFERANSER.....	69
4	APPENDIKS 1	72
4.1	SYSTEMATISK LITTERATURSØK.....	72
4.2	INDIREKTE SAMMENLIKNINGER - RESULTATER.....	80
5	APPENDIKS 2 OPPFØLGINGSTID.....	89
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	90

LOGG

Bestillings-ID:	ID_nr 2020_056
Ordlyd i bestilling:	Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Preparat:	Opdivo
Virkestoff:	nivolumab
Indikasjon: Relevant for denne vurderingen	Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner
ATC-nr:	L01X C17
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	05-11-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-09-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-10-2020
Klinikere kontaktet for første gang	15-01-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	25-11-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27-11-2020, 04-12-2020, 15-01-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	02-12-2020, 18-12-2020, 29-01-2021. Tidsbruk kommentarer og vedlegg til ferdig rapport 05-03-2020 til 22-03-2020
Rapport ferdigstilt:	23-03-2021
Saksbehandlingstid:	166 dager hvorav 51 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 115 dager.
Saksutredere:	Tove Ragne Reksten Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Martin Petersen, Øystein Fløtten, Odd Terje Brustugun og Anne Siri Gløersen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AE	Uønsket hendelse/bivirkning
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
APT	Absolutt prognosetap
DoR	Varighet av respons
EGFR	Epidermal vekstfaktor reseptor
HR	Hasard ratio
KI	Konfidens intervall
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmert celledød-1 reseptor
PD-L1 / PD-L2	Programmert celledød ligand 1/2 overflatereseptor
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) og platinabasert kjemoterapi. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi (heretter platinumdublett) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon i henhold til bestilling fra Bestillerforum (ID2020_056).

Nivolumab fikk første markedsføringstillatelse til behandling av metastatisk malignt melanom i 2015. Etter dette har nivolumab fått flere markedsførte indikasjoner i både monoterapi og som kombinasjonsbehandling til behandling av NSCLC, nyrecellekarsinom, Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, urotelialt karsinom og adjuvant behandling av malignt melanom. Nivolumab fikk markedsføringstillatelse for den ansøkte indikasjonsutvidelsen 05.11.2020.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser platinumdublett til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon vil fremkomme i det separate notatet fra LIS.

1.2 METASTATISK LUNGEKREFT

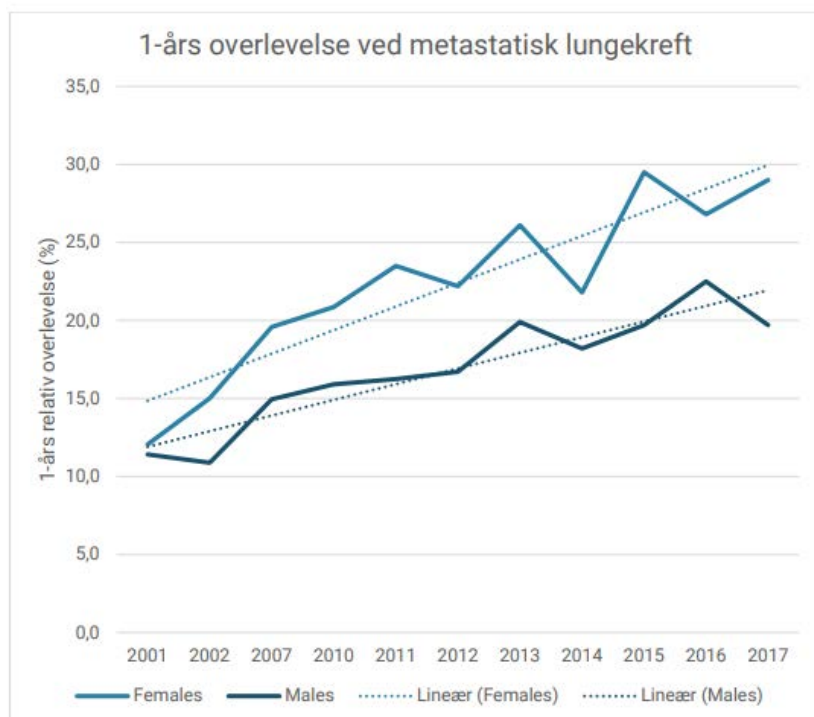
Lungekreft deles basert på histologi inn i to hovedtyper: småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), hvor NSCLC står for om lag 85 % av tilfellene (4). NSCLC deles i undergrupper, hvor plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom er de vanligste. Majoriteten (om lag 90-95 %) av pasientene med NSCLC er EGFR-mutasjonsnegative eller ALK-translokasjonsnegative, omkring 7,5 % av norske pasienter med NSCLC er EGFR-positive, mens omtrent 2-5 % av pasienter med NSCLC er ALK-positive (5). I mange kilder, og i den videre diskusjonen deles histologiene i plateepitel og ikke-plateepitel (adenokarsinom og storcellet karsinom).

Forekomst og prognose

Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens det for kvinner har vært en økning. Lungekreft er likevel den nest hyppigste kreftformen hos menn og tredje nest hyppigste hos kvinner i Norge, og utgjør omtrent 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2019 ble 3320 nye tilfeller registrert (1661 kvinner og 1659 menn). Median alder for lungekreft er 71 år for begge kjønn (2015-2019) (4). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk, som står bak 8 av 10 krefttilfeller.

Fem års relativ overlevelse er 29 % for kvinner og nær 23 % for menn i 2019 (6). Pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft har dårlig prognose, men det har vært en forbedring de siste årene på grunn av mer effektive behandlinger tilgjengelig (5). Prognosen for lungekreftpasienter avhenger av histologisk

diagnose inkludert biomarkører, klinisk stadium og pasientens alder og generelle helsetilstand. PD-L1 ekspresjon på tumorcellene er en prediktiv biomarkør for nytten av immunterapi (5).



Figur 1 1-års overlevelse for pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft (5)

1.2.1 Pasientgrunnlag

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling med nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett basert på dagens kjennskap til effekt og bivirkninger. Det er anslått tentativt et antall mellom 0 og 50 pasienter. Klinikere har også gitt innspill på at pasienter over 75 år sannsynligvis er uaktuelle for denne behandlingskombinasjonen og at kun pasienter med ECOG 0-1 vil være aktuelle.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt og sikkerhet av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser platinumdublett sammenlignet med pembrolizumab i kombinasjon med platinumdublett, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på mellom 11 og 15 QALYs (1-3).

1.4 BEHANDLING AV ALK ELLER EGFR NEGATIV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT I FØRSTELINJE

1.4.1 Kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett i førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner

- Indikasjon

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser med platinumdublett er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner.

Nivolumab har flere indikasjoner i monoterapi og kombinasjonsbehandling til behandling av NSCLC, nyrecellekarsinom, Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, urotelialt karsinom, metastatisk malignt melanom og adjuvant behandling av malignt melanom.

Ipilimumab har flere indikasjoner i monoterapi av malignt melanom og kombinasjonsbehandling med nivolumab til behandling av metastatisk melanom og nyrecellekarsinom.

Karboplatin, pemetreksed og paklitaksel har indikasjoner til behandling av flere ulike kreftsykdommer.

- Virkningsmekanisme

Nivolumab og ipilimumab er immunmodulerende kreftlegemidler.

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff som bindes til overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor) på T-celler. PD-1 er en negativ regulator av T-celleaktivitet. Tumorceller kan uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som blokkerer PD-1 reseptoren slik at aktiveringen av T-celler og T-cellenes angrep på tumorcellene bremses. Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren og blokkerer bindingen av PD-1 reseptoren til PD-L1 og PD-L2. Dette øker T-celleresponsen.

Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoksisk T-lymfocytt antigen-4 (CTLA-4). Normalt vil CTLA-4 nedregulere T-celleaktivering. Ipilimumab potenserer T-celleaktivering.

Nivolumab og ipilimumab utnytter dermed kroppens eget immunsystem til å bekjempe tumorcellene.

Karboplatin induserer endringer i superheliks-konformasjonen i DNA-kjeden i celler som er eksponert for legemidlet. DNA-reaktivitet har blitt korrelert med cytotoksisitet. Paklitaksel binder

og inaktiverer mikrotubuli, hemmer mitose og induserer apoptose. Pemetreksed er et antifolatmiddel som virker ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for cellereplikasjonen.

- Dosering

Anbefalt dose er

- 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke i kombinasjon med
- 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 6. uke og
- 2 sykluser histologidrevet platinumdublett administrert hver 3. uke:
 - Plateepitel histologi – karboplatin AUC 6¹+ paklitaksel 200 mg/m²
 - Ikke-plateepitel histologi – karboplatin AUC 5 eller 6 + pemetreksed 500 mg/m² eller cisplatin 75 mg/m²+ pemetreksed 500 mg/m²

Etter at 2. syklus med kjemoterapi er fullført, fortsettes behandlingen med 360 mg nivolumab administrert intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke.

Behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten, maksimalt 24 måneder. Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig.

Leverfunksjonstester (LFT) og tyreoidfunksjonstester bør utføres før behandling og før hver dose med ipilimumab.

- Bivirkninger

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er forbundet med immunrelaterte bivirkninger, og i kombinasjon med kjemoterapi de vanligste bivirkningene kvalme, anemi, asteni og diaré. Hyppig rapporterte bivirkninger er relatert til huden (40 %), hormonelle forstyrrelser (26 %), magetarmforstyrrelser (23 %), leveren (14 %), nyrene (7 %), lungene (6%) og hypersensitivitet/infusjonsreaksjoner (5%). Nøytropeni, trombocyttopeni, slimhinneinflammasjon, febril nøytropeni, perifer neuropati og pancytopeni forekommer også.

For utfyllende informasjon henvises til preparatomtalen for Opdivo, Yervoy, karboplatin, Alimta og Paklitaksel Accord (7-11).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

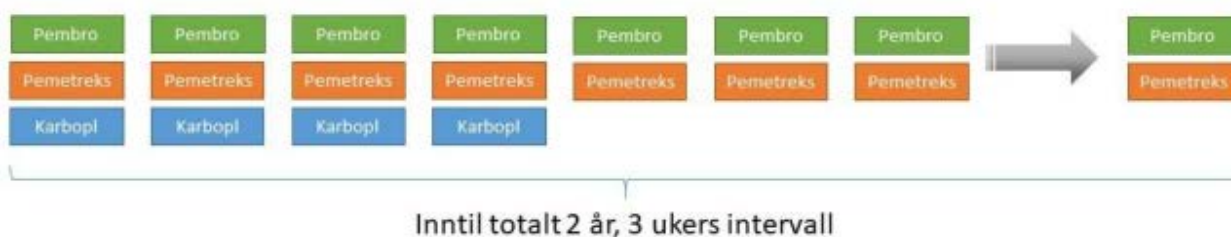
Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i november 2020 angir norske behandlingsanbefalinger (5). Resultat av

¹ area under the plasma drug concentration-time curve (AUC) 6

histologiundersøkelser, testing for mutasjoner og immunhistokjemisk test for PD-L1 uttrykk styrer behandlingsvalg.

Pasienter med NSCLC *uten* plateepitelhistologi uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon skal vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi, mens pasienter hvis tumorceller uttrykker PD-L1 $\geq 50\%$ kan vurderes for immunterapi som monoterapi i første linje. For pasienter med PD-L1-uttrykk $< 50\%$ er pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og karboplatin anbefalt; pembrolizumab monoterapi er anbefalt for pasienter med PD-L1-uttrykk $\geq 50\%$. Anbefalingene er i hovedsak basert på studiene Keynote 189 og Keynote 024 (12, 13)

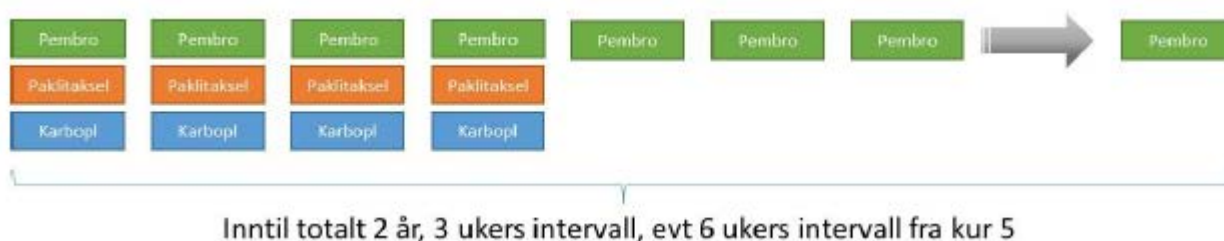
Skjematisk kan behandlingsopplegget framstilles som vist i figuren under og gis i maksimalt 2 år.



Figur 2 Kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi for adenokarsinom (ikke plateepitel histologi) (5)

For pasienter med NSCLC *med* plateepitelhistologi er anbefalingene i hovedsak basert på Keynote 407 (14). Det anbefales og er innført behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi dersom PD-L1 uttrykket er $< 50\%$. I tilfeller der PD-L1 uttrykket er høyere enn 50% er det usikkert hvor stor gevinsten er av å legge til kjemoterapi. Basert på Keynote 024 (13) anbefales derfor pembrolizumab monoterapi dersom PD-L1 uttrykket er $\geq 50\%$.

Skjematisk kan behandlingsopplegget framstilles som vist i figuren under og gis i maksimalt 2 år.



Figur 3 4 Kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi for plateepitel histologi (5)

Tabellen under viser gjeldende anbefalinger. Klinikere Legemiddelverket har konferert bekrefter at disse følges. Klinikerne opplyser at pasienter med PD-L1-uttrykk $50 - 75\%$ ofte vurderes for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Tabell 1 Gjeldende behandlingsanbefalinger for førstelinje metastatisk lungekreft uten EGFR eller ALK mutasjoner (5)

NSCLC uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon	Histologi	PD-L1 uttrykk (%)	Anbefalt førstelinjebehandling
	Ikke plateepitel	< 50 %	Pembrolizumab Pemetreksed Karboplatin
		≥ 50 %	pembrolizumab
	Plateepitel	< 50 %	Pembrolizumab Paklitaxel Karboplatin
≥ 50 %		Pembrolizumab	

Det foreligger et LIS-anbud for førstelinjebehandling av NSCLC. For gruppen uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon er anbefalingen som vist under (15).

Tabell 2 Gjeldende LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (15)

NSCLC Immunterapi 1.linje

Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad inkl.admin.	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	pembrolizumab (Keytruda)*			400 mg infusjon q6w
Andrevalg	pembrolizumab (Keytruda)*			200 mg infusjon q3w

*Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:
- Pembrolizumab (Keytruda) innføres til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft hos voksne med PD-L1 uttrykk på minst 50 % uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor
- Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi kan innføres til førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft uten plateepitelhistologi med PD-L1 uttrykk lavere enn 50%.
- i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel kan innføres ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%.

1.4.3 Plassering av kombinasjonsbehandlingen nivolumab og ipilimumab i behandlingstilbudet

Legemiddelverket har fått innspill fra flere kliniske eksperter på hvordan kombinasjonsbehandlingen nivolumab og ipilimumab med 2 sykluser platinumdublett vil plasseres i behandlingsalgoritmen. Ved en positiv beslutning om innføring kan den være et tilbud i førstelinjebehandling av pasienter med NSCLC uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon. Denne pasientgruppen har en del komorbiditeter og relativt høy alder, og kombinasjonsbehandlings bivirkningsprofil vil være avgjørende for plassering i behandlingsalgoritmen. Klinikerne har gitt innspill på at slik resultatene så langt ser ut, ser det ikke ut til å være noen tydelig forlenget overlevelse, og at dette kan være et tilbud til enkeltpasienter som er i god form og med stor sykdomsbyrde. Imidlertid presiserer de at tydelig meroverlevelse er vesentlig for at kombinasjonsbehandlingen med nivolumab og ipilimumab med 2 sykluser platinumdublett skal kunne fortrenge gjeldende anbefalinger.

Til gruppen med høyt PD-L1-uttrykk (over 50 %) mener klinikere at svært overbevisende forlenget totaloverlevelse må vises for at nivolumab og ipilimumab med 2 sykluser platinumdublett skal kunne fortrenge gjeldende behandlingsanbefaling (pembrolizumab monoterapi). Det vil i stedet være aktuelt å kombinere pembrolizumab med kjemoterapi til disse pasientene.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at komparator for denne metodevurderingen er pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed (ikke-plateepitel histologi) eller paklitaxel (plateepitel histologi) for pasienter med PD-L1 uttrykk under 50 %.

For pasienter med PD-L1 uttrykk ≥ 50 % er pembrolizumab monoterapi, ev. i kombinasjon med kjemoterapi, relevant komparator.

1.4.5 Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med platinumdublett

- Indikasjon

Pembrolizumab er indisert for følgende indikasjoner relevante for denne metodevurderingen:

- 1) Som monoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥ 50 % «tumour proportion score» (TPS), uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon i tumor.
- 2) I kombinasjon med pemetreksed og karboplatin til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som ikke har EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.
- 3) I kombinasjon med karboplatin og paklitaxel (eller nab-paklitaxel) til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne.

Pembrolizumab er dessuten indisert som monoterapi eller som kombinasjonsbehandling for metastatisk malignt melanom, adjuvant behandling av malignt melanom, ikke-småcellet lungekreft, Hodgkins lymfom, urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals og nyrecellekarsinom.

Karboplatin, pemetreksed og paklitaxel har indikasjoner til behandling av flere ulike kreftsykdommer.

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler.

Pembrolizumab er et antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). PD-1 er en negativ regulator av T-celleaktivitet. Tumorceller kan uttrykke ligandene PD-L1 og PD-L2 som binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellen og bremser aktiveringen av T-celler, immunresponsen og T-cellenes angrep på tumorcellene. Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellen og blokkerer bindingen av PD-1 reseptoren til PD-L1 og PD-L2. Dette øker T-celleresponsen.

Karboplatin inducerer endringer i superheliks-konformasjonen i DNA-kjeden i celler som er eksponert for legemidlet. DNA-reaktivitet har blitt korrelert med cytotoksisitet. **Paklitaksel** binder og inaktiverer mikrotubuli, hemmer mitose og inducerer apoptose. **Pemetreksed** er et antifolatmiddel som virker ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for cellereplikasjonen.

- Dosering

Den anbefalte dosen av pembrolizumab, som en del av kombinasjonsbehandling, er

- 200 mg hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Pasientene bør behandles med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet. I norsk klinisk praksis behandles pasienter med pembrolizumab i inntil 2 år.
- 4 sykluser histologidrevet platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke:
 - Plateepitel histologi – karboplatin AUC 6² + paklitaksel 200 mg/m²
 - Ikke-plateepitel histologi – karboplatin AUC 5³ + pemetreksed 500 mg/m²

Som monoterapi kan pembrolizumab gis som 400 mg hver 6. uke

- Bivirkninger

Generelt er frekvensen av bivirkninger for pembrolizumab kombinasjonsbehandling høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. De vanligste bivirkningene ved bruk av pembrolizumab er fatigue, utslett, kløe og diaré.

Både karboplatin, pemetreksed og paklitaksel er cytotoksiske legemidler og har en bivirkningsprofil typisk for denne typen legemidler. De vanligste, mest alvorlige bivirkningene er beinmargsdepresjon med påfølgende cytopeni og økt risiko for infeksjoner, kvalme, diaré, oppkast og andre mage-tarmbivirkninger samt og neuropatier.

For utfyllende informasjon henvises til preparatomtalen for Keytruda, karboplatin, Alimta og Paklitaksel Accord (9-11, 16).

² area under the plasma drug concentration-time curve (AUC) 6

³ area under the plasma drug concentration-time curve (AUC) 5

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

BMS har gjennomført systematisk litteratursøk som ble oppdatert august 2020. Søkestrategi, seleksjon av studier og resultater er dokumentert og gjort rede for. Litteratursøket er beskrevet i mer detalj i Appendiks 1. Søket var omfattende med hensyn på å indentifisere alle randomiserte kontrollerte studier (RCT) med nivolumab (med eller uten ipilimumab) og relevante komparatorer inkludert immunterapi, platinabasert kjemoterapi, ikke-platinabasert kjemoterapi, monoterapi og beste støttebehandling i førstelinjebehandling av NSCLC. I alt 67 unike RCT ble indentifisert, og 53 av disse sammenliknet målrettet eller annen kreftbehandling i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi med platinabasert kjemoterapi eller ikke platinabasert kjemoterapi.

Ikke alle disse ble vurdert som relevante for denne metodevurderingen. For denne metodevurderingen ble følgende intervensjoner (studier) inkludert i analyse for å dokumentere relativ effekt:

- nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett (Checkmate 9LA)
- pembrolizumab monoterapi (Keynote 024 og 042)
- pembrolizumab + platinum + pemetreksed (heretter platinumdublett) (Keynote 189)
- pembrolizumab + platinum + (nab)paklitaxel (heretter platinumdublett) (Keynote 407)

Legemiddelverket mener disse studiene er de mest relevante studiene for denne metodevurderingen. Studiene er av god kvalitet og vurderes som egnet til formålet.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Tabellen under gir oversikt over studier relevante for metodevurderingen. I tillegg sendte BMS inn CheckMate 227 og CheckMate 568. Intervensjonen i disse studiene er ikke den markedsførte og derfor ikke relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (ref)	Design	Populasjon	Intervensjon	Komparator
CheckMate 9LA (17, 18)	Åpen randomisert fase III multisenter	Stadium IV eller tilbakefall NSCLC Tidligere ubehandlet Uten EGFR-mutasjon eller ALK- translokasjon Kjent PD-L1 uttrykk ECOG 0-1 N=719	Nivolumab + Ipilimumab + 2 sykluser Karboplatin + paklitaksel (plateepitel) Eller Cisplatin/karboplatin + pemetreksed (Ikke- plateepitel)	Karboplatin + paklitaksel (plateepitel) eller Cisplatin/karboplatin + pemetreksed (Ikke- plateepitel)
Keynote 024 (13, 19-21)	Åpen Randomisert Fase III multisenter	Stadium IV NSCLC Tidligere ubehandlet Uten EGFR-mutasjon eller ALK- translokasjon PD-L1 $\geq 50\%$ ECOG 0-1 N=305	Pembrolizumab	Karboplatin + paklitaksel eller Cisplatin/karboplatin + pemetreksed eller Cisplatin/karboplatin + gemcitabin
Keynote 042 (22, 23)	Åpen randomisert fase III multisenter	Lokalavansert eller metastatisk NSCLC Tidligere ubehandlet Uten EGFR-mutasjon eller ALK- translokasjon PD-L1 $\geq 1\%$ og $\geq 50\%$ ECOG 0-1	Pembrolizumab	Karboplatin + paklitaksel/pemetreksed
Keynote 189 (12, 24)	Dobbeltblindet Randomisert (2:1) fase III multisenter	Metastatisk NSCLC ikke- plateepitel histologi Tidligere ubehandlet Uten EGFR-mutasjon eller ALK- translokasjon Kjent PD-L1 uttrykk ECOG 0-2 N=616	Pembrolizumab + pemetreksed + 4 sykluser cisplatin/karboplatin Etterfulgt av pembrolizumab + pemetreksed	Placebo + pemetreksed + 4 sykluser cisplatin/karboplatin Etterfulgt av placebo + pemetreksed
Keynote 407 (14, 25)	Dobbeltblindet randomisert fase III multisenter	Stadium IV NSCLC plateepitel histologi Tidligere ubehandlet Kjent PD-L1 uttrykk ECOG 0-1 N=559	Pembrolizumab + paklitaksel/nab- paklitaksel + karboplatin	Placebo + paklitaksel/nab-paklitaksel + karboplatin

CheckMate 9LA er den pivotale studien som evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab med 2 sykluser platinumdublett. Minimum oppfølgingstid var 12,7 måneder for totaloverlevelse. For de andre endepunktene var minimum oppfølgingstid 12,2 måneder.

Keynote 024, Kenynote 042, Keynote 189 og Keynote 407 er de relevante komparatorstudiene i denne metodevurderingen. Disse studiene er primærstudiene for effekt av pembrolizumab monoterapi eller i kombinasjon med platinumdublett for førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC uten EGRF- eller ALK-

mutasjon. Tabellen under viser oversikt over endepunkter og oppfølgingstid i CheckMate 9LA og Keynote 024, Kenynote 042, Keynote 189 og Keynote 407.

Tabell 4 Oversikt over endepunkter og oppfølgingstid i CheckMate 9LA, og Keynote 024, Kenynote 042, Keynote 189 og Keynote 407.

Studie (ref)	Primært endepunkt	Sekundære endepunkter	Eksplorative endepunkter	Siste oppdaterte oppfølgingstid ⁴
CheckMate 9LA (17, 18)	Totaloverlevelse (OS)	progresjonsfri overlevelse (PFS) - komitévurdert objektiv responsrate (ORR) - komitévurdert Varighet av respons (DoR) - komitévurdert PFS, OS, ORR basert på PD-L1 uttrykk	Sikkerhet Tolerabilitet pasientrapporterte utfall PFS2	median 13,2 måneder
Keynote 024 (13, 19-21)	PFS - komitévurdert	OS ORR	(DoR)	Median 59,9 måneder
Keynote 042 (22, 23)	PFS - komitévurdert hos pasienter med PD-L1 $\geq 50\%$ og $\geq 1\%$ OS hos pasienter med PD-L1 $\geq 50\%$ og $\geq 1\%$	PFS hos pasienter med PD-L1 $\geq 50\%$ og $\geq 1\%$	ORR hos pasienter med PD-L1 $\geq 50\%$ og $\geq 1\%$	Median 18,8 måneder
Keynote 189 (12, 24)	PFS - komitévurdert OS	ORR DoR Antall med uønsket hendelse Antall som sluttet medisinering pga uønsket hendelse PFS - utprøvervurdert		Median 23,1 måneder
Keynote 407 (14, 25)	PFS - komitévurdert OS	ORR DoR Antall med uønsket hendelse Antall som sluttet medisinering pga uønsket hendelse		Median 14,3 måneder

2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNINGER

BMS gjennomførte justerte indirekte sammenlikninger av nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett basert på i hovedsak Bucher ITC for hver relevante komparator:

- pembrolizumab monoterapi (Keynote 024 og 042)
- pembrolizumab + platinumdublett (platinum + pemetreksed) (Keynote 189)
- pembrolizumab + platinumdublett (platinum + (nab)-paklitaxel) (Keynote 407)

⁴ Det er ulikheter i definisjon av oppfølgingstid mellom studiene. Se appendiks 2.

Inputdata framkom gjennom et systematisk litteratursøk (Appendiks 1). Inputdata fra siste tilgjengelige datakutt for aktuelt endepunkt ble anvendt i analysene. Tabellen under oppsummerer de indirekte sammenlikningene.

Tabell 5 Oppsummering av indirekte sammenlikninger, inkluderte studier, populasjon, metode

Studier	Checkmate 9LA Keynote 024 Keynote 042 Keynote 189 Keynote 407
Målpopulasjon	ITT tidligere ubehandlet metastatisk NSCLC Uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon Med ECOG 0-1 eller 0-2 ikke-plateepitel histologi eller plateepitel histologi PD-L1 uttrykk ≥ 1 % eller < 50 % for sammenlikning mot immunterapi + platinumdublett PD-L1 uttrykk ≥ 50 % for sammenlikning mot immunterapi monoterapi
Subgrupper, mest relevant for metodevurderingen	ikke-plateepitel histologi plateepitel histologi PD-L1 uttrykk ≥ 50 % PD-L1 uttrykk < 50 % PD-L1 uttrykk ≥ 1 %
Metode	Bucher metodikk Polynomial spline metodikk
Utfallsmål, levert	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS) Objektiv responsrate (ORR) Varighet av respons (DoR)
Utfallsmål, etterspurt og levert	Bivirkninger for ITC mot Keynote 189, Keynote 407, Keynote 024 og Keynote 042: o Grade 1-5 AEs; treatment-related o Grade 3/4/5 AEs; treatment-related o Discontinuation due to Grade 1-5 AEs; treatment-related

Målpopulasjon

BMS beskrev at målpopulasjonen varierte avhengig av den aktuelle sammenlikningen og indikasjonen til legemiddelet, primært med hensyn på histologi og PD-L1-uttrykk.

Analytiske forhold og subgrupper

Studiene var gjort i populasjoner bestående av både plateepitel og ikke-plateepitel histologi (Keynote 024 og Keynote 042) eller begrenset til enten plateepitel (Keynote 407) eller ikke-plateepitel histologi (Keynote 189). CheckMate 9LA inkluderte begge histologityper. I sammenlikningene mot studier med kun én histologitype antok BMS at effektstørrelsen for nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett var den samme uavhengig av histologisk subgruppe. BMS begrunnet antagelsen med at resultatene i CheckMate 9LA var sammenliknbare uavhengig av histologi.

Studiene inkluderte alle PD-L1 nivåer for sammenlikning mot pembrolizumab + platinumdublett og PD-L1 $\geq 50\%$ for sammenlikning mot immunterapi i monoterapi. BMS beskrev at i CheckMate 9LA var effektstørrelsen lik uavhengig av PD-L1 uttrykk og de brukte derfor hele populasjonen i analysene for å beholde utvalgsstørrelsen og ivareta randomiseringen.

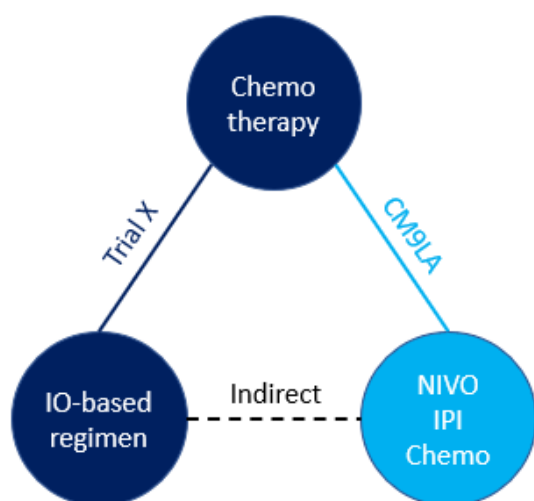
BMS beskrev at de slo sammen platinumdublettene fra studiene til en såkalt kjemoterapi-node (anker) i analysene. BMS skrev at sammenlikningen som involverer nabpaklitaksel- og pemetreksedbaserte platinumdubletter derfor må tolkes med varsomhet, da de hevder det er evidens for at disse gir bedre effekt enn regimer med paklitaksel og docetaksel.

BMS gjorde også subgruppe/sensitivitetsanalyser basert på histologi og/eller PD-L1-uttrykk.

Legemiddelverket etterspurte indirekte sammenlikninger av bivirkninger. BMS leverte dette for sammenlikning mot Keynote 189 og Keynote 407 for bivirkningskategorier som var definert om lag som i CheckMate 9LA. BMS beskrev at Keynote 024 og 042 ikke rapporterte bivirkninger slik som i CheckMate 9LA, nærmere bestemt behandlingsrelaterte bivirkninger, men leverte indirekte sammenlikninger mot Keynote 024 og Keynote 042 etter ny forespørsel.

Metodikk

BMS brukte Bucher metoden for å lage følgende nettverk for hver sammenlikning med nivolumab + ipilimumab + platinumdublett, se figur under.



Figur 5 Nettverksdiagram indirekte sammenlikning. Chemo = kjemoterapi (platinumdublett), IO = immunterapi; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab

Note: Heltrukken linje representerer direkte sammenlikning, stiplet indirekte sammenlikning (Kilde BMS)

Indirekte sammenlikninger ble gjort ved hjelp av Buchers metode hvor en intervensjon sammenliknes med en annen via en felles komparator som vist i figur 5 over med følgende likning:

$$\hat{d}_{BC} = \hat{d}_{AC} - \hat{d}_{AB}$$

$$Var(\hat{d}_{BC}) = Var(\hat{d}_{AC}) + Var(\hat{d}_{AB})$$

Hvor \hat{d}_{BC} er estimert effektstørrelse mellom behandling B og C og Var er variansen. Statistisk heterogenitet ble ikke beregnet på grunn av lavt antall studier, maksimalt to per sammenlikning. BMS sammenliknet pasientkarakteristika, eventuelle effektmodifiserende faktorer og OS, PFS og KM estimater mellom studiene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at anvendelse av Bucher-metoden kan være rimelig gitt at komparatorstudiene til dels har inkludert ulike populasjoner. De ulike Keynote-studiene inkluderte forskjellige pasientpopulasjoner med hensyn på spesielt histologi og PD-L1 uttrykk, og inklusjon i et større nettverk vil derfor trolig bryte med antagelsen om sammenliknbarhet av pasientpopulasjonene.

Klinikere har gitt innspill på at komparatorarmene er sammenliknbare med hensyn på effekt og sikkerhet. Klinikere gav også innspill på at det ikke er noen tydelig relevant forskjell mellom platinumdublett-regimene med hensyn på effekt og sikkerhet som kan påvirke resultatene fra indirekte sammenlikninger. Legemiddelverket godtar derfor at komparatorarmene blir anker i analysene og at dette også gjelder for bivirkninger.

Legemiddelverket er enig med BMS i at indirekte sammenlikning av bivirkninger kan være svært usikre på grunn av ulik registrering og rapportering. Dette må tas med i vurdering av resultatene og gjenspeiles også ofte i usikre estimerer.

Legemiddelverket er enig i at det er rimelig å anse ITT resultatene fra CheckMate 9LA som relevante og derfor inkludert i de indirekte sammenlikningene. Subgruppeanalysene er supplement og også relevante for å belyse relativ effekt og sikkerhet for intervensjonen og de ulike komparatorer.

I avsnittene under beskrives og vurderes hver enkelt indirekte sammenlikning, med inputdata som er anvendt i analysene og resultatene fra de indirekte sammenlikningene som Legemiddelverket anser som mest relevant:

- ITT analyse vises for alle sammenlikninger
- kap. 2.2.1 ikke-plateepitel og PD-L1 < 50 %
- kap. 2.2.2 plateepitel og PD-L1 < 50 %
- kap. 2.2.3 PD-L1 ≥ 50 %, uavhengig av histologi

2.2.1 Indirekte sammenlikning nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett (CheckMate 9LA) vs. pembrolizumab + platinumdublett (Keynote 189)

Studiedesign og pasientkarakteristika

Tabellen under sammenstiller studiedesign, pasientkarakteristika og platinumdublett regimene i komparatorarmene fra CheckMate 9LA og Keynote 189.

Tabell 6 Sammenstilling av CheckMate 9LA og Keynote 189. Tabellen er hentet fra innsendt dokumentasjonspakke BMS

CheckMate 9LA ²	KEYNOTE 189 ⁸⁻¹⁰
Design	
Open-label	Double-blind
Enrolment period: 2017 – 2019	Enrolment period: Feb 2016 - Mar 2017
Randomization stratified by: PD-L1, histology, gender.	Randomization stratified by: PD-L1, choice of platinum, smoking status.
International (includes North/South/Central America, Europe, Asia, Australia)	International (includes North America, Europe, Japan, Australia, Israel)
Population	
Mixed histology (31.6% squamous; 68.4% non-squamous)	Non-squamous
Advanced or recurrent	Advanced
No substantial imbalances	Some imbalances (liver mets; sex [p=0.04]; age)
PD-L1 all-comers	PD-L1 all-comers
Key prognostic factors: ECOG PS0: 31.2% Median age: 65 years Male: 70.1% Liver metastasis: 21.6% CNS metastasis: 17.0%	Key prognostic factors: ECOG PS0: 43.5% Median age: 64.5 years Male: 59.3% Liver metastasis: 18.7% Brain metastasis: 17.5%
Regimens in chemotherapy arm	
Non-squamous: 4 cycles of carboplatin (AUC 5 or 6) or cisplatin (75 mg/m ²) plus pemetrexed (500 mg/m ²) with optional pemetrexed maintenance	Non-squamous: 4 cycles of pemetrexed (500 mg/m ²) plus cisplatin (75mg/m ² ; 28.2%) or carboplatin (AUC5; 71.8%), followed by pemetrexed (500 mg/m ²) q3w.
Squamous: 4 cycles of carboplatin (AUC 6) + paclitaxel (200 mg/m ²)	Squamous: N/A
Cross-over / subsequent therapy: <ul style="list-style-type: none"> Subsequent systemic therapy: 30.7% in NIVO-IPI-Chemo arm; 40.2% in chemotherapy arm. Subsequent immunotherapy: 5.3% in NIVO-IPI-Chemo arm; 30.2% in chemotherapy arm. Subsequent chemotherapy: 29.1% in NIVO-IPI-Chemo arm; 22.3% in the chemotherapy arm. 	Cross-over / subsequent therapy: Cross-over to pembrolizumab monotherapy permitted at progression (following blinded radiological review) (40.8%). Overall use of subsequent IO (within or outside of trial): 53.9%. [source: Gadgeel 2019] The most frequent 2L IO was pembrolizumab (33.5%) and nivolumab (6.8%) [source: Gandhi 2018].

Abbreviations: AUC = area under the curve; Chemo = chemotherapy; CNS = central nervous system; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IPI = ipilimumab; L = line; IO = immunotherapy; NIVO = nivolumab; PD-L1 = programmed cell death protein ligands 1; PS = performance status; q3w = every-3-week

Median behandlingstid i CheckMate 9LA var 6,1 måneder (IQR 2,7 –13,5) i intervensjonsarmen og 2,4 måneder (IQR 2,0 –5,3) i komparatorarmen (18). Fra Keynote 189 er det oppgitt gjennomsnitt behandlingstid på 9,8 ± standardavvik (SD) 7,8 måneder i pembrolizumab + platinumdublettarmen og 6,2 ± 5,7 måneder i komparatorarmen (12, 24).

Tabellen under sammenstiller fordeling av ulike PD-L1-uttrykk.

Tabell 7 Fordeling PD-L1 uttrykk i Checkmate 9LA og Keynote 189 (12, 18)

Tumor PD-L1 uttrykk, % ***	ChecMate 9LA*		Keynote 189**	
	Nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	platinumdublett	Pembrolizumab + platinumdublett	Placebo + platinumdublett
<1 %	40	39	31	30,6
≥ 1 %	60	61	63,4	62,1
1-49 %	38	32	31,2	28,2
≥ 50 %	22	29	32,2	34

*6% og 7 % kunne ikke evalueres, **5,6 % og 7,3 % kunne ikke evalueres, ***PD-L1 uttrykk er målt med ulike, men sammenliknbare assays.

Indirekte sammenlikninger av effekt

Tabellen under viser inputdata og resultater fra indirekte sammenlikning av totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), varighet av respons (DoR) og objektiv responsrate (ORR) for ITT populasjonen.

Tabell 8 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter fra ITT CheckMate 9LA og Keynote 189 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 189	
	Nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	platinumdublett	Pembrolizumab + platinumdublett	Placebo + platinumdublett
N	361	358	410	206
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		20. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		31.0 (26.5 to 38.8)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.8 (0.2 - 38.8)	
Median OS, months (95% KI)	15.6 (13.9 - 20.0)	10.9 (9.5 - 12.6)	22.0 (19.5 - 24.5)	10.6 (8.7 - 13.6)
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.66 (0.55 - 0.80)		0.56 (0.46 - 0.69)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Rodriguez-Abreu <i>et al. ASCO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		20. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		31.0 (26.5 to 38.8)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.8 (range 0.2 - 38.8)	
Median PFS, months (95% CI)	6.7 (5.6 - 7.8)	5.0 (4.3 - 5.6)	9.0 (8.1 - 10.4)	4.9 (4.7 - 5.5)

HR (95% CI)	0.68 (0.57 - 0.82)		0.49 (0.41 - 0.59)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Rodriguez-Abreu <i>et al. ASCO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]		[REDACTED]	
Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		21. september 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		23.1 (18.6 to 30.9)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.7 (0.2 to 30.9)	
Median DoR, months (95% CI)	11.3 (8.5 - NA)	5.6 (4.4 - 7.5)	12.4 (1.1- 29.0+) ^d	7.1 (2.4- 22.0+) ^d
Hazard Ratio HR (95% CI)	[REDACTED]		0.49 (0.33 - 0.73) ^b	
Data source	HR calculated from CM9LA raw data; Medians reported by Paz-Ares <i>et al.</i> 2021		Gadgeel <i>et al. JCO</i> 2020; HR calculated from KM curve presented by Gadgeel <i>et al. ASCO</i> 2019 (supplemental slide presentation; same data cut and duration of follow-up)	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]		[REDACTED]	
Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		20. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		31.0 (26.5 to 38.8)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.8 (range 0.2 – 38.8)	
Complete + partial response, n (%)	8 (2) + 130 (36)	4(1) + 85 (24)	198 (48.3) ^e	41 (19.9) ^e
ORR (%)	38.2	24.9	48.3	19.9
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Rodriguez-Abreu 2020; Gadgeel <i>et al</i> 2020 ^e	
ITC ORR odds ratio	[REDACTED]		[REDACTED]	

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo, ^d Presented as median (range); + indicates no progressive disease by last time of assessment. ^e ORR is based on Rodriguez-Abreu however, the n (%) not provided for CR and PR separately; these were reported as CR=4(1) + PR=193 (47.1) for Pembro+plat+pem, and 1 (0.5) + 39 (18,9) for Plat+pem in an earlier publication by Gadgeel *et al* 2020.

De indirekte sammenlikningene viser at for

- PFS og ORR er resultatet statistisk signifikant i favør pembrolizumab + platinumdublett

- OS og DoR var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom nivolumab + ipilimumab + platinumdublett og pembrolizumab + platinumdublett, men numerisk i favør av pembrolizumab + platinumdublett

BMS gjorde også flere subgruppe- og sensitivitetsanalyser med indirekte sammenlikninger av OS, PFS, DoR og ORR. To subgruppeanalyser vises i tabellene under.

1. PD-L1 < 50 % fra både CheckMate 9LA og Keynote 189 som vist i tabellen under.

Tabell 9 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter for PD-L1 <50% fra CheckMate 9LA og Keynote 189 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 189	
	Nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	platinumdublett	Pembrolizumab + platinumdublett	Placebo + platinumdublett
Intervention				
N	262	235	255	121
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		20. may 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		31.0 (26.5 to 38.8)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.8 (0.2 – 38.8)	
Median OS, months (95% KI)	[REDACTED]		20.1 (17.2 – 23.3)	11.2 (8.6 – 13.8)
Hazard Ratio HR (95% CI)	[REDACTED]		0.56 (0.44 – 0.72) ^b	
Data source	CM9LA Raw data		Medians and HRs calculated from reconstructions of Kaplan Meier curves presented by Rodriguez-Abreu et al. ASCO 2020 ^d	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]		[REDACTED]	
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		Sept 21, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		23.1 (18.6 – 30.9)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.7 (0.2 – 30.9)	
Median PFS, months (95% CI)	[REDACTED]		8.2 (7.0 – 9.4)	5.0 (4.8 – 6.9)
HR (95% CI)	[REDACTED]		0.55 (0.43 – 0.70) ^b	
Data source	CM9LA raw data		Medians and HRs calculated from reconstructions of Kaplan Meier curves presented by Gadgeel et al. 2020 ^d	

ITC HR (95 % CI) ^a		
Objective response rate (ORR)		
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1	Committee assessed RECIST 1.1
Data cut	9. mars 2020	Sept 21, 2018
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2	23.1 (18.6 – 30.9)
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)	18.7 (0.2 – 30.9)
Complete + partial response, n (%)		3 (1.2) + 101 (39.6) 1 (0.8) + 20 (16.5)
ORR (%)		40.8 17.4
Data source	CM9LA raw data	Gadgeel <i>et al.</i> 2020
ITC ORR odds ratio		

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo, ^d Calculated from combined 1-49% and <1% KM curves

2. ikke-plateepitel histologi fra CheckMate 9LA og ITT fra Keynote 189.

Tabell 10 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter for ikke-plateepitel histologi fra CheckMate 9LA og ITT fra Keynote 189 (Kilde BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 189	
	Nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	platinumdublett	Pembrolizumab + platinumdublett	Placebo + platinumdublett
N	246	246	410	206
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		20. may 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		31.0 (26.5 to 38.8)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.8 (0.2 – 38.8)	
Median OS, months (95% CI)	17.0 (14.0 - NR)	11.9 (9.9 - 14.1)	22.0 (19.5 - 24.5)	10.6 (8.7 - 13.6)
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.69 (0.55 - 0.87)		0.56 (0.46 - 0.69)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Rodriguez-Abreu <i>et al. ASCO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		20. may 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		31.0 (26.5 to 38.8)	

Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.8 (0.2 – 38.8)	
Median PFS, months (95% CI)	7.0 (5.6 - 8.3)	5.6 (4.5 - 5.8)	9.0 (8.1 - 10.4)	4.9 (4.7 - 5.5)
HR (95% CI)	0.74 (0.60 - 0.92)		0.49 (0.41 - 0.59)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021 (Figure S7)		Rodriguez-Abreu <i>et al. ASCO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]			
Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		21. september 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		23.1 (18.6 to 30.9)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.7 (0.2 to 30.9)	
Median DoR, months (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	12.4 (1.1 - 29.0) ^d	7.1 (2.4 - 22.0) ^d
Hazard Ratio HR (95% CI)	[REDACTED]		0.49 (0.33 - 0.73) ^b	
Data source	HR calculated from CM9LA raw data; Medians reported by Paz-Ares <i>et al. 2021</i> (Table S6)		Medians reported by Gadgeel <i>et al. JCO</i> 2020; HR calculated from KM curves presented by Gadgeel <i>et al. ASCO</i> 2019 (supplemental slide presentation)	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]			
Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		20. may 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		31.0 (26.5 to 38.8)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.8 (0.2 – 38.8)	
Complete + partial response, n (%)	3 (1.2) + 79 (32.1)	3 (1.2) + 51 (20.7)	198 (48.3) ^e	41 (19.9) ^e
ORR (%)	33.3	22.0	48.3	19.9
Data Source	Paz-Ares 2021 (Table S6)		Rodriguez-Abreu 2020; Gadgeel et al 2020 ^e	
ITC ORR odds ratio	[REDACTED]			

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo, ^d Presented as median (range); + indicates no progressive disease by last time of assessment. ^e n (%) not provided for CR and PR separately in Rodriguez-Abreu 2020; reported as CR=4(1) + PR=193 (47.1) for Pembro+plat+pem, and 1 (0.5) + 39 (18,9) for Plat+pem by Gadgeel et al 2020.

Inputdata og resultater for subgruppeanalysene

- PD-L1 \geq 1% fra CheckMate 9LA og Keynote 189 og
- PD-L1 \geq 1 med ikke-plateepitel histologi fra CheckMate 9LA og PD-L1 \geq 1 fra Keynote 189

er vist i appendiks 1

Resultatene er i samsvar med analysene i ITT populasjonen:

- PFS og ORR: resultatet er statistisk signifikant i favør pembrolizumab + platinumdublett for subgruppen ikke-plateepitel histologi fra CheckMate 9LA
- PFS og ORR: ingen statistisk signifikant forskjell mellom nivolumab + ipilimumab + platinumdublett og pembrolizumab + platinumdublett for subgruppene PD-L1 < 50 %
- OS og DoR: ingen statistisk signifikant forskjell mellom nivolumab + ipilimumab + platinumdublett og pembrolizumab + platinumdublett

Indirekte sammenlikning av bivirkninger

BMS hentet data for behandlingsrelaterte bivirkninger fra Keynote 189 fra European Public Assessment Reports (EPAR) med median oppfølging 10,5 måneder da disse ikke var tilgjengelig i de publiserte artiklene. Data fra CheckMate 9LA var fra datakuttet 9. mars 2020 (minimum oppfølging 12,7 måneder). BMS valgte å gjøre de indirekte sammenlikningene i subgruppen med ikke-plateepitel histologi fra CheckMate 9LA. Behandlingen i denne komparatorarmen tilsvarte da den som ble gitt i komparatorarmen i Keynote 189. På forespørsel leverte BMS også indirekte sammenlikninger basert på ITT fra CheckMate 9LA. Tabellen under viser inputdata og resultater fra de indirekte sammenlikningene av bivirkninger for ikke-plateepitel histologi fra CheckMate 9LA.

Tabell 11 Input og resultater fra indirekte sammenlikninger av behandlingsrelaterte bivirkninger, ikke-plateepitel histologi fra CheckMate 9LA, ITT Keynote 189 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Grade 3/4/5 treatment-related AEs

	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (non-squamous subgroup)			
KeyNote 189	196 / 405 (48.4%)	80 / 202 (39.6%)	1.43 (1.02, 2.01)
Indirect comparison: NIVO-IPI-PLAT-PEMX vs. PEMBRO-PLAT-PEMX	N/A	N/A	

Grade 1-5 treatment-related AEs

	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (non-squamous subgroup)			
KeyNote 189	372 / 405 (91.9%)	183 / 202 (90.6%)	1.17 (0.65, 2.11)
Indirect comparison: NIVO-IPI-PLAT-PEMX vs. PEMBRO-PLAT-PEMX	N/A	N/A	

Grade 1-5 treatment-related AEs leading to discontinuation

	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (non-squamous subgroup)			
KeyNote 189	85 / 405 (21.0%)	17 / 202 (8.4%)	2.89 (1.67, 5.02)
Indirect comparison: NIVO-IPI-PLAT-PEMX vs. PEMBRO-PLAT-PEMX	N/A	N/A	

Abbreviations: AE = adverse event; CI = confidence interval; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab; PEMX = pemetrexed; PLAT = platinum
For A vs. B comparisons, odds ratios greater than 1 represents more AEs for treatment A
KeyNote 189 data source: EPAR 2018

Tabellen under viser inputdata og resultater fra de indirekte sammenlikningene av bivirkninger for ITT-populasjonen fra CheckMate 9LA. BMS benyttet bivirkningsdata fra CheckMate 9LA for ITT populasjonen, men ikke de publiserte dataene (med unntak grad 1-5 behandlingsrelaterte som medførte seponering). Derimot benyttet de såkalte rådata fra studien for å unngå noe de kaller dobbelttelling.

Tabell 12 Input og resultater fra indirekte sammenlikninger av behandlingsrelaterte bivirkninger, ITT fra CheckMate 9LA, ITT Keynote 189 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Grade 3/4/5 treatment-related AEs			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)			
KeyNote 189	196 / 405 (48.4%)	80 / 202 (39.6%)	1.43 (1.02, 2.01)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO-PLAT-PEMX	N/A	N/A	
Grade 1-5 treatment-related AEs			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)			
KeyNote 189	372 / 405 (91.9%)	183 / 202 (90.6%)	1.17 (0.65, 2.11)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO-PLAT-PEMX	N/A	N/A	
Grade 1-5 treatment-related AEs leading to discontinuation*			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)	69 / 358 (19.3%)	26 / 349 (7.4%)	
KeyNote 189	85 / 405 (21.0%)	17 / 202 (8.4%)	2.89 (1.67, 5.02)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO-PLAT-PEMX	N/A	N/A	

Abbreviations: AE = adverse event; CI = confidence interval; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab; PEMX = pemetrexed; PLAT = platinum

For A vs. B comparisons, odds ratios greater than 1 represent more AEs for treatment A

KeyNote 189 data source: EPAR 2018 reported as treatment-related grade 3-5 AEs in the 2018 EPAR. CheckMate 9LA: treatment-related grade 3, 4 and 5 AEs reported separately in Paz-Ares 2021; results presented in this table are based on raw data to avoid double counting. *CheckMate 9LA data source: Paz-Ares 2021 Supplemental Table S12

Analysene viste at det ikke var statistisk signifikant forskjellig mellom nivolumab + ipilimumab + platinumdublett og pembrolizumab + platinumdublett for de analyserte bivirkningskategoriene.

Sammenstilling av immunrelaterte bivirkninger fra CheckMate 9LA og Keynote 189 er vist i tabellen under. Også her er det benyttet såkalte rådata fra studien for å unngå noe de kaller dobbelttelling.

Tabell 13 Sammenstilling av immunrelaterte bivirkninger CheckMate 9LA og Keynote 189 (Kilde BMS)

	KeyNote 189*		CheckMate 9LA (full population)	
	Grade 3/4/5		Grade 3/4	
	PEMBRO- PLAT-PEMX (n=405)	PLAT-PEMX (n=202)	NIVO-IPI-CHEMO (n=358)	Chemo (n=349)
	n (%)	n %	n (%)	n %
Adrenal insufficiency	1 0.2	1 0.5		
Colitis	6 1.5	0 0.0		
Diarrhea	21 5.2	6 3.0		
Hepatitis	4 1.0	0 0.0		
Hypersensitivity / infusion reactions	1 0.2	0 0.0		
Hyperthyroidism	0 0.0	0 0.0		
Hypophysitis	0 0.0	0 0.0		
Hypothyroidism	2 0.5	0 0.0		
Nephritis	6 1.5	0 0.0		
Pneumonitis	12 3.0	4 2.0		
Rash	8 2.0	3 1.5		
Severe skin reactions**	9 2.2	4 2.0		
Diabetes Mellitus***	2 0.5	0 0.0		

Abbreviations: IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab; PEMX = pemetrexed; PLAT = platinum

*In KeyNote 189, immune-mediated AEs were included regardless of attribution to treatment or immune relatedness by the investigator; IN CheckMate 9LA, immune-mediated AEs included events, regardless of causality, occurring within 100 days of the last dose (ie, with extended follow-up).

**In CheckMate 9LA, listed as rash

***Specified as Type 1 diabetes mellitus in KeyNote 189; unspecified in CheckMate 9LA

KeyNote 189 data source: Gadgeel et al. 2020

Det er høyere forekomst av særlig hepatitt, men også binyreinssuffisiens, diaré/kolitt, hypofysitt og hudreaksjoner ved behandlingen med nivolumab + ipilimumab + platinumdublett enn for pembrolizumab + platinumdublett, men det er altså ikke gjort indirekte sammenlikning av disse immunrelaterte bivirkningene.

2.2.2 Indirekte sammenlikning nivolumab + ipilimumab + platinumdublett vs. pembrolizumab + platinumdublett (Keynote 407)

Studiedesign og pasientkarakteristika

Tabellen under sammenstiller studiedesign, pasientkarakteristika og platinumdublett-regimene i komparatorarmene fra CheckMate 9LA og Keynote 407.

Tabell 14 Sammenstilling av CheckMate 9LA og Keynote 407. Tabellen er hentet fra innsendt dokumentasjonspakke BMS

CheckMate 9LA ²	KEYNOTE 407 ^{11,12}
Design	
Open-label	Double-blind
Enrolment period: 2017 - 2019	Enrollment period: Aug 2016 - Dec 2017
Randomization stratified by: PD-L1, histology, gender.	Randomization stratified by: PD-L1, nab-TAX vs. TAX, geography (East Asia vs. rest-of-world).
International (includes North/South/Central America, Europe, Asia, Australia)	International (includes North America, Europe, Asia, Turkey, Australia)
Population	
Mixed histology (31.6% squamous; 68.4% non-squamous)	Squamous
Advanced or recurrent	Advanced
No substantial imbalances	Some imbalances (sex; ECOG)
PD-L1 all-comers	PD-L1 all-comers
Key prognostic factors: ECOG PS0: 31.2% Median age: 65 years Male: 70.1% Liver metastasis: 21.6% CNS metastasis: 17.0%	Key prognostic factors: ECOG PS0: 29.2% Median age: 65 years Male: 81.4% Liver metastasis: NR Brain metastasis: 7.9%
Regimens in chemotherapy arm	
Non-squamous: 4 cycles of carboplatin (AUC 5 or 6) or cisplatin (75 mg/m ²) plus pemetrexed (500 mg/m ²) with optional pemetrexed maintenance	Non-squamous: N/A
Squamous: 4 cycles of carboplatin (AUC 6) + paclitaxel (200 mg/m ²)	Squamous (placebo+): Until progression or toxicity or physician/patient decision to discontinue: paclitaxel (200 mg/m ² on d1; 59.6%) or nab-paclitaxel (100 mg/m ² on d1,8,15; 40.4%) plus carboplatin (AUC 6 on d1), q3w.
Cross-over / subsequent therapy: <ul style="list-style-type: none"> Subsequent systemic therapy: 30.7% in NIVO-IPI-Chemo arm; 40.2% in chemotherapy arm. Subsequent immunotherapy: 5.3% in NIVO-IPI-Chemo arm; 30.2% in chemotherapy arm. Subsequent chemotherapy: 29.1% in NIVO-IPI-Chemo arm; 22.3% in the chemotherapy arm. 	Cross-over / subsequent therapy: Cross-over to pembrolizumab monotherapy permitted at progression (following blinded radiological review) (40.1%). Overall use of subsequent IO (within or outside of trial): 49.1%. [source: Paz-Ares 2019 ESMO] The most frequent 2L IO was not reported.

Abbreviations: AUC = area under the curve; d1 = day 1; Chemo = chemotherapy; CNS = central nervous system; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ESMO = European Society for Medical Oncology; IO = immunotherapy; IPI = ipilimumab; L = line; N/A = not applicable; NIVO = nivolumab; NR = not reported; Nab = nanoparticle albumin bound; PD-L1 = programmed cell death protein ligand 1; PS = performance status; q3w = every-3-week; TAX = paclitaxel

Median behandlingstid i CheckMate 9LA var 6,1 måneder (IQR 2,7 –13,5) i intervensjonsarmen og 2,4 måneder (IQR 2,0 –5,3) i komparatorarmen. Gjennomsnittlig behandlingstid ble rapportert til 7,9 ± 6,2 måneder og 4,7 ± 5,1 måneder for intervensjon og komparator (18). Fra Keynote 407 er det oppgitt median behandlingstid på 7,1 (0,03 – 26,3) måneder i pembrolizumab + platinumdublettarmen og 4,6 (0,03 – 24,1) måneder i komparatorarmen (25).

Tabellen under sammenstiller fordeling av PD-L1-uttrykk i CheckMate 9LA og Keynote 407.

Tabell 15 Fordeling PD-L1 uttrykk i Checkmate 9LA og Keynote 407(14, 18)

Tumor PD-L1 uttrykk, %***	ChecMate 9LA*		Keynote 407**	
	nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	Platinumdublett	pembrolizumab + platinumdublett	placebo + platinumdublett
<1 %	40	39	34,2	35,2
≥ 1 %	60	61	63,3	63,0
1-49 %	38	32	37,1	37,0
≥ 50 %	22	29	26,3	26,0

*6% og 7 % kunne ikke evalueres, **2,5 % og 1,8 % kunne ikke evalueres, ***PD-L1 uttrykk er målt med ulike, men sammenliknbare assays.

Indirekte sammenlikninger av effekt

Tabellen under viser inputdata og resultater fra indirekte sammenlikning av totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), varighet av respons (DoR) og objektiv responsrate (ORR) for ITT populasjonene fra CheckMate 9LA og Keynote 407.

Tabell 16 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter fra ITT CheckMate 9LA og Keynote 407 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 407	
Intervention	nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	Platinumdublett	pembrolizumab + platinumdublett	placebo + platinumdublett
N	361	358	278	281
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median OS, months (95% KI)	15.6 (13.9 - 20.0)	10.9 (9.5 - 12.6)	17.1 (14.4 - 19.9)	11.6 (10.1 - 13.7)
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.66 (0.55 - 0.80)		0.71 (0.58 - 0.88)	
Data source	Paz-Ares et al. <i>Lancet Oncol</i> 2021		Paz-Ares et al. <i>JTO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				

Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median PFS, months (95% CI)	6.7 (5.6 - 7.8)	5.0 (4.3 - 5.6)	8.0 (6.3 - 8.4)	5.1 (4.3 - 6.0)
HR (95% CI)	0.68 (0.57 - 0.82)		0.57 (0.47 - 0.69)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Paz-Ares <i>et al. JTO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median DoR, months (95% CI)	11.3 (8.5 - NA)	5.6 (4.4 - 7.5)	8.8 (1.3+ - 28.4+)	4.9 (1.3+ - 28.3+)
Hazard Ratio HR (95% CI)			0.63 (0.47 - 0.85) ^b	
Data source	HR calculated from CM9LA raw data; Medians reported by Paz-Ares <i>et al.</i> 2021		Medians reported in Paz-Ares JTO 2020; HR calculated from KM curve presented by Paz-Ares ESMO 2019	
ITC HR (95 % CI) ^a				

Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Complete + partial response, n (%)	8 (2) + 130 (36)	4(1) + 85 (24)	6 (2.2) + 168 (60.4)	9 (3.2) + 99 (35.2)
ORR (%)	38.2	24.9	62.6	38.4
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Paz-Ares JTO 2020	
ITC ORR odds ratio ^c				

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo

De indirekte sammenlikningene viser at det ikke er noen statistisk signifikant forskjell mellom nivolumab + ipilimumab + platinumdublett og pembrolizumab + platinumdublett for disse analyserte endepunktene.

BMS gjorde også flere subgruppe- og sensitivetsanalyser med indirekte sammenlikninger av OS, PFS, DoR og ORR. To subgruppeanalyser vises i tabellene under.

1. PD-L1 <50 % fra både CheckMate 9LA og Keynote 407.

Tabell 17 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter for PD-L1 <50% fra CheckMate 9LA og Keynote 407 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 407	
	nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	Platinumdublett	pembrolizumab + platinumdublett	placebo + platinumdublett
N	262	235	198	203

Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		April 3, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		NR	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		7.8 (0.1 – 19.1)	
Median OS, months (95% KI)	██████████	██████████	14.5 (13.8 – NA)	11.2 (9.3 – 14.8)
Hazard Ratio HR (95% CI)	██████████		0.64 (0.46 – 0.89) ^b	
Data source	CM9LA raw data		Medians and HRs calculated from reconstructions of Kaplan Meier curves presented by Paz-Ares <i>et al.</i> NEJM 2018 ^d	
ITC HR (95 % CI) ^a	██████████		██████████	
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		April 3, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		NR	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		7.8 (0.1 – 19.1)	
Median PFS, months (95% CI)	██████████	██████████	6.3 (6.2 – 8.6)	5.3 (4.6 – 6.2)
HR (95% CI)	██████████		0.63 (0.49 – 0.81) ^b	
Data source	CM9LA raw data		Medians and HRs calculated from reconstructions of Kaplan Meier curves presented by Paz-Ares <i>et al.</i> NEJM 2018 ^d	
ITC HR (95 % CI) ^a	██████████		██████████	

Objective response rate (ORR)			
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1
Data cut	9. mars 2020		May 9, 2019
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		NR
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14.3 (0.1 – 31.3)
Complete + partial response, n (%)	████████████████████		NR
ORR (%)	████		61.1
Data source	CM9LA raw data		Paz-Ares <i>et al.</i> ESMO 2019
ITC ORR odds ratio ^c	████████████████████		

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo, ^d Calculated from combined 1-49% and <1% KM curves (KM curves were only presented by <1% and ≥1% in Paz-Ares *et al.* JTO 2020, hence data from Paz-Ares *et al.* NEJM 2018 were used)

2. Plateepitel histologi fra CheckMate 9LA og ITT fra Keynote 407.

Tabell 18 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter for plateepitel histologi fra CheckMate 9LA og ITT Keynote 407 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 407	
	nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	platinumdublett	pembrolizumab + platinumdublett	placebo + platinumdublett
N	115	112	278	281

Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median OS, months (95% KI)	14.5 (13.1 – 19.4)	9.1 (7.2 – 11.6)	17.1 (14.4 - 19.9)	11.6 (10.1 - 13.7)
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.62 (0.45 – 0.86)		0.71 (0.58 - 0.88)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Paz-Ares <i>et al. JTO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median PFS, months (95% CI)	5.6 (4.3 – 9.7)	4.3 (4.2 – 4.7)	8.0 (6.3 – 8.4)	5.1 (4.3 – 6.0)
HR (95% CI)	0.57 (0.42 – 0.78)		0.57 (0.47 - 0.69)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021 (Figure S7).		Paz-Ares <i>et al. JTO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median DoR, months (95% CI)	10.4 (8.4 – NR)	3.9 (2.8 – 4.5)	8.8 (1.3+ - 28.4+)	4.9 (1.3+ - 28.3+)
Hazard Ratio HR (95% CI)			0.63 (0.47 - 0.85) ^b	
Data source	Medians reported in Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021 (Table S6). HR calculated from raw data.		Medians reported in Paz-Ares JTO 2020; HR calculated from KM curve presented by Paz-Ares ESMO 2019	
ITC HR (95 % CI) ^a				

Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Complete + partial response, n (%)	5 (4.3) + 51 (44.3)	1 (0.9) + 34 (30.4)	6 (2.2) + 168 (60.4)	9 (3.2) + 99 (35.2)
ORR (%)	48.7	31.3	62.6	38.4
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021 (Table S6)		Paz-Ares JTO 2020	
ITC ORR odds ratio ^c				

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo

Inputdata og resultater for subgruppeanalysene

- PD-L1 \geq 1% fra CheckMate 9LA og Keynote 407 og
- PD-L1 \geq 1 med plateepitel histologi fra CheckMate 9LA og PD-L1 \geq 1 fra Keynote 407

er vist i appendiks 1.

Resultatene er i samsvar med analysene i ITT populasjonen, det var ikke signifikant forskjell mellom nivolumab + ipilimumab + platinumdublett og pembrolizumab + platinumdublett. Et unntak er analysen av plateepitel histologi der DoR er signifikant lengre for nivolumab + ipilimumab + platinumdublett.

Indirekte sammenlikning av bivirkninger

BMS hentet data for behandlingsrelaterte bivirkninger fra Keynote 407 også fra European Public Assessment Reports (EPAR) da disse ikke var tilgjengelig i de publiserte artiklene. BMS valgte å gjøre de indirekte sammenlikningene i subgruppen med plateepitel histologi fra CheckMate 9LA fordi behandlingen i komparatorarmen da var likere den som ble gitt i komparatorarmen fra Keynote 407. På forespørsel leverte BMS også indirekte sammenlikninger basert på ITT fra CheckMate 9LA. Tabellene under viser inputdata og resultater fra de indirekte sammenlikningene av bivirkninger.

Tabell 19 Input og resultater fra indirekte sammenlikninger av behandlingsrelaterte bivirkninger, plateepitel histologi fra CheckMate 9LA og ITT Keynote 407 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Grade 3/4/5 treatment-related AEs

	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (squamous subgroup)			
KeyNote 407	152 / 278 (54.7%)	154 / 280 (55.0%)	0.99 (0.71, 1.38)
Indirect comparison: NIVO-IPI-CARB-TAX vs. PEMBRO-CARB-(Nab)TAX	N/A	N/A	

Grade 1-5 treatment-related AEs

	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (squamous subgroup)			
KeyNote 407	265 / 278 (95.3%)	249 / 280 (88.9%)	2.54 (1.30, 4.96)
Indirect comparison: NIVO-IPI-CARB-TAX vs. PEMBRO-CARB-(Nab)TAX	N/A	N/A	

Grade 1-5 treatment-related AEs leading to discontinuation

	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (squamous subgroup)			
KeyNote 407	50 / 278 (18.0)	20 / 280 (7.1)	2.85 (1.65, 4.93)
Indirect comparison: NIVO-IPI-CARB-TAX vs. PEMBRO-CARB-(Nab)TAX	N/A	N/A	

Abbreviations: CARB = carboplatin; CI = confidence interval; IPI = ipilimumab; (Nab)TAX = albumin-bound or standard paclitaxel; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab; TAX = paclitaxel
For A vs. B comparisons, odds ratios greater than 1 represents more AEs for treatment A
KeyNote 407 data source: EPAR 2019

Tabellen under viser inputdata og resultater fra de indirekte sammenlikningene av bivirkninger for ITT-populasjonen fra CheckMate 9LA. BMS benyttet bivirkningsdata fra CheckMate 9LA for ITT populasjonen, men ikke de publiserte dataene (med unntak grad 1-5 behandlingsrelaterte som medførte seponering). Derimot benyttet de såkalte rådata fra studien for å unngå noe de kaller dobbelttelling.

Tabell 20 Input og resultater fra indirekte sammenlikninger av behandlingsrelaterte bivirkninger, ITT CheckMate 9LA og ITT Keynote 407 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Grade 3/4/5 treatment-related AEs			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)	██████████	██████████	██████████
KeyNote 407	152 / 278 (54.7%)	154 / 280 (55.0%)	0.99 (0.71, 1.38)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO-CARB- (Nab)TAX	N/A	N/A	██████████
Grade 1-5 treatment-related AEs			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)	██████████	██████████	██████████
KeyNote 407	265 / 278 (95.3%)	249 / 280 (88.9%)	2.54 (1.30, 4.96)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO-CARB- (Nab)TAX	N/A	N/A	██████████
Grade 1-5 treatment-related AEs leading to discontinuation*			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)	69 / 358 (19.3%)	26 / 349 (7.4%)	██████████
KeyNote 407	50 / 278 (18.0)	20 / 280 (7.1)	2.85 (1.65, 4.93)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO-CARB- (Nab)TAX	N/A	N/A	██████████

Abbreviations: CARB = carboplatin; CI = confidence interval; IPI = ipilimumab; (Nab)TAX = albumin-bound or standard paclitaxel; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab; TAX = paclitaxel. KeyNote 407 data source: EPAR 2019. CheckMate 9LA: treatment-related grade 3, 4 and 5 AEs reported separately in Paz-Ares 2021; results presented in this table are based on raw data to avoid double counting. * CheckMate 9LA source: Paz-Ares 2021 Supplemental Table S12

For A vs. B comparisons, odds ratios greater than 1 represents more AEs for treatment A

Analysene viste ingen statistisk signifikant forskjell i de analyserte bivirkningskategoriene.

Tabellen under viser sammenstilling av immunrelaterte bivirkninger fra ITT populasjonen i CheckMate 9LA og Keynote 407. Også her er det benyttet såkalte rådata fra CheckMate 9LA for å unngå noe de kaller dobbelttelling.

Tabell 21 Sammenstilling av immunrelaterte bivirkninger CheckMate 9LA og Keynote 407 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

	KeyNote 407*				CheckMate 9LA (full population)			
	Grade 3/4/5				Grade 3/4			
	PEMBRO-CARB-(Nab)TAX (n=278)		CARB-(Nab)TAX (n=280)		NIVO-IPI-CHEMO (n=358)		CHEMO (n=349)	
	n	(%)	n	%	n	(%)	n	%
Adrenal insufficiency	1	0.4	0	0.0				
Colitis	7	2.5	3	1.1				
Diarrhea								
Hepatitis	6	2.2	0	0.0				
Hypersensitivity / infusion reactions	5	1.8	1	0.4				
Hyperthyroidism	1	0.4	0	0.0				
Hypophysitis	2	0.7	0	0.0				
Hypothyroidism	1	0.4	0	0.0				
Nephritis	2	0.7	2	0.7				
Pneumonitis	9	3.2	3	1.1				
Rash	2	0.7	0	0.0				
Severe skin reactions**	4	1.4	1	0.4				
Diabetes Mellitus	-	-	-	-				

Abbreviations: CARB = carboplatin; CHEMO = chemotherapy (mixed regimens); IPI = ipilimumab; (Nab)TAX = albumin-bound or standard paclitaxel; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab; TAX = paclitaxel

*In KeyNote 407, immune-mediated AEs were included regardless of attribution to treatment or immune relatedness by the investigator

**In CheckMate 9LA, listed as rash

KeyNote 407 data source: Paz-Ares et al. 2020

Sammenstilling av immunrelaterte bivirkninger angir at det også her er høyere forekomst av hepatitt, binyreinssuffisiens, diaré/kolitt, hypofysitt og hudreaksjoner ved behandlingen med nivolumab + ipilimumab + platinumdublett enn for pembrolizumab + platinumdublett, men det er altså ikke gjort indirekte sammenlikning av disse immunrelaterte bivirkningene.

2.2.3 Indirekte sammenlikning nivolumab +ipilimumab + platinumdublett vs. pembrolizumab (Keynote 024 og 042)

Tabellen under sammenstiller studiedesign, pasientkarakteristika og platinumdublett-regimene i komparatorarmene fra CheckMate 9LA, Keynote 024 og Keynote 042.

Tabell 22 Sammenstilling av CheckMate 9LA og Keynote 024 og 042 Tabellen er hentet fra innsendt dokumentasjonspakke BMS

CheckMate 9LA ²	KEYNOTE 024 ¹³⁻¹⁷	KEYNOTE 042 ^{18,19}
Design		
Open-label	Open-label	Open-label (with blinded centralized radiological review)
Enrolment period: 2017 - 2019	Enrollment period: Sept 2014 - Oct 2015	Enrollment period: Dec 2014 - Mar 2017
Randomization stratified by: PD-L1, histology, gender.	Randomization stratified by: ECOG PS, histology, geographic region.	Randomization stratified by: ECOG PS, histology, geographic region, PD-L1 expression ($\geq 50\%$ vs 1-49%).
International (includes North/South/Central America, Europe, Asia, Australia)	International (Include North America, Europe, Japan, Australia/New Zealand, Israel)	International (include North/South/Central America [excluding US], Eastern Europe, Asia, Southeast Asia, South Africa)
Population		
Mixed histology (31.6% squamous; 68.4% non-squamous)	Mixed histology (18.4% squamous; 81.6% non-squamous)	Mixed histology (38.6% squamous; 61.4% non-squamous)
Advanced or recurrent	Advanced (100% stage IV)	Advanced (87.4%) or locally advanced (12.6%)
No substantial imbalances	More brain mets in the pembrolizumab arm; more never smokers in the chemotherapy arm.	No substantial imbalances
PD-L1 all-comers	East Asia (13.1%)	East Asia (29%)
Key prognostic factors: ECOG PS0: 31.2% Median age: 65 years Male: 70.1% Liver metastasis: 21.6% CNS metastasis: 17.0%	PD-L1 $\geq 50\%$	PD-L1 $\geq 1\%$ (with pre-defined subgroup analysis by PD-L1 $\geq 20\%$ and PD-L1 $\geq 50\%$)
Regimens in chemotherapy arm		
Non-squamous: 4 cycles of carboplatin (AUC 5 or 6) or cisplatin (75 mg/m ²) plus pemetrexed (500 mg/m ²) with optional pemetrexed maintenance	Investigator's choice: 4 to 6 cycles of: A/ Gemcitabine (1250 mg/m ²) plus carboplatin (AUC 5 to 6) (13.3% [55.6% of squamous; 4.1% of non-squamous]) or cisplatin (75mg/m ²) (7.3% [25.9% of squamous; 3.3% of non-squamous]) B/ Paclitaxel (200 mg/m ²) plus carboplatin (AUC 5 to 5; 11.3% [18.5% of squamous patients; 9.8% of non-squamous]), followed by optional pemetrexed maintenance therapy (maintenance only for non-squamous patients)	Investigator's choice: 4 to 6 cycles of: A/ Paclitaxel (200 mg/m ²) plus carboplatin (AUC 5 to 6; 46% [99% of squamous patients; 12% of non-squamous]), or B/ Pemetrexed (500 mg/m ²) plus carboplatin (AUC 5 to 6; 62.8%), followed by optional pemetrexed (500 mg/m ²) q3w (maintenance only for non-squamous patients) (29% with maintenance [47% of non-squamous]; 29% without maintenance [36% of non-squamous]).
Squamous: 4 cycles of carboplatin (AUC 6) + paclitaxel (200 mg/m ²)	C/ Pemetrexed (500 mg/m ²) plus carboplatin (AUC 5 to 6; 44.0%; 53.7% of non-squamous patients) or cisplatin (75mg/m ² ; 24.0%; 29.3% of non-squamous), followed by optional pemetrexed (500 mg/m ²) q3w (maintenance only for non-squamous patients) (30.7% with maintenance [34.7% of non-squamous]; 37.3% without maintenance [45.4% of non-squamous]). [Source: NICE submission]	Note: 3% of patients received CARB-TAX + PEMX maintenance (5% of non-squamous; <1% of squamous).
Cross-over / subsequent therapy: • Subsequent systemic therapy: 30.7% in NIVO-IPI-Chemo arm; 40.2% in chemotherapy arm. • Subsequent immunotherapy: 5.3% in NIVO-IPI-Chemo arm; 30.2% in chemotherapy arm. • Subsequent chemotherapy: 29.1% in NIVO-IPI-Chemo arm; 22.3% in the chemotherapy arm.	Cross-over / subsequent therapy: The effective cross-over rate was 65% (55% while on-study). Patients in the chemotherapy group who had disease progression, which was verified by means of blinded, independent, central radiologic review, could cross over to receive pembrolizumab, if safety criteria were met.	Cross-over / subsequent therapy: Cross-over not permitted. 20% of patients in the chemotherapy arm received subsequent immunotherapy (13% received nivolumab). Patients with radiographic disease progression who were clinically stable could continue study treatment until progression was confirmed on a scan obtained at least 4 weeks later.

Abbreviations: AUC = area under the curve; Carb = carboplatin; Chemo = chemotherapy; CNS = central nervous system; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IPI = ipilimumab; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NIVO = nivolumab; PD-L1 = programmed cell death protein ligand 1; Pemx = pemetrexed; PS = performance status; q3w = every-3-week; TAX = paclitaxel; US = United States

Median behandlingstid i CheckMate 9LA var 6,1 måneder (IQR 2,7 –13,5) i intervensjonsarmen og 2,4 måneder (IQR 2,0 –5,3) i komparatorarmen (18). Median behandlingstid i Keynote 024 var 7,0 måneder (spredning 1 dag til 18,7 måneder) i pembrolizumab-armen og 3,5 måneder (spredning 1 dag til 16,8 måneder) komparatorarmen (13). BMS oppga median behandlingstid 7,9 måneder (1 dag – 30,2 måneder) i pembrolizumab-armen og 3,5 måneder (1 dag – 40,4 måneder) i komparatorarmen basert på Brahmer et al 2020. Behandlingstid for Keynote 042 er ikke oppgitt i Mok et al (2019).

I Keynote 024 var det utelukkende inkludert pasienter med PD-L1 uttrykk $\geq 50\%$, mens i Keynote 042 var det en protokollendring til PD-L1 $\geq 1\%$ og PD-L1 $\geq 50\%$.

Indirekte sammenlikninger av effekt

BMS slo sammen effektresultatene fra Keynote 024 og PD-L1 $\geq 50\%$ fra Keynote 042 ved hjelp av metaanalyser før det ble gjort en indirekte sammenlikning mot effektresultater fra CheckMate 9LA. Resultatene fra metaanalysene var ikke vist, men BMS leverte disse på forespørsel fra Legemiddelverket. Disse resultatene er vist i appendiks 1 sammen med indirekte sammenlikninger. Legemiddelverket etterspurte nettverksmetaanalyse med CheckMate 9LA, Keynote 024 og Keynote 042. BMS leverte indirekte sammenlikninger gjort separat mot Keynote 024 og Keynote 042 med Bucher analyse. Disse er vist under.

Tabellen under viser inputdata og resultater fra indirekte sammenlikning av totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), varighet av respons (DoR) og objektiv responsrate (ORR) for ITT populasjonene fra CheckMate 9LA og Keynote 024.

Tabell 23 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter fra ITT CheckMate 9LA og Keynote 024 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 024	
	Nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	platinumdublett	Pembrolizumab	platinumdublett
Intervention				
N	361	358	154	151
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		June 1, 2020	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		59.9 (55.1 – 68.4)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		Not reported	
Median OS, months (95% KI)	15.6 (13.9 - 20.0)	10.9 (9.5 - 12.6)	26.3 (18.3 – 40.4)	13.4 (9.4- 18.3)
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.66 (0.55 - 0.80)		0.62 (0.48 – 0.81)	
Data source	Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021		Brahmer et al. ESMO 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		June 1, 2020	

Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		59.9 (55.1 – 68.4)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		Not reported	
Median PFS, months (95% CI)	6.7 (5.6 - 7.8)	5.0 (4.3 - 5.6)	7.7 (6.1 – 10.2)	5.5 (4.2 – 6.2)
HR (95% CI)	0.68 (0.57 - 0.82)		0.50 (0.39 – 0.65)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Brahmer <i>et al. ESMO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]			
Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		June 1, 2020	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		59.9 (55.1 – 68.4)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		Not reported	
Median DoR, months (95% CI)	11.3 (8.5 - NA)	5.6 (4.4 - 7.5)	29.1 (2.2 – 60.8+)	6.3 (3.1 – 52.4)
Hazard Ratio HR (95% CI)	[REDACTED]		0.25 (0.14 - 0.45) ^b	
Data source	HR calculated from CM9LA raw data; Medians reported by Paz-Ares <i>et al.</i> 2021		Medians reported by Brahmer <i>et al.</i> ESMO 2020; HR calculated from KM curves presented by Brahmer <i>et al.</i> WCLC 2017(based on data cut-off of July 10, 2017 with median follow-up 25.2 mo)	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]			
Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		June 1, 2020	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		59.9 (55.1 – 68.4)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		Not reported	
Complete + partial response, n (%)	8 (2) + 130 (36)	4(1) + 85 (24)	7 (4.5) + 64 (41.6)	0 (0) + 47 (31.1)
ORR (%)	38.2	24.9	46.1	31.1
Data source	Paz-Ares <i>et al.</i> 2021		Brahmer <i>et al. ESMO</i> 2020	
ITC ORR odds ratio ^c	[REDACTED]			

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo

Tabellen under viser inputdata og resultater fra indirekte sammenlikning av OS, PFS, varighet av respons (DoR) og ORR for PD-L1 \geq 50 % fra CheckMate 9LA og ITT fra Keynote 024.

Tabell 24 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter fra PD-L1 \geq 50 % fra CheckMate 9LA og ITT Keynote 024 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA(26)		Keynote 024(27, 28)	
Intervention	Nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	platinumdublett	Pembrolizumab	platinumdublett
N	76	98	154	151
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		June 1, 2020	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		59.9 (55.1 – 68.4)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		Not reported	
Median OS, months (95% KI)	18.0 (13.1 - NA)	12.6 (9.4 - 16.9)	26.3 (18.3 – 40.4)	13.4 (9.4- 18.3)
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.66 (0.44 – 0.99)		0.62 (0.48 – 0.81)	
Data source	Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021		Brahmer <i>et al.</i> ESMO 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		June 1, 2020	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		59.9 (55.1 – 68.4)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		Not reported	
Median PFS, months (95% CI)	7.5 (4.4 – 13.8)	4.4 (4.1 – 5.5)	7.7 (6.1 – 10.2)	5.5 (4.2 – 6.2)
HR (95% CI)	0.61 (0.42 – 0.89)		0.50 (0.39 – 0.65)	
Data source	Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021; Figure S6 (D)		Brahmer <i>et al.</i> ESMO 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				

Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		June 1, 2020	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		59.9 (55.1 – 68.4)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		Not reported	
Median DoR, months (95% CI)	NR (9.7 – NR)	5.4 (3.9 – 11.0)	29.1 (2.2 – 60.8+)	6.3 (3.1 – 52.4)
Hazard Ratio HR (95% CI)	[REDACTED]		0.25 (0.14 - 0.45) ^b	
Data source	Medians reported in Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021; Table S5; HR calculated from raw data.		Medians reported by Brahmer et al. ESMO 2020; HR calculated from KM curves presented by Brahmer et al WCLC 2017(based on data cut-off of July 10, 2017 with median follow-up 25.2 mo)	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]		[REDACTED]	
Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		June 1, 2020	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		59.9 (55.1 – 68.4)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		Not reported	
Complete + partial response, n (%)	2 (2.6) + 36 (47.4)	1 (1.0) + 29 (29.6)	7 (4.5) + 64 (41.6)	0 (0) + 47 (31.1)
ORR (%)	50.0	30.6	46.1	31.1
Data source	Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021; Table S5		Brahmer et al. ESMO 2020	
ITC ORR odds ratio ^c	[REDACTED]		[REDACTED]	

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo

Resultatene fra de indirekte sammenlikningene viste at det ikke var statistisk signifikant forskjell mellom nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinabasert kjemoterapi og pembrolizumab. Det var en trend numerisk i favør av pembrolizumab monoterapi for PFS.

Tabellen under viser inputdata og resultater fra indirekte sammenlikning av OS, PFS, varighet av respons (DoR) og ORR for ITT populasjonene fra CheckMate 9LA og PD-L1 ≥ 50 % fra Keynote 042.

Tabell 25 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter fra ITT CheckMate 9LA og PD-L1 \geq 50 % fra Keynote 042 (Kilde innsedt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA (18)		Keynote 042(23)	
Intervention	Nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	platinumdublett	Pembrolizumab	platinumdublett
N	361	358	299	300
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		Sept 4, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut- off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut- off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14.0 (0.1 – 43.7)	
Median OS, months (95% KI)	15.6 (13.9 - 20.0)	10.9 (9.5 - 12.6)	20.0 (15.9 - 24.2)	12.2 (10.4 - 14.6)
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.66 (0.55 - 0.80)		0.70 (0.58 – 0.86)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Mok <i>et al. ELCC</i> 2019	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		Sept 4, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut- off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut- off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14.0 (0.1 – 43.7)	
Median PFS, months (95% CI)	6.7 (5.6 - 7.8)	5.0 (4.3 - 5.6)	6.5 (5.9 - 8.5)	6.4 (6.2 - 7.2)
HR (95% CI)	0.68 (0.57 - 0.82)		0.83 (0.69 - 1.00)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Mok <i>et al. ELCC</i> 2019	
ITC HR (95 % CI) ^a				

Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		Sept 4, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14.0 (0.1 – 43.7)	
Median DoR, months (95% CI)	11.3 (8.5 - NA)	5.6 (4.4 - 7.5)	22.0 (2.1+ - 36.5+)	10.8 (1.8+ - 30.4+)
Hazard Ratio HR (95% CI)	[REDACTED]		0.42 (0.28 – 0.61) ^b	
Data source	HR calculated from CM9LA raw data; Medians reported by Paz-Ares <i>et al.</i> 2021		Medians reported by Mok <i>et al.</i> ELCC 2019; HR calculated from KM curve presented by Mok <i>et al.</i> ELCC 2019.	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]		[REDACTED]	
Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		Sept 4, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14.0 (0.1 – 43.7)	
Complete + partial response, n (%)	8 (2) + 130 (36)	4(1) + (85 (24)	2 (0.7) + 115 (38.5)	1 (0.3) + 95 (31.7)
ORR (%)	38.2	24.9	39.1	32.0
Data source	Paz-Ares <i>et al.</i> 2021		Mok <i>et al.</i> ELCC 2019	
ITC ORR odds ratio ^c	[REDACTED]		[REDACTED]	

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo

Resultatene fra de indirekte sammenlikningene viste at det ikke var statistisk signifikant forskjell mellom nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinabasert kjemoterapi og pembrolizumab. Resultatene er numerisk i favør av nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinabasert kjemoterapi for PFS og ORR.

Tabellen under viser inputdata og resultater fra indirekte sammenlikning av OS, PFS, varighet av respons (DoR) og ORR for PD-L1 ≥ 50 % fra CheckMate 9LA og ITT fra Keynote 024.

Tabell 26 Inputdata og resultater for indirekte sammenlikninger av endepunkter fra PD-L1 \geq 50 % CheckMate 9LA og PD-L1 \geq 50 % fra Keynote 042 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA (18)		Keynote 042(29)	
Intervention	Nivolumab + ipilimumab + platinumdublett	platinumdublett	Pembrolizumab	platinumdublett
N	76	98	299	300
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		Sept 4, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14.0 (0.1 – 43.7)	
Median OS, months (95% KI)	18.0 (13.1 - NA)	12.6 (9.4 - 16.9)	20.0 (15.9 - 24.2)	12.2 (10.4 - 14.6)
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.66 (0.44 – 0.99)		0.70 (0.58 – 0.86)	
Data source	Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021		Mok et al. ELCC 2019	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		Sept 4, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14.0 (0.1 – 43.7)	
Median PFS, months (95% CI)	7.5 (4.4 – 13.8)	4.4 (4.1 – 5.5)	6.5 (5.9 - 8.5)	6.4 (6.2 - 7.2)
HR (95% CI)	0.61 (0.42 – 0.89)		0.83 (0.69 - 1.00)	
Data source	Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021; Figure S6 (D)		Mok et al. ELCC 2019	
ITC HR (95 % CI) ^a				

Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		Sept 4, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14.0 (0.1 - 43.7)	
Median DoR, months (95% CI)	NR (9.7 - NR)	5.4 (3.9 - 11.0)	22.0 (2.1+ - 36.5+)	10.8 (1.8+ - 30.4+)
Hazard Ratio HR (95% CI)	[REDACTED]		0.42 (0.28 - 0.61) ^b	
Data source	Medians reported in Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021; Table S5; HR calculated from raw data.		Medians reported by Mok et al. ELCC 2019; HR calculated from KM curve presented by Mok et al. ELCC 2019.	
ITC HR (95 % CI) ^a	[REDACTED]			
Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		Sept 4, 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14.0 (0.1 - 43.7)	
Complete + partial response, n (%)	2 (2.6) + 36 (47.4)	1 (1.0) + 29 (29.6)	2 (0.7) + 115 (38.5)	1 (0.3) + 95 (31.7)
ORR (%)	50.0	30.6	39.1	32.0
Data source	Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021; Table S5		Mok et al. ELCC 2019	
ITC ORR odds ratio	[REDACTED]			

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo

Resultatene fra disse indirekte sammenlikningene er i samsvar med ITT, men med en noe tydeligere trend i favør av nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinabasert kjemoterapi for PFS og ORR.

Indirekte sammenlikning av bivirkninger

BMS leverte i utgangspunktet ikke indirekte sammenlikninger av bivirkninger mellom CheckMate 9LA og Keynote 024 og 042 begrunnet med ulikheter i komparatorarmene med hensyn på platinumdublettene og økt risiko for ulike bivirkningsprofiler. BMS leverte disse analysene etter forespørsel fra Legemiddelverket.

Under følger tabeller over inputdata og resultater fra indirekte sammenlikninger av bivirkningskategorier tilgjengelig fra Keynote 024 og CheckMate 9LA. BMS benyttet bivirkningsdata fra CheckMate 9LA for ITT

populasjonen, men ikke de publiserte dataene (med unntak grad 1-5 behandlingsrelaterte som medførte seponering). Derimot benyttet de såkalte rådata fra studien for å unngå noe de kaller dobbelttelling.

Tabell 27 Input og resultater fra indirekte sammenlikninger av behandlingsrelaterte bivirkninger, ITT CheckMate 9LA og ITT Keynote 024 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Grade 3/4/5 treatment-related AEs			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)	██████████	██████████	██████████
KeyNote 024 (PD-L1 ≥ 50% population)	48 / 154 (31.2%)	80 / 150 (53.3%)	0.40 (0.25, 0.63)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO	N/A	N/A	██████████
Grade 1-5 treatment-related AEs			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)	██████████	██████████	██████████
KeyNote 024 (PD-L1 ≥ 50% population)	118 / 154 (76.6%)	135 / 150 (90.0%)	0.36 (0.19, 0.70)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO	N/A	N/A	██████████
Grade 1-5 treatment-related AEs leading to discontinuation*			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)	69 / 358 (19.3%)	26 / 349 (7.4%)	██████████
KeyNote 024 (PD-L1 ≥ 50% population)	21 / 154 (13.6%)	16 / 150 (10.7%)	1.32 (0.66, 2.64)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO	N/A	N/A	██████████

Abbreviations: CI = confidence interval; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab

For A vs. B comparisons, odds ratios greater than 1 represents more AEs for treatment A

KeyNote 024 data source: Brahmer et al. ESMO 2020; CheckMate 9LA data source: CheckMate 9LA data source: data on file; percentages also reported by Reck et al. ASCO 2020. * CheckMate 9LA data source: Paz-Ares et al. 2021 (Table S12)

Under følger tabeller over inputdata og resultater fra indirekte sammenlikninger av bivirkningskategorier tilgjengelig fra Keynote 042 og CheckMate 9LA. BMS benyttet også her bivirkningsdata fra CheckMate 9LA for ITT populasjonen, men ikke de publiserte dataene (med unntak grad 1-5 behandlingsrelaterte som medførte seponering). Derimot benyttet de såkalte rådata fra studien for å unngå noe de kaller dobbelttelling.

Tabell 28 Input og resultater fra indirekte sammenlikninger av behandlingsrelaterte bivirkninger, ITT CheckMate 9LA og ITT Keynote 042 (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Grade 3/4/5 treatment-related AEs			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)	██████████	██████████	██████████
KeyNote 042 (PD-L1 ≥ 1% population)	117 / 636 (18.4%)	253 / 615 (41.1%)	0.32 (0.25, 0.42)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO	N/A	N/A	██████████
Grade 1-5 treatment-related AEs			

	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)			
KeyNote 042 (PD-L1 \geq 1% population)	405 / 636 (63.7%)	553 / 615 (89.9%)	0.20 (0.14, 0.27)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO	N/A	N/A	
Grade 3/4/5 treatment-related AEs leading to discontinuation			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)			
KeyNote 042 (PD-L1 \geq 1% population)	48 / 636 (7.5%)	43 / 615 (7.0%)	1.09 (0.71, 1.66)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO	N/A	N/A	
Grade 1-5 treatment-related AEs leading to discontinuation*			
	Intervention n / N (%)	Comparator n / N (%)	Odds ratio (95% CI)
CheckMate 9LA (ITT population)	69 / 358 (19.3%)	26 / 349 (7.4%)	
KeyNote 042 (PD-L1 \geq 1% population)	62 / 636 (9.7%)	59 / 615 (9.6%)	1.02 (0.70, 1.48)
Indirect comparison: NIVO-IPI-Chemo vs. PEMBRO	N/A	N/A	

Abbreviations: CI = confidence interval; IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab

For A vs. B comparisons, odds ratios greater than 1 represents more AEs for treatment A

KeyNote 042 data source: Mok et al. ELCC 2019; CheckMate 9LA data source: data on file. *CheckMate 9LA data source: Paz-Ares et al. 2021 (Table S12); percentages also reported by Reck et al. ASCO 2020.

BMS beskrev at nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett gav statistisk signifikant høyere forekomst av de analyserte bivirkningskategoriene enn pembrolizumab med unntak av grad 1-5 behandlingsrelaterte uønskede hendelser som førte til seponering mellom CheckMate 9LA og Keynote 024 hvor resultatet ikke var statistisk signifikant.

Tabellen under sammenstiller immunrelaterte bivirkninger. Også her er det benyttet såkalte rådata fra CheckMate 9LA for å unngå noe de kaller dobbelttelling.

Tabell 29 Sammenstilling av immunrelaterte bivirkninger CheckMate 9LA, Keynote 024 og Keynote 042 (Kildeinnsendt dokumentasjonspakke BMS)

	KeyNote 042 Grade 3/4/5		KeyNote 024 Grade 3/4		CheckMate 9LA (full population) Grade 3/4	
	PEMBRO (n=636)	Chemo (n=615)	PEMBRO (n=154)	Chemo (n=150)	NIVO-IPI- CHEMO (n=358)	Chemo (n=349)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adrenal insufficiency	2 0.3	0 0.0	-	-	-	-
Colitis	4 0.6	1 0.2	3 1.9	0 0.0	-	-
Diarrhea	5 0.8	1 0.2	6 3.9	2 1.3	-	-
Hepatitis	7 1.1	0 0.0	1 0.6	0 0.0	-	-
Hypersensitivity / infusion reactions	1 0.2	6 1.0	1 0.6	0 0.0	-	-
Hyperthyroidism	1 0.2	0 0.0	0 0.0	0 0.0	-	-
Hypophysitis	3 0.5	0 0.0	1 0.6	0 0.0	-	-
Hypothyroidism	1 0.2	0 0.0	0 0.0	0 0.0	-	-
Nephritis	1 0.2	0 0.0	1 0.6	0 0.0	-	-
Pneumonitis	22 3.5	1 0.2	4 2.6	1 0.7	-	-
Rash	3 0.5	0 0.0	2 1.3	0 0.0	-	-
Severe skin reactions**	11 1.7	1 0.2	8 5.2	0 0.0	-	-
Diabetes Mellitus***	-	-	1 0.6	0 0.0	-	-

Abbreviations: IPI = ipilimumab; NIVO = nivolumab; PEMBRO = pembrolizumab

*In CheckMate 9LA, immune-mediated AEs included events, regardless of causality, occurring within 100 days of the last dose (i.e., with extended follow-up).

**In CheckMate 9LA, listed as rash; in KeyNote 042 and KeyNote 024, rash was not captured in adverse events of interest, whereas severe skin reactions were (i.e. reported separately)

***Specified as Type 1 diabetes mellitus in KeyNote 024; unspecified in CheckMate 9LA
KeyNote 024 data source: Rock et al. 2019;¹⁸ KeyNote 042 data source: Mok et al. 2019¹⁹

Sammenstilling av immunrelaterte bivirkninger angir at det er høyere forekomst av hepatitt, binyreinssuffisiens og hypofysitt ved behandling med nivolumab + ipilimumab + platinumdublett enn for pembrolizumab, men det er altså ikke gjort indirekte sammenlikning av disse immunrelaterte bivirkningene.

2.2.4 Andre analyser

Bucher metoden antar proporsjonal hasard. Antagelsen om proporsjonal hasard (PH) var ikke oppfylt for sammenlikningene av data fra:

- Pembrolizumab monoterapi med PD-L1 \geq 50% og blandet histologi
- Pembrolizumab + platinumdublett med PD-L1 < 50% og ikke-plateepitel histologi og for PD-L1 uavhengig av nivå og ikke-plateepitel histologi.
- Pembrolizumab + platinumdublett uavhengig av PD-L1 nivå og plateepitel histologi.

BMS gjennomførte splinebaserte analyser (fractional polynomial models) som tar hensyn til hasard ratioen (HR) kan variere over tid. Resultatene var overveiende konsistente med Bucher analysene.

2.3 LEGEMIDDELVERKETS OPPSUMMERING OG VURDERING AV STUDIEDESIGN OG PICO

Viktige forutsetninger for at resultatene fra indirekte sammenlikninger skal være valide er at studiene er sammenliknbare med hensyn på design og baseline pasientkarakteristika. I tillegg er det en forutsetning at den statistiske metodikken er passende. I avsnittene under beskrives og vurderes disse forutsetningene og resultatenes validitet opp mot norsk klinisk praksis.

Bucher metoden muliggjør indirekte sammenlikning av to intervensjoner via en felles komparator. Den kan ikke utvides til flere intervensjoner. Legemiddelverket mener den anvendte metodikken er egnet. BMS leverte utfyllende dokumentasjon flere ganger i løpet av metodevurderingen.

2.3.1 Studiedesign

Legemiddelverket vurderer at studiene CheckMate 9LA, Keynote 189, Keynote 407, Keynote 024 og Keynote 042 er relevante for metodevurderingen og kan inngå i indirekte sammenlikninger. Noen ulikheter i design kan likevel ha betydning for sammenliknbarheten og validiteten av resultatene.

Det er noen ulikheter i design mellom CheckMate 9LA og Keynote 189 og Keynote 407. Disse to Keynotestudiene var dobbeltblindet, mens CheckMate 9LA var åpen. Keynote 024 og Keynote 042 var åpne studier som CheckMate 9LA. Endepunktene PFS og respons ble vurdert av uavhengig blindet komite i alle studiene, og åpent studiedesign har nok mindre betydning i den indirekte sammenlikningen når begge også ble evaluert etter samme kriterier (RECIST 1.1). Åpent studiedesign kan imidlertid ha hatt innvirkning på valg av etterfølgende behandling. Hvilken retning dette kan ha på estimatene fra de indirekte sammenlikningene er vanskelig å anslå.

I Keynote 189 var det tillatt med behandlingsbytte, slik at pasienter i komparatorarmen kunne motta pembrolizumab monoterapi ved progresjon. Andelen som mottok etterfølgende anti-PD-(L)1 i komparatorarmen var 53,9 %. Også i Keynote 407 og Keynote 024 var det tillatt med behandlingsbytte, slik at pasienter i komparatorarmen kunne motta pembrolizumab monoterapi ved progresjon. Behandlingsbytte var ikke definert i CheckMate 9LA. Andelen som mottok etterfølgende anti-PD-(L)1 i komparatorarmen i Keynote 407 var 49,7 %, mens i Keynote 024 var denne andelen 65 %. I CheckMate 9LA var denne andelen mye lavere (30,2 %). At det var ulike andeler pasienter som fikk etterfølgende behandling med immunterapi gir usikkerhet i de indirekte sammenlikningene av OS. Slik behandling ble gitt etter progresjon og kan gi en tilsynelatende overlevelsesevinst for pasientene i komparatorarmen. Dette er designmessige forskjeller av stor betydning som kan påvirke resultatet av indirekte sammenlikninger av OS, se kap. 2.3.5.

Det var ulik lengde på oppfølgingstiden, og den var kortere i CheckMate 9LA i forhold til Keynote-studiene. Modenheten av dataene vil basert på dette være forskjellig, og effektestimaterne dermed beheftet med varierende grad av usikkerhet. Mer modne data kan gi snevrere konfidensintervall og mindre standardfeil som vil kunne virke inn i en indirekte sammenlikning ettersom spredningsmål for effektestimater inngår i analysene. Oppfølgingstiden i CheckMate 9LA kan være for kort til å fange opp et eventuelt platå i overlevelsen og endring i hasard ratio over tid. Imidlertid kan dette også gjelde flere av Keynote-studiene. BMS sine splinebaserte analyser viste imidlertid overveiende samme resultater som Bucher-analysene. Betydningen av et eventuelt avvik fra proporsjonal hasard er ikke kjent. Legemiddelverket har ikke vurdert disse analysene nærmere da resultatene er omtrent sammenfallende med de andre analysene.

Studiene som inngikk i de indirekte sammenlikningene var alle internasjonale multisenterstudier.

2.3.2 Populasjon

Pasientkarakteristika er overveiende sammenfallende mellom CheckMate 9LA, Keynote 189 og Keynote 407, med unntak av tumorhistologi der Keynote 189 inkluderte pasienter med ikke-plateepitelhistologi og Keynote 407 inkluderte pasienter med plateepitelhistologi. CheckMate 9LA inkluderte både plateepitelhistologi (31 %) og ikke-plateepitel histologi (69 %). BMS vurderte eventuell effekt av dette ved å gjøre analyser på subgruppene basert på histologi og samtidig påpeke at i CheckMate 9LA var effekten vist uavhengig av histologi. Gruppen med plateepitelhistologi i CheckMate 9LA er liten (om lag 30 % av studiepopulasjonen), og det svekker presisjonen til analysene ved at det er få pasienter.

Kliniske eksperter har gitt innspill på at histologi ikke entydig er en viktig prognostisk faktor.

I Keynote 024 og Keynote 042 var det en annen fordeling av PD-L1-uttrykk, hvor det var begrenset til ≥ 50 % i Keynote 024, mens i Keynote 042 var det PD-L1 ≥ 1 % og ≥ 50 %. For å vurdere dette gjorde BMS subgruppeanalyser på gruppen med PD-L1 ≥ 50 % fra CheckMate 9LA i tillegg til analyser på ITT populasjonen. I CheckMate 9LA var effekten vist uavhengig av PD-L1 uttrykk.

CheckMate 9LA var stratifisert på histologi og randomisering dermed ivaretatt i subgruppene med plateepitel og ikke-plateepitel. Stratifiseringen på PD-L1 var på < 1 % og ≥ 1 % slik at subgruppen ≥ 50 % kanskje kan ha skjevheter som påvirker resultatene fra indirekte sammenlikninger. I CheckMate 9LA ble behandlingseffekten vist uavhengig av PD-L1 uttrykk.

Legemiddelverket mener populasjonene kan anees for overveiende sammenliknbare og med angitte subgruppeanalyser som støttende til analysene i ITT populasjonen.

2.3.3 Intervensjon

Dosering av nivolumab, ipilimumab og platinumdublett i CheckMate 9LA er i henhold til godkjent preparatomtale. I norsk klinisk praksis brukes karboplatin heller enn cisplatin, som ble brukt i CheckMate 9LA, ved ikke-plateepitel histologi. I norsk klinisk praksis, og i Keynote-studiene er dessuten behandling med immunterapi begrenset til 2 år. I henhold til protokollen for CheckMate 9LA var maksimal behandlingens lengde begrenset til 2 år. Legemiddelverket mener behandlingen med nivolumab, ipilimumab og platinumdublett i CheckMate 9LA representerer forventet bruk i norsk klinisk praksis og er relevant for metodevurderingen.

2.3.4 Komparator

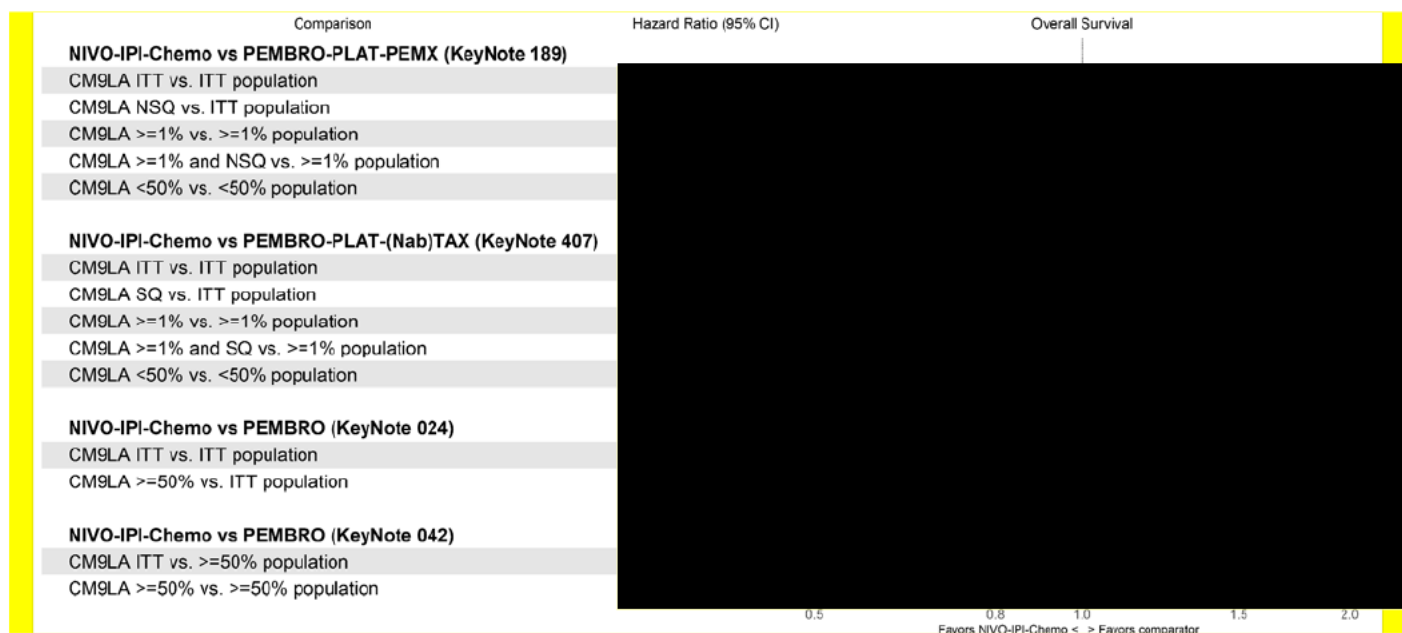
Dosering av pembrolizumab og platinumdublett i de inkluderte Keynote-studiene er i henhold til godkjent preparatomtale. I norsk klinisk praksis bli pembrolizumab i monoterapi gitt som 400 mg hver 6. uke. Det er noe ulike platinumdublettregimer i komparatorarmene i forhold til norske behandlingsretningslinjer og klinisk praksis: karboplatin er anbefalt platinaforbinding og nab-paklitaksel er lite brukt. Legemiddelverket har fått innspill fra klinikere på at komparatorarmenes behandlingsregimer anees være sammenliknbare med hensyn på effekt og sikkerhet, og har også lagt det til grunn i tidligere metodevurderinger (1). Legemiddelverket legger til grunn at behandlingene i Keynote-studiene reflekterer dagens bruk i norsk klinisk praksis, og dermed er relevant for metodevurderingen.

2.3.5 Utfallsmål

Effekt

I studien CheckMate 9LA ble det vist forlenget OS på tvers av histologi og PD-L1 uttrykk ved behandling med nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett sammenliknet med platinumdublett.

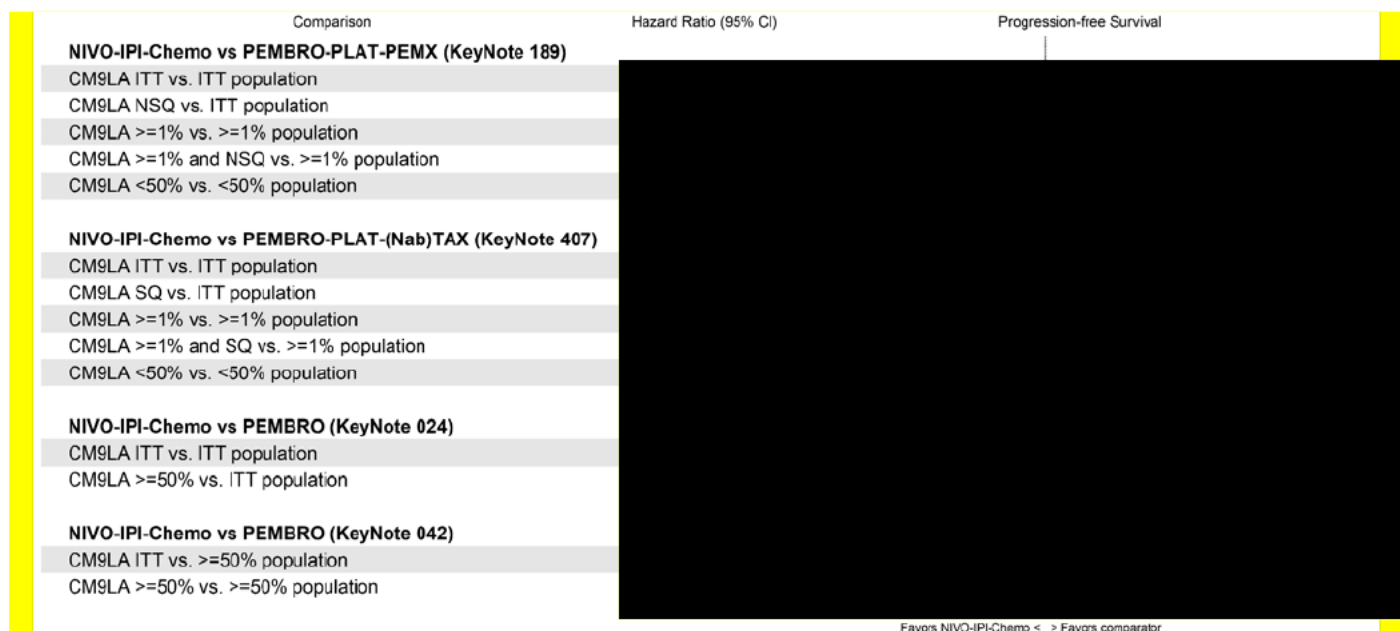
Samlet framstilling av OS-analysene fra de indirekte sammenlikningene er vist i balansediagrammet under.



Figur 6 Balansediagram over alle indirekte sammenlikninger for OS, CheckMate 9LA og Keynote studiene (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Ingen av de indirekte sammenlikningene av OS var statistisk signifikant i favør intervensjon eller komparator. Konfidensintervallene er imidlertid svært brede, spesielt for subgruppeanalysene. Dette kan skyldes mer umodenhet i data fra CheckMate 9LA enn Keynote-studiene. En annen faktor er at antall pasienter i de uttrukne subgruppene er lavere, og dette gir videre spredningsmål. Ulike andeler av etterfølgende behandling med immunterapi som beskrevet i kap 2.3.1 kan også påvirke OS analysene og mulig favorisere nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett fordi andelene pasienter i komparatorarmene som mottok etterfølgende immunterapi var høyere i Keynote-studiene. Legemiddelverket mener resultatene er for usikre til å konkludere med likeverdighet med hensyn på OS.

Under er balansediagram for alle de indirekte sammenlikningene av PFS.



Figur 7 Balansediagram over alle indirekte sammenlikninger av PFS, CheckMate 9LA og Keynote studiene (Kildeinnsendt dokumentasjonspakke BMS)

Konfidensintervallene for subgruppene er ganske vide. Det er også påfallende stor variasjon i punkttestimatet (hasard ratio) avhengig av om analysen er gjort på ITT populasjon eller subgruppe. Legemiddelverket mener analysene viser at pembrolizumab + pemetreksed + platina gir statistisk signifikant bedre PFS enn nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett. Legemiddelverket mener resultatene kan tyde på at pembrolizumab + platinumdublett gir forlenget PFS for pasientgruppen med ikke-plateepitelhistologi.

Ingen av de andre PFS analysene gir statistisk signifikant forskjell mellom intervensjon og komparator. For sammenlikningene mellom CheckMate 9LA og Keynote 407, mener Legemiddelverket det er en trend mot bedre PFS for pembrolizumab + platinumdublett for pasientgruppen med plateepitelhistologi.

Analysene mot pembrolizumab monoterapi gir motsatte resultater avhengig av om Keynote 024 eller Keynote 042 er sammenlikningsgrunnlag. Legemiddelverket mener derfor det ikke er mulig å konkludere rent statistisk om likeverdighet med hensyn på PFS for disse sammenlikningene.

Under er balansediagram for alle de indirekte sammenlikningene av DoR.

Comparison	Hazard Ratio (95% CI)	Duration of Response
NIVO-IPI-Chemo vs PEMBRO-PLAT-PEMX (KeyNote 189)		
CM9LA ITT vs. ITT population		
CM9LA NSQ vs. ITT population		
CM9LA >=1% vs. >=1% population		
CM9LA >=1% and NSQ vs. >=1% population		
NIVO-IPI-Chemo vs PEMBRO-PLAT-(Nab)TAX (KeyNote 407)		
CM9LA ITT vs. ITT population		
CM9LA SQ vs. ITT population		
NIVO-IPI-Chemo vs PEMBRO (KeyNote 024)		
CM9LA ITT vs. ITT population		
CM9LA >=50% vs. ITT population		
NIVO-IPI-Chemo vs PEMBRO (KeyNote 042)		
CM9LA ITT vs. >=50% population		
CM9LA >=50% vs. >=50% population		

Favors NIVO-IPI-Chemo < > Favors pembrolizumab

Figur 8 Balansediagram over alle indirekte sammenlikninger for varighet av respons, CheckMate 9LA og Keynote studiene (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Konfidensintervallene for analysene mot pembrolizumab monoterapi er vide, og bør tolkes med forsiktighet siden oppfølgingstiden er kortere enn for andre endepunkter siden DoR måles fra responstidspunkt og ikke første dose. DoR er signifikant lengre for pembrolizumab monoterapi basert på Keynote 024, men ikke Keynote 042. DoR var signifikant lengre for nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett for plateepitelhistologi. Det var ingen andre signifikante forskjeller.

Balansediagram over resultatene for ORR er vist under.

Comparison	Odds Ratio (95% CI)	Objective Response
NIVO-IPI-Chemo vs PEMBRO-PLAT-PEMX (KeyNote 189)		
CM9LA ITT vs. ITT population		
CM9LA NSQ vs. ITT population		
CM9LA >=1% vs. >=1% population		
CM9LA >=1% and NSQ vs. >=1% population		
CM9LA <50% vs. <50% population		
NIVO-IPI-Chemo vs PEMBRO-PLAT-(Nab)TAX (KeyNote 407)		
CM9LA ITT vs. ITT population		
CM9LA SQ vs. ITT population		
CM9LA >=1% vs. >=1% population		
CM9LA >=1% and SQ vs. >=1% population		
CM9LA <50% vs. <50% population		
NIVO-IPI-Chemo vs PEMBRO (KeyNote 024)		
CM9LA ITT vs. ITT population		
CM9LA >=50% vs. ITT population		
NIVO-IPI-Chemo vs PEMBRO (KeyNote 042)		
CM9LA ITT vs. >=50% population		
CM9LA >=50% vs. >=50% population		

Favors pembrolizumab < > Favors NIVO-IPI-Chemo

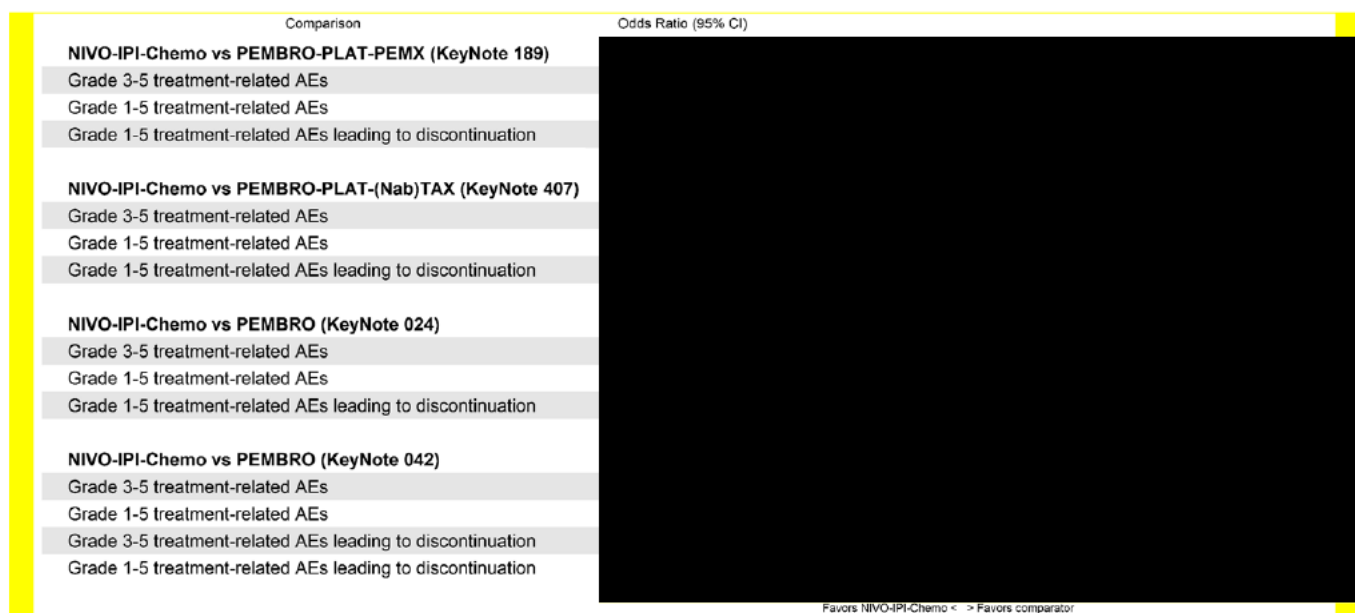
Figur 9 Balansediagram over alle indirekte sammenlikninger for objektiv respons, CheckMate 9LA og Keynote studiene (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Disse analysene viser mindre heterogenitet også innen populasjon enn for de andre utfallsmålene. Legemiddelverket mener ORR er signifikant bedre for pembrolizumab + platindublett for pasienter med ikke-plateepitel histologi (Keynote 189) og at det er tegn til bedre ORR for pembrolizumab + platindublett for de med plateepitel histologi. (Keynote 407). Trenden går noe favør nivolumab + ipilimumab + platindublett sammenliknet med pembrolizumab monoterapi, men det er større variasjon i estimatene her avhengig av populasjon og studie det sammenliknes mot.

Bivirkninger

I CheckMate 9LA var det flere behandlingsrelaterte bivirkninger og alvorlige bivirkninger i intervensjonsarmen sammenliknet med komparatorarmen. Flere pasienter avsluttet behandling på grunn av bivirkninger i intervensjonsarmene enn i komparatorarmen.

Samlet framstilling av de analyserte bivirkningskategoriene er vist i balansediagrammet under.



Figur 10 Balansediagram over alle indirekte sammenlikninger for bivirkninger, ITT populasjon CheckMate 9LA og Keynote studiene (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS).

BMS har i stor grad anvendt upubliserte rådata fra CheckMate 9LA i de indirekte sammenlikningene for ITT populasjonen for å unngå noe de betegner som dobbelttelling. Legemiddelverket mener dette svekker validiteten til analysene da justering for dobbelttelling ikke er beskrevet. Legemiddelverket har ikke vurdert nærmere hva denne justeringen for dobbelttelling betyr.

Ved indirekte sammenlikning av bivirkninger må eventuelle forskjeller i registrering og rapportering mellom studiene tas med i vurderingen og tolkningen av resultatene. Slike forskjeller er vanskelige å justere for, og analysene blir i stor grad naive sammenlikninger. Det er også designmessige forskjeller i hva som kvalifiserer for å være behandlingsavbrudd (discontinuation). I CheckMate 9LA kunne ikke pasienter fortsette med ipilimumab alene dersom nivolumab var kriteriet for å seponere behandling. Ulik behandlinglengde kan også innvirke på bivirkningsfrekvensen, og lengre behandlinglengde gir som regel

økt frekvens. Median behandlingstid i CheckMate 9LA var 6,1 måneder (IQR 2,7 –13,5) i intervensjonsarmen og 2,4 måneder (IQR 2,0 –5,3) i komparatorarmen. Median behandlingstid i Keynote 189 var $9,8 \pm 7,8$ måneder i pembrolizumab + platinumdublettarmen og $6,2 \pm 5,7$ måneder i komparatorarmen. Fra Keynote 407 angis median behandlingstid til 7,1 (0,03 – 26,3) måneder i pembrolizumab + platinumdublettarmen og 4,6 (0,03 – 24,1) måneder i komparatorarmen. Median behandlingstid i Keynote 024 var 7,0 måneder (spredning 1 dag til 18,7 måneder) i pembrolizumab-armen og 3,5 måneder (spredning 1 dag til 16,8 måneder) komparatorarmen. Forskjell i behandlingstid kan derfor ikke alene forklare forskjeller i bivirkningsprofil og frekvens.

Legemiddelverket mener resultatene viser at pembrolizumab monoterapi har signifikant færre av de analyserte bivirkningene enn nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett. For sammenlikningene mot pembrolizumab + platinumdublett er det ikke statistisk signifikant forskjell.

Legemiddelverket mener sikkerhetsprofilen er viktig å belyse i metodevurderingen. I de fleste tilfellene gis platinumdublett bare inntil 4 kurer innledningsvis for den behandlingen som gis i norsk klinisk praksis i dag, mens det er 2 sykluser for nivolumab + ipilimumab + platinumdublett. Bivirkninger relatert til platinumdublett er begrenset til denne fasen, men heller ikke immunterapi-bivirkninger er neglisjerbare i denne fasen. De er relativt sjeldne, men om slike bivirkninger først opptrer, er de ofte alvorlige. Deretter er det kun immunterapi som gir bivirkninger. Kombinasjonen nivolumab + ipilimumab gir i denne fasen høyere risiko enn pembrolizumab i monoterapi. Immunrelaterte bivirkninger opptrer tidligere, hyppigere og angis være mer alvorlige med doseavhengigen ved behandling med CTLA-4 hemmere enn ved behandling med PD-1/PD-L1-hemmere. Bivirkninger kan opptre opp til 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet (30).

2.4 STUDIER SOM PÅGÅR

Tabellen viser oversikt over pågående kliniske studier for kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi ved NSCLC

Tabell 30 pågående kliniske studier for kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi ved NSCLC

Title of the study and RCT	Objective of the study	Intervention	Comparator
CA209227 Part 1 completed DBL 24 January 2018; 15 March 2018 for descriptive OS Part 2 ongoing	To show that nivolumab, nivolumab + ipilimumab, or nivolumab + chemotherapy improves PFS or OS compared with chemotherapy in patients with advanced lung cancer	Part 2 Nivolumab 360 mg + chemotherapy Q3W, up to 4 doses, followed by nivolumab 360 mg Q3W +/- pemetrexed maintenance	Part 2: chemotherapy in 3-week cycles for a maximum of 4 cycles +/- pemetrexed maintenance
CA209568 Part 1 completed DBL 25 August 2017 Part 2 ongoing	Part 1 Determine the ORR in stage IV NSCLC subjects treated with nivolumab plus ipilimumab as first line therapy Part 2 Determine the safety and tolerability of nivolumab + ipilimumab with a short course of chemotherapy in first line stage IV NSCLC	Part 1 nivolumab + ipilimumab (regardless of PD-L1 expression) Part 2 nivolumab + ipilimumab with chemotherapy (regardless of PD-L1 expression)	N/A
CA209012 (completed)	Evaluating the safety and tolerability of nivolumab combined with three chemotherapy	Cohorts with various regimens of nivolumab +	N/A
	regimens (cisplatin/ gemcitabine; cisplatin/ pemetrexed; and carboplatin/ paclitaxel) in subjects with NSCLC	ipilimumab (Cohorts G- J, N-Q) Cohort P: nivolumab 3 mg/kg Q2W + ipilimumab 1 mg/kg Q12W Cohort Q: nivolumab 3 mg/kg Q2W + ipilimumab 1 mg/kg Q6W	
CA209817	Evaluate the safety of nivolumab + ipilimumab in patients with advanced (stage 4 or recurrent) NSCLC	Nivolumab 240 mg + ipilimumab 1 mg/kg Q6W	N/A
CA2099LA	Determine whether nivolumab + ipilimumab combined with chemotherapy is more effective than chemotherapy by itself when treating stage IV NSCLC as the first treatment given for the disease	Nivolumab + ipilimumab with 2 cycles chemotherapy	Nivolumab + ipilimumab chemotherapy
CA209026	Show that nivolumab will improve PFS in subjects with strong stage IV or recurrent PD-L1+ NSCLC compared to chemotherapy	Nivolumab	Investigator's choice of nivolumab + ipilimumab chemotherapy +/- pemetrexed maintenance

3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemidlene nivolumab, ipilimumab og platinumdublett er representert etter hvert velkjente behandlingsprinsipper for ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen vurdert effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med nivolumab, ipilimumab og to sykluser med platinabasert kjemoterapi mot

- 1) Pembrolizumab monoterapi til pasienter med $\geq 50\%$ PD-L1-uttrykk uavhengig av histologi
- 2) Pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og karboplatin til pasienter med $< 50\%$ PD-L1-uttrykk og ikke-plateepitel histologi
- 3) Pembrolizumab i kombinasjon med paklitaxel og karboplatin til pasienter med $< 50\%$ PD-L1-uttrykk og plateepitel histologi

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier, og analysene er basert på indirekte sammenligninger.

Resultatene er presentert i tabellene under, statistisk signifikante resultater er uthevet.

Tabell 31 Indirekte sammenlikning 1) PD-L1 uttrykk $\geq 50\%$ uavhengig av histologi

ITC HR/OR (95 % KI)*	ITT CheckMate 9LA og ITT Keynote 024	PD-L1 $\geq 50\%$ fra CheckMate 9LA og ITT Keynote 024	CheckMate 9LA og PD-L1 $\geq 50\%$ fra Keynote 042
Effekt			
OS			
PFS			
DoR			
ORR (OR)			
Sikkerhet			
Grad 3-5 (OR)			
Grad 1-5 (OR)			
Seponering			

Sikkerhet ITC på ITT fra Keynote 042, * HR<1 i favør nivolumab + ipilimumab + platinumdublett, OR >1 i favør nivolumab + ipilimumab + platinumdublett

Tabell 32 Indirekte sammenlikning 2) PD-L1 uttrykk $< 50\%$ ikke-plateepitel histologi

ITC HR/OR (95 % KI)*	ITT CheckMate 9LA og Keynote 189	PD-L1 $< 50\%$ fra CheckMate 9LA og Keynote 189	ikke-plateepitel histologi fra CheckMate 9LA og ITT fra Keynote 189
Effekt			
OS			
PFS			
DoR			
ORR (OR)			
Sikkerhet			
Grad 3-5 (OR)			
Grad 1-5 (OR)			
Seponering			

* HR<1 i favør nivolumab + ipilimumab + platinumdublett, OR >1 i favør nivolumab + ipilimumab + platinumdublett

Tabell 33 Indirekte sammenlikning 3) PD-L1 uttrykk < 50 % plateepitel histologi

ITC HR/OR (95 % KI)*	ITT CheckMate 9LA og Keynote 407	PD-L1 <50% fra CheckMate 9LA og Keynote 407	plateepitel histologi fra CheckMate 9LA og ITT Keynote 407
Effekt			
OS			
PFS			
DoR			
ORR (OR)			
Sikkerhet			
Grad 3-5 (OR)			
Grad 1-5 (OR)			
Seponering			

* HR<1 i favør nivolumab + ipilimumab + platinumdublett, OR >1 i favør nivolumab + ipilimumab + platinumdublett

Legemiddelverket har vurdert effekt:

Resultatene fra de indirekte sammenlikningene er heterogene og usikre. For ikke-plateepitel histologi (vs. Keynote 189) tyder sammenlikningen på at pembrolizumab + platinumdublett gir signifikant bedre progresjonsfri overlevelse. Det er også en trend mot at pembrolizumab + platinumdublett gir bedret overlevelse for ikke-plateepitel histologi (Keynote 189) sammenlignet med nivolumab, ipilimumab og 2 syklus platinumdublett. For sammenlikningen med pembrolizumab monoterapi for pasienter med PD-L1-uttrykk over 50 % og med pembrolizumab og platinumdublett for pasienter med plateepitelkarsinom er det ingen åpenbare tegn på at det er klinisk relevante forskjeller i effekt. Basert på de utførte analysene kan ikke Legemiddelverket konkludere med likeverdighet med hensyn på effekt. I en vurdering av likeverdighet i klinisk praksis, må sikkerhetsprofilen veies opp mot effekt.

Innspill fra kliniske eksperter er viktig for å vurdere om funnene i de indirekte sammenlikningene er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

Legemiddelverket har vurdert sikkerhet:

Sikkerhetsprofilen er relativt lik, med unntak av for pembrolizumab monoterapi der nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett kommer signifikant dårligere ut. Noe som også er å vente, siden disse pasientene ikke fikk kjemoterapi. Validiteten til analysene er usikker fordi det i stor grad er anvendt bivirkningsdata justert for dobbelttelling fra CheckMate 9LA.

Kliniske eksperter har gitt innspill på at bivirkningsprofilen til kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab er ugunstig/bekymringsfull sammenlignet med den behandlingen som gis i klinisk praksis i dag. Dette vil gjøre at denne kombinasjonsbehandlingen må kunne vise gode data på meroverlevelse for å være et alternativ på lik linje med den behandlingen som er anbefalt per i dag. Dette er foreløpig ikke vist.

Sikkerhetsdata med minimum 36,3 måneders oppfølging fra CheckMate 227 viser at forekomst av utvalgte bivirkninger ved behandling med nivolumab + ipilimumab ser ut til å være stabil utover 18 måneder (31).

Oppmøtefrekvensen for pembrolizumab i monoterapi hver 6. uke er å foretrekke for pasientene og er ressursbesparende for spesialisthelsetjenesten i forhold til hver 3. uke for intervensjonen.

Statens legemiddelverk, 23-03-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutredere
Tove Ragna Reksten
Randi Krontveit

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ 2017 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Pembrolizumab%20-HTA.pdf>.
2. Statens Legemiddelverk. ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft 2020 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_125_Pembrolizumab_Keytruda_1L-metastatisk%20NSCLC%20i%20kombo_%20rapport%201%20av%202-%20hurtig%20MV_offentlig.pdf.
3. Statens Legemiddelverk. ID2018_043 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemtreksed og platinumhaldig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcella lungekreft 2020 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Pembrolizumab%20\(Keytruda\)%20oppdatert%20-%20ID2018_043%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20\(28022019\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Pembrolizumab%20(Keytruda)%20oppdatert%20-%20ID2018_043%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20(28022019).pdf).
4. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo; 2020.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2020.
6. Kreftregisteret. Lungekreft 2020 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft>.
7. European Medicines Agency. Preparatomtale Opdivo [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf.
8. European Medicines Agency. Preparatomtale Yervoy [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf.
9. European Medicines Agency. Preparatomtale Carboplatin [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-4965.pdf>.
10. European Medicines Agency. Preparatomtale Alimta [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alimta-epar-product-information_no.pdf.
11. European Medicines Agency. Preparatomtale Paklitaksel [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-6092.pdf>.
12. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. 2018;378(22):2078-92.
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. 2016;375(19):1823-33.

14. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. 2018;379(21):2040-51.
15. Sykehusinnkjøp HF. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 01.04.2020-31.03.2021 2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Anbefalinger%20for%20onkologi%20pr%2006.11.2020.pdf>.
16. European Medicines Agency. Preparatomtale Keytruda.
17. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. 2020;38(15_suppl):9501-.
18. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021.
19. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al., editors. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) \geq 50%. *ESMO*; 2020: *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(7):537-46.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al., editors. 3-Year Survival Update: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NoneSmall-Cell Lung Cancer WCLC; 2019.
22. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
23. Mok T, Wu Y, Kudaba I, Kowalski D, Cho BC, Turna H, et al., editors. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *WCLC*; 2019.
24. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(14):1505-17.
25. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With

Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2020;15(10):1657-69.

26. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021.

27. Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) \geq 50%. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1181-S2.

28. Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS \geq 50%. Yokohama, Japan: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer (WCLC); 2017.

29. Mok T, Wu Y, Kudaba I, Kowalski D, Cho B, Turna H, et al. Final analysis of the Phase 3 KEYNOTE-42 study: Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic NSCLC. *European Lung Cancer Congress (ELCC)*. Geneva, Switzerland 2019.

30. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA*. 2018;320(16):1702-3.

31. Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee J-S, Schenker M, Caro RB, et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):9500-.

4 APPENDIKS 1

Tabell 34 Studiedesign CheckMate 9LA

	CheckMate 9LA
Design	Åpen, randomisert 1:1, multisenter fase III
Pasientpopulasjon	Ubehandlet Stadium IV NSCLC, plateepitel eller ikke-plateepitel histologi ECOG 0 eller 1 EGFR eller ALK negative N=719
Intervensjon	Nivolumab 360 mg hver 3. uke Ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uke 2 sykluser med histologidrevet kjemoterapi <ul style="list-style-type: none">- Plateepitel – karboplatin AUC 6⁵+ paklitaksel 200 mg/m²- Ikke-plateepitel – karboplatin AUC 5 eller 6 + pemetreksed 500 mg/m² eller cisplatin 75 mg/m²+ pemetreksed 500 mg/m² behandling til progresjon eller toksisitet og maskimalt 2 år n=361
Komparator	Histologidrevet kjemoterapi bestemt av utprøver, på dag 1 hver 3. uke i 4 sykluser <ul style="list-style-type: none">- Plateepitel – karboplatin AUC 6 + paklitaksel 200 mg/m²- Ikke-plateepitel – karboplatin AUC 5 eller 6 + pemetreksed 500 mg/m² eller cisplatin 75 mg/m²+ pemetreksed 500 mg/m² valgfri vedlikehold med pemetreksed 500 mg/m ² på dag 1 hver 3. uke til progresjon eller toksisitet n=358
Oppfølgingstid	Minimum 12,7 måneder
Primært utfallsmål	Totaloverlevelse (OS)
Sekundære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av uavhengig komité Objektiv responsrate (ORR) vurdert av uavhengig komité PFS, OS, ORR basert på PD-L1 ekspresjon Sikkerhet, tolerabilitet, pasientrapporterte utfall og PFS2 var eksplorative

4.1 SYSTEMATISK LITTERATURSØK

Bakgrunn/formål for søket

Identifisere randomiserte kontrollerte studier (RCT) som undersøker behandling av førstelinje lokalavansert eller metastaserende NSCLC med nivolumab alene eller i kombinasjon med ipilimumab og relevante komparatorer. Evidensen vil inngå i indirekte sammenlikninger av nivolumab mot en rekke andre førstelinjebehandlinger.

⁵ area under the plasma drug concentration-time curve (AUC) 6

Kilder

Følgende databaser ved hjelp av OVID SP portalen:

- Epub ahead of print, MEDLINE® og MEDLINE® in process;
- EMBASE
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Søkehistorikken ble vist detaljert i innsendelsen, siste oppdatering var mars 2020.

Tabellen under viser hvilke kongresser som ble undersøkt for relevant litteratur

Tabell 35 Relevante konferanser i perioden 2018 – 2020 (Kilde BMS)

Meeting	2020 Date	2019 Date	2018 Date
IASL/ESMOELCC	April 15-18, Geneva	April 10-13, Geneva	Apr 11-14, Geneva
AACR	April 24-29, San Diego	March 29-April 3, Atlanta	Apr 14-18, Chicago
ASCO	-	May 31-June 4, Chicago	Jun 1-5, Chicago
JSMO (JP)	-	July 18-20, Kyoto	July 19-21, Kobe
Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology	-	-	Sept 22-24
AACR immunotherapies	-	-	Sep 30-Oct 3, NY
ASCO-SITC clinical immune-oncology	-	Feb 28-Mar 2, San Fransisco	Jan 25-27, San Fransisco
ESMO/ECC	-	Sep 27-Oct 1, Barcelona	Oct 19-23, Munich
ESMO symposium on immuno-oncology	-	-	Dec 13-16, Geneva
AACR molecular targets and cancer therapeutics	-	-	Nov 13-16, Dublin
SITC	-	Nov 7-10, Maryland	Nov 7-11, Washington DC
IASLC World conference on lung cancer	-	Oct 10-12, Chicago	Sept 23-26, Toronto
IASLC Asia	-	-	Nov 8-10, Guangzhou
ESMO Asia	-	Nov 22-24, Singapore	Nov 23-25, Singapore
ESMO Symposium on Immuno-oncology	-	Dec 11-14, Geneva	Dec 13-16, Geneva

Abbreviations: AACR = American Association for Cancer Research; ASCO = American Society for Clinical Oncology; ECC = European Cancer Congress; ELCC = European Lung Cancer Congress; ESMO = European Society for Medical Oncology; IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; MD = Maryland; NY = New York; SITC = Society for Immunotherapy of Cancer.

Det ble søkt for pågående studier i ClinicalTrials.gov og World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Studier som hadde status “completed” and “active but not recruiting” ble vurdert for inklusjon.

Søkestrategi/søkestreng

Søkestrengen spesifiserte sykdom, studiedesign og intervensjon

Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS)

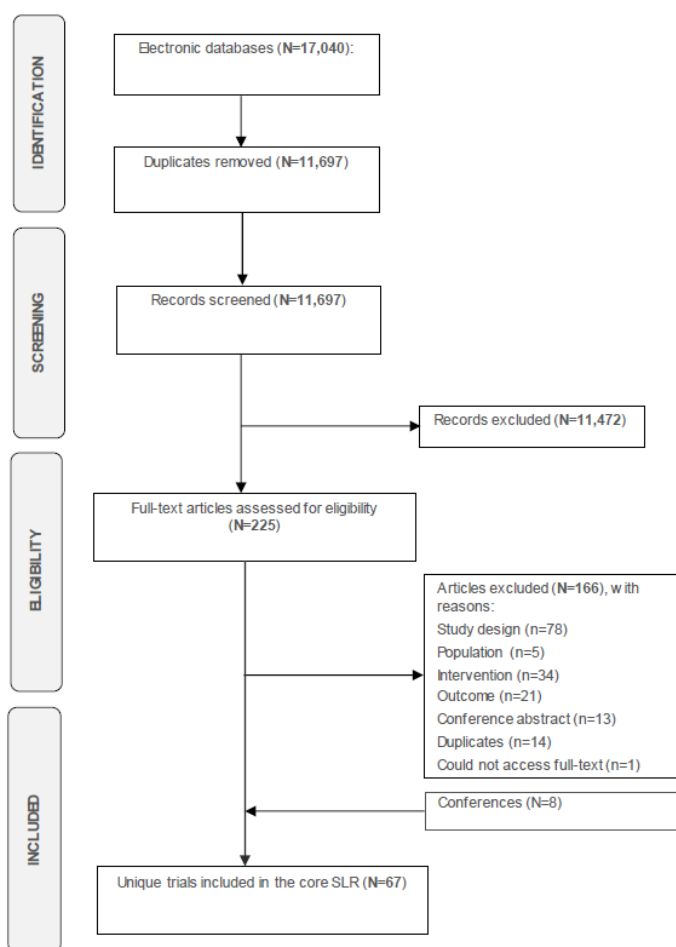
Studiedesign var RCT og det var ingen språkbegrensinger. Tabellen under viser PICO.

Tabell 36 PICO-baserte inklusjonskriterier (Kilde BMS)

Populasjon	Intervensjon/komparator	Utfall
<p>Adults (18 years and older) treated with first-line anticancer therapy for advanced (stage IIIB or IV) or recurrent NSCLC</p> <p>Exclusion: RCTs having 100% of patients who have PS of 2 or greater, are elderly (70 years or older), EGFR+, or ALK+</p>	<p>Nivolumab monotherapy Nivolumab plus ipilimumab Nivolumab plus platinum doublet Pembrolizumab monotherapy (200 mg every 3 weeks) Pembrolizumab plus pemetrexed-based platinum doublet combination Pembrolizumab plus platinum doublet Atezolizumab combination therapy Durvalumab monotherapy Durvalumab plus tremelumab Other durvalumab combination with chemotherapy Camrelizumab Tislelizumab</p> <p>Carboplatin or cisplatin-based platinum doublet combinations with 3rd generation chemotherapies (excluding pemetrexed and nab-paclitaxel): paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, irinotecan, docetaxel</p> <p>Pemetrexed-based carboplatin/cisplatin-doublet combinations</p> <p>Etoposide-based platinum-doublet combinations: Nab-paclitaxel plus carboplatin</p> <p>Necitumumab plus cisplatin plus gemcitabine Bevacizumab with platinum doublet combination Bevacizumab with pemetrexed-based platinum doublet Gemcitabine plus docetaxel or gemcitabine plus vinorelbine S-1 plus platinum Single agent chemotherapy: gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel Best supportive care (BSC)</p> <p>Exclusion: Regimens involving planned administration of only 2 cycles; regimens involving a necitumumab-based regimen, a</p>	<p>Efficacy:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Overall survival (OS) – Progression-free survival (PFS) – Time to progression (TTP) – Objective response rate (ORR) – Complete response (CR) – Partial response (PR) – Stable disease (SD) – Progressive disease – Disease control rate (DCR) – Duration of response (DoR) – Time to treatment failure (TTF) <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> – Overall discontinuation during treatment phase – Discontinuation due to AEs – Treatment-related death (Grade 5 AEs) – Overall incidence of Grade 3 or 4 AEs – Overall incidence of serious AEs – Individual AEs (hematologic and non-hematologic)

	durvalumab-based regimen, or nivolumab monotherapy.	
--	---	--

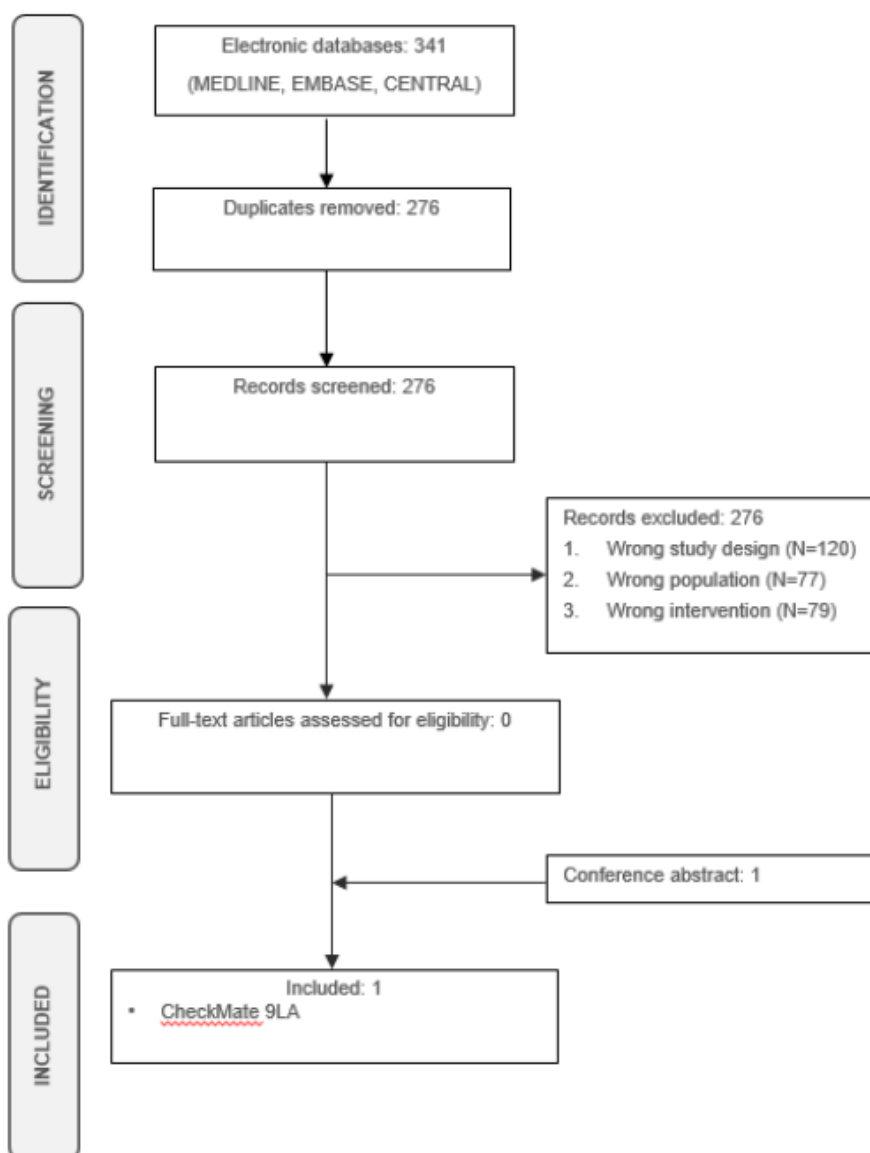
To reviewere gikk gjennom abstraktene og en tredje konsultert dersom uenigheter. Fulltekst artiklene ble gjennomgått to ganger av to reviewere og en tredje konsultert dersom uenigheter. PRISMA diagrammet er vist i figuren under. Totalt ble de identifisert 67 unike studier som ble inkludert fra litteratursøket.



Figur 11 PRISMA diagram for litteratursøket, alle oppdateringer (Kilde BMS)

Totalt ble 67 unike RCTer funnet i litteratursøket som vist i figuren over. BMS har beskrevet alle oppdateringene i søket og hvilke nye treff som hver oppdatering fant.

PRISMA diagrammet under viser resultatet fra et oppdatert søk 1. juni 2020 for å identifisere studier med kombinasjonen nivolumab – ipilimumab – kjemoterapi fra MEDLINE, EMBASE og CENTRAL.



Figur 12 PRISMA diagram for litteratursøket etter nivolumab – ipilimumab – kjemoterapi, 1. juni 2020 (Kilde BMS)

Inkluderte studier

Søket var vidt med hensyn på komparatorer. BMS beholdt to studier med nivolumab (CheckMate 026 og CheckMate 227), fem studier med pembrolizumab (Keynote 024 og 042, Keynote 189, Keynote 407 og Keynote 021 (fas II)), fem studier med atezolizumab (IMpower 110, IMpower 132, IMpower 131, IMpower 130 og IMpower 150), en studie med durvalumab (MYSTIC), en studie med camrelizumab (CAMRE), 34 studier med necitumumab, nab-paklitaxsel, bevacizumab, pemetreksed og S-1 basert terapi, 19 studier med etoposid - platinum eller gemcitabin - vinorelbin/docetaxsel.

BMS beskriver at for inklusjon i indirkete sammenlikninger ble studier med regulatorisk godkjenning i noe BMS kaller nøkkelregioner inkludert Canada, og som hadde kontrollarm med platinumdublett inkludert videre pembrolizumab monoterapi (Keynote 024 og Keynote 042), pembrolizumab – platinumdublett (Keynote 189), pembrolizumab – platinumdublett – (nab)paklitaxel (Keynote 407) og atezolizumab – karboplatin – nabpaklitaxel (Impower 130). Siste datakutt fra studiene ble inkludert.

Datauttrekk

Følgende data fra de inkluderte studiene ble trukket ut av en person og validert av en annen person:

Tabell 37 Datauttrekk fra inkluderte studier (Kilde BMS)

Study details	Eligibility	Baseline patient characteristics	Intervention and comparators	Endpoints
<ul style="list-style-type: none"> – Author, year, clinical trial number and name, and associated publications – Study Design: phase, location, year of study conduct, blinding, stratification variables used in randomization process – Study duration – Duration of follow-up – Use of maintenance therapy – Population (ITT, MITT, PPP, safety) 	<ul style="list-style-type: none"> Stage of disease; – Histology; – ECOG PS; – Presence of CNS/brain metastases and liver metastases; – Previous malignancy; – Previous autoimmune disease, HCV infection, and HIV; – Mutations status (EGFR, ALK, KRAS); – Threshold applied for PD-L1 expression; – Prior anticancer therapy (adjuvant chemotherapy, surgery, radiotherapy) – PD-L1 receptor expression 	<ul style="list-style-type: none"> Age, % male, race/ethnicity, disease stage (including if recurrent), time of diagnosis, tumour histology, PS, smoking history, % with PD-L1 protein expression, % with ALK translocations, % with EGFR mutations, % with KRAS mutations. 	<ul style="list-style-type: none"> – Protocol-specified: Regimen, dose, days of administration, cycle frequency, and number of cycles – Observed: Number of cycles and treatment duration. 	<ul style="list-style-type: none"> Primary efficacy endpoints: – PFS (arm-specific estimates, relative scale estimates) In the event that this is not available we extracted Event Free Survival (EFS)/Failure Free Survival (FFS)/Time to Progression (TTP) if available – OS (arm-specific estimates, relative scale estimates) – Data for OS and PFS Kaplan Meier (KM) curves were extracted into Excel® using WebPlotDigitizer; – Assumptions regarding proportional hazards made by study investigators (for time-to-event data) – Timing of and methods for addressing treatment cross-over / switching
				<ul style="list-style-type: none"> Secondary efficacy endpoints: – Objective Response Rate (ORR) – Complete Response (CR) – Partial Response (PR) – Stable disease (SD) – Progressive disease (PD) – Disease control rate (DCR)

				<ul style="list-style-type: none"> – Duration of response (DoR) – Treatment to treatment failure (TTF) – The criteria used to assess response (e.g. the revised Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.129) – Time point(s) at which response was measured.
				<p>Safety endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Discontinuation (due to AEs, overall) – Treatment-related death (grade5 AEs) – Overall incidence of grade3/4 AEs – Overall incidence of serious AEs – Individual AEs: anaemia, neutropenia, febrile neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, ischemic events, venous thromboembolic events, fatigue/asthenia, hypomagnesemia, nausea, vomiting, alopecia, dehydration, hypertension, skin reactions, and neuropathy. – Immune-mediated AEs: rash, diarrhea, pneumonitis, nephritis, acute kidney injury, hepatitis, AST increased, ALT increased, hypophysitis, adrenal insufficiency
				<p>HRQoL endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> – HRQoL instruments reported – Time point(s) measured – Evidence of improvement

Binære endepunkter ble ekstrahert som n/N og %, forløpsdataendepunkter som median tid til hendelse, gjennomsnitt tid til hendelse, antall hendelser på spesifikke tidspunkt, hasard ratio (96 % KI) og digitaliserte Kaplan-Meier kurver etter Guyots algoritme. Livskvalitetsdata var svært ulikt målt og rapportert og ble derfor initialt registrert med ja/nei om det var rapportert, instrument, når målt og om det var en gjennomsnittlig forbedring i løpet av studien. Basert på dette ble det laget et revidert sett med livskvalitetsdata oversikt over relevante og ofte rapporterte utfall.

Data for subgruppene histologi (plateepitel/ikke-plateepitel), PD-L1 uttrykk og tumor-mutasjonstatus ble ekstrahert per effekt-endepunkt dersom de var tilgjengelig i publikasjonen.

Kvalitetsvurdering

Risiko for bias ble vurdert basert på anbefalingene fra NICE - Guide to the methods of technology appraisal. Dette ble kun gjort på de fagfellevurderte publikasjonene fordi konferanseabstrakter ikke har all nødvendig informasjon. Syv områder ble vurdert:

- Randomisering gjennomført tilfredsstillende
- Behandlingstilordning skjult tilfredsstillende
- Prognostiske faktorer likt fordelt i baseline mellom behandlingsarmene
- Blinding
- Balansert eller uventet frafall i armene
- Tegn på selektiv rapportering av utfall
- ITT-analyse gjennomført

Legemiddelverkets vurdering

Litteratursøket er nylig oppdatert og transparent. Det var omfattende med hensyn på komparatorer, men BMS har redegjort tydelig for hvilke som er aktuelle for bruk i indirekte sammenlikninger. PICO er relevant i forhold til norsk klinisk praksis og aktuell bestilling. De studiene som ble inkludert videre er relevante for norske forhold.

BMS har gjort en egnethetsvurdering av sammenliknbarhet av alle de 67 opprinnelig inkluderte studiene med hensyn på PICOS. Legemiddelverket har ikke gått nærmere inn på denne da dette er gjort parvis for de studiene som faktisk er inkludert i de indirekte sammenlikningene. Legemiddelverket vurderer sammenliknbarhet av de studiene som inngår i de indirekte sammenlikningene under omtale av disse.

De studiene som er inkludert videre er relevante for norsk klinisk praksis i forhold til p.t. gjeldende beslutninger og LIS-anbud for tidligere ubehandlet metastatisk NSCLC uten EGFR eller ALK mutasjoner. Unntatt er IMpower 130 fordi atezolizumab – karboplatin – nabpaklitaxel foreløpig ikke er besluttet innført i Norge. Legemiddelverket ser ikke nærmere på den sammenlikningen.

4.2 INDIREKTE SAMMENLIKNINGER - RESULTATER

Under er subgruppeanalyser fra indirekte sammenlikninger av CheckMate 9LA og Keynote 189 vist.

Tabell 38 CheckMate 9LA PD-L1 $\geq 1\%$ versus Keynote 189 PD-L1 $\geq 1\%$ (Kilde innsendt dokumentstasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 189	
Intervention	Nivo+ipi+Chemo	Chemo	Pembro+plat+pem	Plat+pem
N	203	204	260	128
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		20. may 2020	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		31.0 (26.5 to 38.8)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.8 (0.2 – 38.8)	
Median OS, months (95% CI)	15.8 (13.8 - NA)	10.9 (9.5 - 13.2)	23.2 (20.6 - 27.4)	11.3 (8.8 - 18.7)
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.64 (0.50 - 0.82)		0.62 (0.48 - 0.80)	
Data source	Paz-Ares <i>et al.</i> 2021		Rodriguez-Abreu <i>et al.</i> ASCO 2020. Calculated from combined 1-49% and $\geq 50\%$ KM curves. ^d	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		21. september 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		23.1 (18.6 to 30.9)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.7 (0.2 to 30.9)	
Median PFS, months (95% CI)	7.1 (5.6 – 9.0)	4.7 (4.2 - 5.6)	10.4 (9.1 - 13.4)	4.9 (4.7 - 6.0)
HR (95% CI)	0.67 (0.53 – 0.84)		0.41 (0.33 - 0.53)	
Data source	Paz-Ares 2021 (Appendix Figure S6)		Gadgeel <i>et al.</i> 2020 (Appendix Figure S2)	
ITC HR (95 % CI) ^a				

Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		21. september 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		23.1 (18.6 to 30.9)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.7 (0.2 to 30.9)	
Median DoR, months (95% CI)	11.0 (8.5–NR)	5.4 (4.3–9.6)	13.6 (1.2+ - 29+)	7.1 (2.4 - 22+)
Hazard Ratio HR (95% CI)	██████████		0.46 (0.29 - 0.74)	
Data source	HR calculated from CM9LA raw data; Medians reported by Paz-Ares <i>et al.</i> 2021 (Table S5)		Medians reported by Gadgeel <i>et al.</i> JCO 2020 (Figure S3); HR calculated from associated KM curve Gadgeel <i>et al.</i> JCO 2020 (Figure S3).	
ITC HR (95 % CI) ^a	██████████		██████████	
Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		21. september 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		23.1 (18.6 to 30.9)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.7 (0.2 to 30.9)	
Complete + partial response, n (%)	6 (3.0) + 82 (40.4)	2 (1.0) + 54 (26.5)	4 (1.5) + 141 (54.2)	1 (0.8) + 28 (21.9)
ORR (%)	43.3	27.5	55.8	22.7
Data source	Paz-Ares <i>et al.</i> 2021 (Table S5)		Gadgeel <i>et al.</i> 2020 (sum of 1-49% and ≥50% subgroup data)	
ITC ORR odds ratio	██████████		██████████	

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo, ^d In Rodriguez-Abreu 2020 OS was reported for PD-L1 1-49% (HR = 0.66; 95% CI: 0.46 – 0.96) and for PD-L1 ≥50% (HR = 0.59; 95% CI: 0.40 – 0.86). The KM curves were combined to produce medians and HRs for the overall ≥1% population

Tabell 39 CheckMate 9LA PD-L1 $\geq 1\%$ og ikke-plateepitel histologi versus Keynote 189 PD-L1 $\geq 1\%$ (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 189	
Intervention	Nivo+ipi+Chemo	Chemo	Pembro+plat+pem	Plat+pem
N	130	130	260	128
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		20. may 2020	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		31.0 (26.5 to 38.8)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.8 (0.2 – 38.8)	
Median OS, months (95% KI)	██████████	██████████	23.2 (20.6 - 27.4)	11.3 (8.8 - 18.7)
Hazard Ratio HR (95% CI)	██████████		0.62 (0.48 - 0.80)	
Data source	9LA raw data		Rodriguez-Abreu et al. ASCO 2020. Calculated from combined 1-49% and $\geq 50\%$ KM curves. ^d	
ITC HR (95 % CI) ^a	██████████		██████████	
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		21. september 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		23.1 (18.6 to 30.9)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.7 (0.2 to 30.9)	
Median PFS, months (95% CI)	██████████	██████████	10.4 (9.1 - 13.4)	4.9 (4.7 - 6.0)
HR (95% CI)	██████████		0.41 (0.33 - 0.53)	
Data source	9LA raw data		Gadgeel 2020 (Appendix Figure S2)	
ITC HR (95 % CI) ^a	██████████		██████████	

Duration of response (DoR)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		21. september 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		23.1 (18.6 to 30.9)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.7 (0.2 to 30.9)	
Median DoR, months (95% CI)	██████████	██████████	13.6 (1.2+ - 29+)	7.1 (2.4 - 22+)
Hazard Ratio HR (95% CI)	██████████		0.46 (0.29 - 0.74) ^b	
Data source	9LA raw data		Medians reported by Gadgeel <i>et al.</i> JCO 2020 (Table S3); HR calculated from associated KM curve Gadgeel <i>et al.</i> JCO 2020 (Table S3).	
ITC HR (95 % CI) ^a	██████████		██████████	
Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		21. september 2018	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		23.1 (18.6 to 30.9)	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		18.7 (0.2 to 30.9)	
Complete + partial response, n (%)	██████████	██████████	4 (1.5) + 141 (54.2)	1 (0.8) + 28 (21.9)
ORR (%)	██████	██████	55.8	22.7
Data source	9LA raw data		Gadgeel <i>et al.</i> 2020 (sum of 1-49% and ≥50% subgroup data)	
ITC ORR odds ratio	██████████		██████████	

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo, ^d In Rodriguez-Abreu 2020 OS was reported for PD-L1 1-49% (HR = 0.66; 95% CI: 0.46 – 0.96) and for PD-L1 ≥50% (HR = 0.59; 95% CI: 0.40 – 0.86). The KM curves were combined to produce medians and HRs for the overall ≥1% population

Under er subgruppeanalyser fra indirekte sammenlikninger av CheckMate 9LA og Keynote 407 vist.

Tabell 40 CheckMate 9LA PD-L1 ≥1% versus Keynote 407 PD-L1 ≥1% (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 407	
	Nivo+ipi+Chemo	Chemo	PEMBRO-PLAT-(NAB)TAX	Placebo+PLAT-(NAB)TAX
N	203	204	176	177

Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median OS, months (95% KI)	15.8 (13.8 - NA)	10.9 (9.5 - 13.2)	18.9 (9.5 - 14.7) ^d	12.8 (14.0 - 22.2) ^d
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.64 (0.50 - 0.82)		0.67 (0.51 - 0.87)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol.</i> 2021		Paz-Ares <i>et al. JTO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median PFS, months (95% CI)	7.1 (5.6 - 9.0)	4.7 (4.2 - 5.6)	8.2 (6.3 - 10.2)	4.6 (4.2 - 5.8)
HR (95% CI)	0.67 (0.53 - 0.84)		0.50 (0.39 - 0.63)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol.</i> 2021 (Figure S6)		Paz-Ares <i>et al. JTO</i> 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Objective response rate (ORR)				
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Complete + partial response, n (%)	6 (3.0) + 82 (40.4)	2 (1.0) + 54 (26.5)	5 (2.8) + 99 (56.3)	5 (2.8) + 61 (34.5)
ORR (%)	43.3	27.5	59.1	37.3
Data source	Paz-Ares 2021 (Table S5)		Paz-Ares <i>et al. JTO</i> 2020	
ITC ORR odds ratio				

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo, ^d Medians and 95% Cis are as reported by Paz-Ares *et al*; however, the 95% Cis may have been reversed in the publication, as they do not capture the medians.

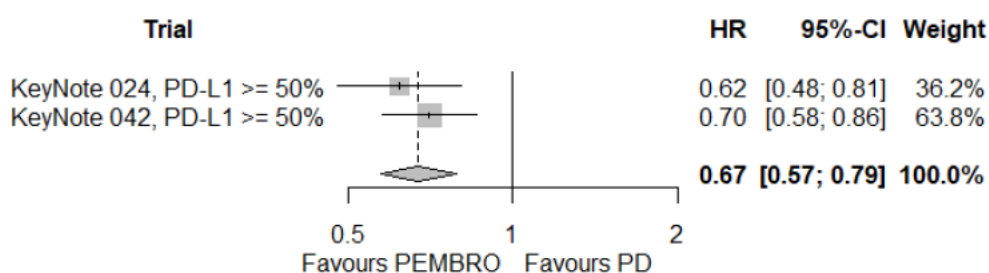
Tabell 41 CheckMate 9LA PD-L1 $\geq 1\%$ med plateepitel histologi versus Keynote 407 PD-L1 $\geq 1\%$ (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 407	
Intervention	Nivo+ipi+Chemo	Chemo	PEMBRO-PLAT-(NAB)TAX	Placebo+PLAT-(NAB)TAX
N	74	74	176	177
Overall Survival (OS)				
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,7		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median OS, months (95% KI)			18.9 (9.5 – 14.7)	12.8 (14.0 – 22.2)
Hazard Ratio HR (95% CI)			0.67 (0.51 - 0.87)	
Data source	9LA raw data		Paz-Ares <i>et al.</i> JTO 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-Free Survival (PFS)				
Definition	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1	
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019	
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported	
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)	
Median PFS, months (95% CI)			8.2 (6.3 – 10.2)	4.6 (4.2 - 5.8)
HR (95% CI)			0.50 (0.39 - 0.63)	
Data source	9LA raw data		Paz-Ares <i>et al.</i> JTO 2020	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Duration of response (DoR)				
Definition	NA		NR	
Data cut	NA		NA	
Median follow-up, months (range) ^f	NA		NR	
Median DoR, months (95% CI)	NA	NA	NR	NR
Hazard Ratio HR (95% CI)	NA		NR	
	NA		NR	
ITC HR (95 % CI) ^a			NR	

Objective response rate (ORR)			
Definition (complete response + partial response)	Committee assessed RECIST 1.1		Committee assessed RECIST 1.1
Data cut	9. mars 2020		9. mai 2019
Median follow-up: randomization to data cut-off, months (range)	Minimum follow-up 12,2		Not reported
Median follow-up: randomization to data cut-off or death, months	13.2 (IQR: 6.4 - 17.0)		14,3 (0,1-31,3)
Complete + partial response, n (%)			5 (2.8) + 99 (56.3) 5 (2.8) + 61 (34.5)
ORR (%)			59.1 37.3
Data source	9LA raw data		Paz-Ares et al. JTO 2020
ITC ORR odds ratio			

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions, ^c Odds ratio >1 favours nivo + ipi + chemo,

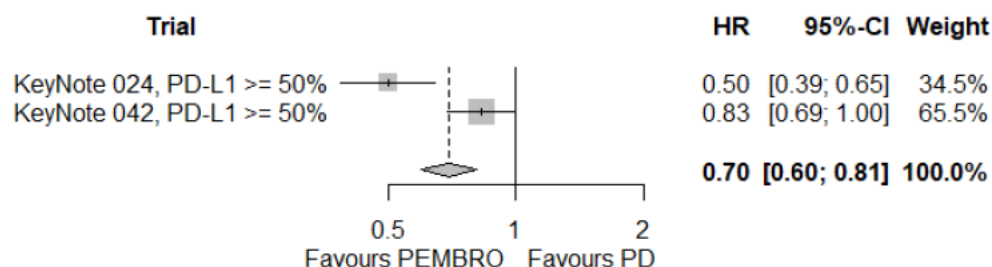
Under vises resultater for indirekte sammenlikninger der Keynote 024 og Keynote 042 er sammenslått via metaanalyse før indirekte sammenliknet med CheckMate 9LA.



Figur 13 Balansediagram over OS for pembrolizumab monoterapi versus platinumdublett (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Note: Analysis is based on a fixed effect model in a frequentist framework

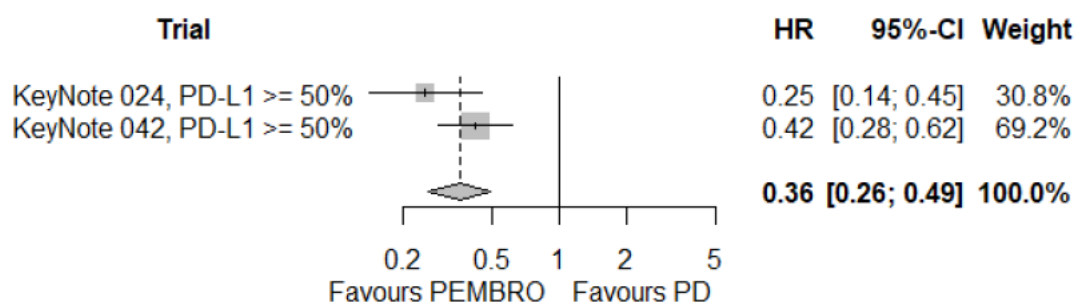
Data sources: Brahmer et al. ESMO 2020 (KeyNote 024); Mok et al. ELCC 2019 (KeyNote 042).



Figur 14 Balansediagram over PFS for pembrolizumab monoterapi versus platinumdublett (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Note: Analysis is based on a fixed effect model in a frequentist framework

Data sources: Brahmer et al. ESMO 2020 (KeyNote 024); Mok et al. ELCC 2019 (KeyNote 042).



Figur 15 Balansediagram over DoR for pembrolizumab monoterapi versus platinumdublett (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Note: Analysis is based on a fixed effect model in a frequentist framework

Data sources: Hazard ratios calculated from individual patient-level data reconstructed from Kaplan-Meier curves presented by Brahmer et al. WCLC 2017 (KeyNote 024); Mok et al. ELCC 2019 (KeyNote 042).

Tabell 42 CheckMate 9LA ITT versus metaanalysert Keynote 024 + Keynote 042 PD-L1 \geq 50% populasjon (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 024 + Keynote 042	
	Nivo+ipi+Chemo	Chemo	Pembro	Chemo
Intervention				
N	361	358	154 + 299 = 453	151 + 300 = 451
Overall Survival (OS)				
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.66 (0.55 - 0.80)		0.67 (0.57 - 0.79)	
Data source	Paz-Ares et al. Lancet Oncol 2021		Figur 13	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-free Survival (PFS)				

Hazard Ratio HR (95% CI)	0.68 (0.57 - 0.82)	0.70 (0.60 - 0.81)
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021	Figur 14
ITC HR (95 % CI) ^a		
Duration of response (DoR)		
Hazard Ratio HR (95% CI)		0.36 (0.26 - 0.49)
Data source	HR calculated from CM9LA raw data; Medians reported by Paz-Ares <i>et al. 2021</i>	Figur 15
ITC HR (95 % CI) ^a		

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions

Tabell 43 CheckMate 9LA PD-L1 ≥ 50% populasjon versus metaanalysert Keynote 024 + Keynote 042 PD-L1 ≥ 50% populasjon (Kilde innsendt dokumentasjonspakke BMS)

Study	CheckMate 9LA		Keynote 024 + Keynote 042	
Intervention	Nivo+ipi+Chemo	Chemo	Pembro	Chemo
N	76	98	154 + 299 = 453	151 + 300 = 451
Overall Survival (OS)				
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.66 (0.44 - 0.99)		0.67 (0.57 - 0.79)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021		Figur 13	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Progression-free Survival (PFS)				
Hazard Ratio HR (95% CI)	0.61 (0.42 - 0.89)		0.70 (0.60 - 0.81)	
Data source	Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021; Figure S6 (D)		Figur 14	
ITC HR (95 % CI) ^a				
Duration of response (DoR)				
Hazard Ratio HR (95% CI)			0.36 (0.26 - 0.49)	
Data source	Medians reported in Paz-Ares <i>et al. Lancet Oncol</i> 2021; Table S5; HR calculated from raw data.		Figur 15	
ITC HR (95 % CI) ^a				

^a HR<1 favours nivo + ipi + chemo, ^b calculated from Kaplan-Meier curve reconstructions

5 APPENDIKS 2 OPPFØLGINGSTID

Tabellen under viser ulikheter i definisjon av oppfølgingstider mellom studiene i de indirekte sammenlikningene. For CheckMate 9LA, gav database lukkingen 9. mars 2020 minimum oppfølgingstid for OS på 12,7 måneder som.

Tabell 44 Ulikheter i definisjon av oppfølgingstid mellom studiene i de indirekte sammenlikningene (Kilde BMS)

Study	Data cut date	Follow-up time definition	Reported follow-up time, months	Source
KEYNOTE 189	November 8, 2017	Median time from randomization	10.5 (range 0.2 to 20.4)	Gandhi (2018)
KEYNOTE 189	September 21, 2018	1. Median time from randomization to database cut off 2. Median time from randomization to death or database cutoff, whichever occurred first 3. Mean treatment duration	1. 23.1 (range 18.6 to 30.9) 2. 18.7 (range 0.2 to 30.9) 3. 9.8 (SD 7.8) in pembro-combo group and 6.2 (SD 5.7) in chemo group	Gadgeel (2020)
KEYNOTE 407	May 21, 2018	Median time from randomization to death or the date of data cutoff for those alive	7.8 (0.1 to 19.1)	Paz-Ares (2018)
KEYNOTE 407	May 9, 2019	Median time from randomization to death or the date of data cutoff for those alive	14.3 (0.1 to 31.3)	Paz-Ares (2020)
KEYNOTE 024	May 9, 2016	Median time from randomization	11.2 (6.3 to 19.7)	Reck (2016)
KEYNOTE 024	June 1, 2020	Median time from randomization to database cut-off	59.9 (range 55.1-68.4)	Brahmer (2020) Brahmer (2020b)

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kommentar til ID2020_056 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi

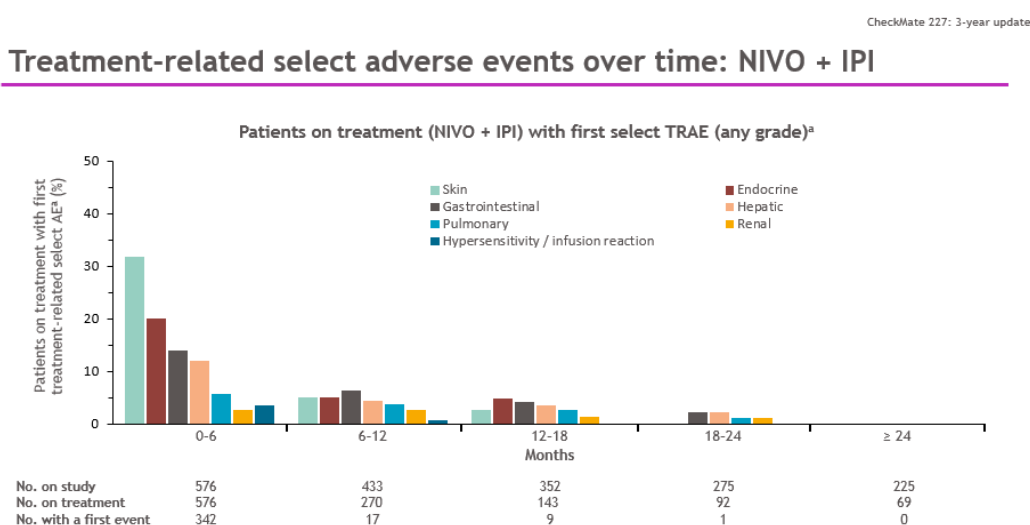
Bristol Myers Squibb (BMS) ønsker å takke Legemiddelverkets saksbehandlere for godt samarbeid og dialog underveis i prosessen. Legemiddelverket har underveis etterspurt relevante oppdaterte analyser med tanke på oppfølgingstid, samt nye analyser mot aktuelle komparatorer. Dette har blitt levert fortløpende og Legemiddelverket uttrykker i rapporten dokumentasjonen som tilstrekkelig utfyllende.

Et sentralt poeng i dokumentasjonen BMS sendte til Legemiddelverket var sammenhengen mellom studiene CheckMate 9LA og CheckMate 227 for å forstå langtidsvirkningene av dobbel immunterapi, både med tanke på effekt og sikkerhet. Etter BMS sitt syn er det derfor svært overraskende at det kan synes som at CheckMate 227 ikke har vært vurdert som relevant for metodevurderingen, ettersom studien ikke er nevnt i rapporten. Studien ble av EMA sett på som relevant i vurderingen av effekt og sikkerhet; CheckMate 227 er omtalt over 30 ganger i EPAR i relasjon til klinisk effekt, sikkerhet og farmakologiske vurderinger. Videre hadde markedsføringstillatelsen for CheckMate 9LA bakgrunn også i to supporterende studier, CheckMate 568 og CheckMate 227.

Det kan virke som at Legemiddelverket legger stor vekt på tilbakemeldinger fra klinikere de har snakket med i vurderingen av sikkerhet, da det blant annet hevdes flere steder i rapporten at «kombinasjonen nivolumab + ipilimumab er kjent toksisk, spesielt over tid.»

Det er uklart for BMS hvilke holdepunkter SLV har for å hevde dette.

Figur 1 viser utvikling for når første behandlingsrelaterte bivirkning inntreffer for pasienter behandlet med kombinasjonen fra CheckMate 227-studien over de første 24 mnd. av behandlingen.



Database lock: February 28, 2020. Dosage was NIVO (3 mg/kg Q2W) + IPI (1 mg/kg Q6W). Maximum treatment duration for NIVO + IPI was 2 years.
^aSelect AEs were events with a potential immunological cause that required frequent monitoring/intervention; percentages were for patients who had events of any grade reported between first dose and 30 days after last dose of study treatment.

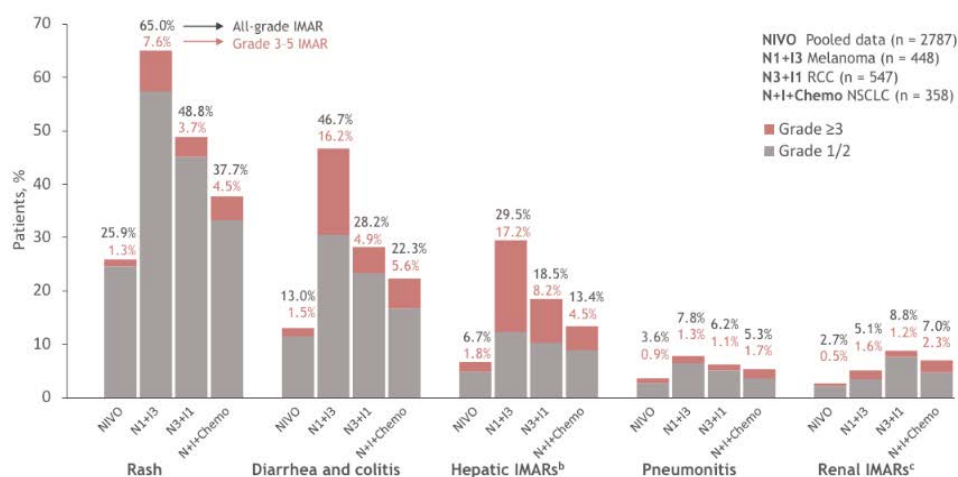
Fig. 1. Tidspunkt for når behandlingsrelaterte bivirkninger inntreffer de første 24 mnd., fra 3-årsoppdatering fra CM227.

Videre henviser Legemiddelverket til at den kliniske effekten er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT). I tillegg til klinisk effekt, er imidlertid også sikkerhet en vesentlig del av EMAs underlag for MT. I EPAR benyttes også informasjon fra CheckMate 227 med tanke på sikkerhet som støtteinformasjon.

Pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og (nab-) paklitaxel ble i 2018 innført for førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%. Dette skjedde etter at Bestillerforum i første omgang hadde sendt saken tilbake til SLV, med bakgrunn i at innsendte analyse var basert på 7,8 mnd. median oppfølgingstid. Med bakgrunn i oppdatert analyse med median oppfølgingstid på 14,3 mnd., ble kombinasjonen besluttet innført. BMS er enig i at kort oppfølgingstid øker usikkerhet, men mener at det kan være verdt å merke seg den relativt begrensede forskjellen i oppfølgingstid mellom endelig innsendelse i ovennevnte vurdering fra Keynote 407 (14,3 mnd.), mot median oppfølgingstid på 13,2 mnd. for CheckMate 9LA, og 43,1 mnd. for CheckMate 227, om den hadde blitt hensyntatt i Legemiddelverkets vurdering. Videre ble pembrolizumab i kombinasjon med pemetreksed og kjemoterapo innført på bakgrunn av data fra Keynote 189 med median oppfølgingstid på 10,5 mnd.

Legemiddelverket konkluderer med at «for sammenligningen med pembrolizumab monoterapi for pasienter med PD-L1-uttrykk over 50 % og med pembrolizumab og platinumdublett for pasienter med plateepitelkarsinom er det ingen åpenbare tegn på at det er klinisk relevante forskjeller i effekt. Basert på de utførte analysene kan ikke Legemiddelverket konkludere med likeverdighet med hensyn på effekt. I en vurdering av likeverdighet i klinisk praksis, må sikkerhetsprofilen veies opp mot effekt.» Videre skriver man at «sikkerhetsprofilen er relativt lik, med unntak av for pembrolizumab monoterapi der nivolumab + ipilimumab + 2 sykluser platinumdublett kommer signifikant dårligere ut. Noe som også er å vente, siden disse pasientene ikke fikk kjemoterapi. Kliniske eksperter har gitt innspill på at bivirkningsprofilen til kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab er ugunstig/bekymringsfull.» Kombinasjonen nivolumab + ipilimumab er imidlertid en etablert behandling av melanom og nyrekreft. Figur 2 viser andel med de mest vanlige immunrelaterte bivirkninger for behandling med nivolumab alene, for doseringene av kombinasjonen nivolumab + ipilimumab brukt for føflekkreft og nyrekreft, samt for kombinasjonen fra CheckMate 9LA. Igjen er det vanskelig å se på hvilket grunnlag man hevder at bivirkningsprofilen er ugunstig.

Most common nonendocrine IMARs for NIVO monotherapy and NIVO+IPI ± chemotherapy^a



^aSome patients may have experienced more than one IMAR. ^bIncludes liver function test abnormalities. ^cNephritis or renal dysfunction. EU, European Union; IMAR, immune-mediated adverse reaction; IPI, ipilimumab; N1+I3, NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg Q3W; N3+I1, NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg Q3W; N+I+Chemo, NIVO 360 mg Q3W + IPI 1 mg/kg Q6W + chemotherapy; NIVO, nivolumab; NSCLC, non-small cell lung cancer; RCC, renal cell

Fig. 2. Mest vanlige immunrelaterte bivirkninger med monoterapi og kombinasjonsbehandling, fra SmPC Opdivo, mars 2021.

Det er BMS sin oppfattelse at ikke alle klinikere som behandler lungekreft i Norge deler de subjektive meninger som det er konkludert med her i rapporten. Rapportens konklusjoner indikerer at det legges stor vekt på innspillene fra de kliniske fagekspertene og at det påvirker vurderingen av likeverdighet og i det tilfellet er det ønskelig fra BMS sin side at SLV sikrer seg et bredt faglig innspill som er forankret i en nasjonal konsensus og at man også spør nasjonale og/eller internasjonale fagekspertene som har erfaring med kombinasjonen nivolumab + ipilimumab eller nivolumab + ipilimumab + 2xkjemo i lungekreftpasienter.

Med bakgrunn i Legemiddelverkets konklusjon om at man ikke er i stand til å vurdere likeverdighet, vil BMS kunne komme tilbake med oppdatert informasjon, så snart dette er tilgjengelig.